(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114867751 B
(45)授权公告日 2024.11.29

(21)申请号 202080071573.7
(22)申请日 2020.08.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114867751 A
(43)申请公布日 2022.08.05
(30)优先权数据
62/885,751 2019.08.12 US
62/902,318 2019.09.18 US
62/911,010 2019.10.04 US
63/056,115 2020.07.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/046005 2020.08.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/030488 EN 2021.02.18
(73)专利权人 阿帕特夫研究和发展有限公司
地址 美国华盛顿
(72)发明人 D·L·宾纽尔
G·贺尔南德兹-霍约斯
琳达·米舍 D·范西特斯
M·H·纳尔逊 P·帕夫利克
(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所 11313
专利代理师 王珺 段丹辉
(51)Int.Cl.
C07K 16/46(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 101589062 A,2009.11.25
CN 107709367 A,2018.02.16
审查员 陈佩
权利要求书5页 说明书106页
序列表155页 附图38页

(54)发明名称

4-1BB和OX40结合蛋白及相关组合物和方法、抗-4-1BB抗体、抗-OX40抗体

(57)摘要

本公开提供了与4-1BB和/或OX40特异性结合的抗体,包括与4-1BB和OX40结合的双特异性抗体,以及包含此类抗体的组合物。还提供了使用此类抗体和组合物治疗病症诸如癌症的方法。

CN 114867751 B

1.一种双特异性抗体,其按照从氨基端到羧基端的顺序包含:(i)第一单链可变片段(scFv),(ii)接头,(iii)免疫球蛋白恒定区,和(iv)第二scFv,其中(a)所述第一scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人OX40抗原结合结构域,或(b)所述第一scFv包含人OX40抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,其中

所述人4-1BB抗原结合结构域包含(i)VH-CDR 1,其是GYTFTSYW(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2,其是IYPSGGST(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;(iii)VH-CDR3,其是ASFSDGYYAYAMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;(iv)轻链可变结构域(VL)-CDR1,其是QSVSSY(SEQ ID NO:8)的氨基酸序列;(v)VL-CDR2,其是YAS(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;和(vi)VL-CDR3,其是QQGYNLPYT(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;并且

所述人OX40抗原结合结构域包含(i)VH-CDR1,其是GFTLSYYG(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2,其是ISHDGSDK(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;(iii)VH-CDR3,其是SNDQFDP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;(iv)VL-CDR1,其是NIGSKS(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列;(v)VL-CDR2,其是DDS(SEQ ID NO:15)的氨基酸序列;和(vi)VL-CDR3,其是QVWDSSSDHVV(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列;

其中CDR是IMGT定义的CDR。

2.一种双特异性抗体,其按照从氨基端到羧基端的顺序包含:(i)第一单链可变片段(scFv),(ii)接头,(iii)免疫球蛋白恒定区,和(iv)第二scFv,其中(a)所述第一scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人OX40抗原结合结构域,或(b)所述第一scFv包含人OX40抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,其中

所述人4-1BB结合结构域包含(a)SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,(b)SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL,(c)SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:22的氨基酸序列的VL,(d)SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL,(e)SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,或(f)SEQ ID NO:143的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL;

所述人OX40结合结构域包含(a)SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL,(b)SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(c)SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(d)SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(e)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(f)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(g)SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(h)SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(i)SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(j)SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(k)SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(l)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(m)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(n)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(o)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(p)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL,(q)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:39的氨基

酸序列的VL,(r)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL,或(s)SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL;

其中CDR是IMGT定义的CDR。

3.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述人4-1BB结合结构域包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL。

4.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述人4-1BB结合结构域包含介于所述VH和所述VL之间的接头;所述接头包含氨基酸$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。

5.如权利要求4所述的抗体,其中n=3-5。

6.如权利要求5所述的抗体,其中n=4。

7.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中包含人4-1BB结合结构域的scFv为SEQ ID NO:42、44、58、63、77和145中任一个的氨基酸序列。

8.如权利要求7所述的抗体,其中包含人4-1BB结合结构域的scFv为SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

9.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述人4-1BB结合结构域能够与食蟹猴4-1BB结合。

10.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述人OX40结合结构域包含介于所述VH和所述VL之间的接头;所述接头包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。

11.如权利要求10所述的抗体,其中n=3-5。

12.如权利要求11所述的抗体,其中n=4。

13.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中包含人OX40结合结构域的scFv为SEQ ID NO:46、47、52、54、56、59-62、64-76和146中任一个的氨基酸序列。

14.如权利要求13所述的抗体,其中包含所述人OX40结合结构域的scFv为SEQ ID NO:59、62或66中任一个的氨基酸序列。

15.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述OX40结合结构域能够与食蟹猴OX40结合。

16.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中包含人4-1BB结合结构域的scFv为SEQ ID NO:58的氨基酸序列并且其中包含人OX40结合结构域的scFv为SEQ ID NO:59、62或66中的任一个的氨基酸序列。

17.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区包含IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgD的免疫球蛋白CH2和CH3结构域。

18.如权利要求17所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区包含IgG1的免疫球蛋白CH2和CH3结构域。

19.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体不含CH1结构域。

20.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代和/或缺失以防止与FcγR1、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIa和FcγRIIIb结合。

21.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代和/或缺失以防止或降低Fc介导的T细胞激活。

22.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代和/或缺失以防止或降低CDC活性。

23.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代和/或缺失以防止或降低ADCC活性。

24.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述免疫球蛋白恒定区包含含根据EU编号系统的取代E233P、L234A、L235A、G237A和K322A和缺失G236的IgG1 CH2结构域。

25.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人4-1BB结合结构域之间和介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的接头。

26.如权利要求25所述的抗体,其中介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人4-1BB结合结构域之间和/或介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的所述接头包含10-30个氨基酸。

27.如权利要求26所述的抗体,其中介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人4-1BB结合结构域之间或介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的所述接头包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。

28.如权利要求27所述的抗体,其中n=1。

29.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体为二聚体。

30.如权利要求29所述的抗体,其中所述二聚体是同型二聚体。

31.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中(ii)中的接头是铰链,所述铰链是IgG_1铰链。

32.如权利要求31所述的抗体,其中所述铰链包含SEQ ID NO:115的氨基酸1-15。

33.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中(ii)中的接头是铰链,所述铰链和免疫球蛋白恒定区包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

34.如权利要求33所述的抗体,其中所述抗体包含介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的接头,其中所述接头包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。

35.如权利要求34所述的抗体,其中n=1。

36.如权利要求29所述的抗体,其中所述人4-1BB结合结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列并且其中所述人OX40结合结构域包含SEQ ID NO:59、62或66中的任一个的氨基酸序列。

37.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含选自由SEQ ID No:78-100和144组成的组的氨基酸序列。

38.如权利要求37所述的抗体,其中所述抗体是包含两个相同多肽的同型二聚体,每个多肽包含选自由SEQ ID NO:78-100和144组成的组的氨基酸序列。

39.如权利要求38所述的抗体,其中所述抗体为SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

40.如权利要求39所述的抗体,其中所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽为SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

41.如权利要求38所述的抗体,其中所述抗体为SEQ ID NO:81的氨基酸序列。

42.如权利要求41所述的抗体,其中所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽为SEQ ID NO:81的氨基酸序列。

43.如权利要求38所述的抗体,其中所述抗体为SEQ ID NO:90的氨基酸序列。

44.如权利要求43所述的抗体,其中所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽为SEQ ID NO:90的氨基酸序列。

45.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够同时与人4-1BB和人OX40结合。

46.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够促进$CD8^+$T、$CD4^+$T和/或NK细胞的剂量依赖性扩增。

47.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够促进CD8+T、CD4+T和NK细胞的剂量依赖性扩增。

48.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够激活CD8+T、CD4+T和/或NK细胞。

49.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够激活CD8+T、CD4+T和NK细胞。

50.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够引发CD8+T、CD4+T和/或NK细胞中的颗粒酶表达。

51.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体溶解肿瘤细胞。

52.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体具有小于8的理论pI。

53.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体表现出64-69的Tm。

54.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体能够增加IFN-γ、IL-2和/或TNF-α从经刺激的PBMC的分泌。

55.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体是分离的。

56.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其中所述抗体的单克隆抗体。

57.如权利要求1-2中任一项所述的抗体,其还包含可检测标记。

58.一种编码如权利要求1-57中任一项所述的抗体的多核苷酸。

59.一种包含如权利要求58所述的多核苷酸的载体。

60.如权利要求59所述的多核苷酸的载体,其中所述载体是表达载体。

61.一种宿主细胞,其包含如权利要求58所述的多核苷酸或如权利要求59或60所述的载体,所述宿主细胞选自哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞和细菌细胞中的一种或多种。

62.一种宿主细胞,其包含编码如权利要求1-57中任一项所述的抗体的多核苷酸的组合,所述宿主细胞选自哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞和细菌细胞中的一种或多种。

63.如权利要求62所述的宿主细胞,其中所述多核苷酸是在单个载体上编码的。

64.如权利要求62所述的宿主细胞,其中所述多核苷酸是在多个载体上编码的。

65.如权利要求61-64中任一项所述的宿主细胞,其选自由CHO、HEK293或COS细胞组成的组。

66.一种产生与人4-1BB和人OX40特异性结合的抗体的方法,其包括培养如权利要求61-65中任一项所述的宿主细胞使得产生所述抗体。

67.如权利要求66所述的方法,还包括回收所述抗体。

68.一种用于非诊断目的的检测样品中的4-1BB和OX40的方法,所述方法包括使所述样品与如权利要求1-57中任一项所述的抗体接触。

69.如权利要求68所述的方法,其中所述样品包含细胞。

70.一种药物组合物,其包含如权利要求1-57中任一项所述的抗体和药学上可接受的赋形剂。

71.如权利要求1-57中任一项所述的抗体或如权利要求70所述的药物组合物在制备用于治疗受试者中的癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自由黑素瘤、肾癌、胰腺癌、肺癌、胃癌、肠癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、肝癌、脑癌或血液学癌症、肉瘤、或淋巴瘤组成的组。

72.如权利要求71所述的用途,其中所述受试者是人。

73.如权利要求71或72所述的用途,其中所述受试者在肿瘤浸润淋巴细胞上表达4-1BB和OX40。

74.如权利要求71所述的用途,其中所述癌症是结肠癌。

4-1BB和OX40结合蛋白及相关组合物和方法、抗-4-1BB抗体、抗-OX40抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求保护美国临时申请号62/885,751(2019年8月12日提交)、62/902,318(2019年9月18日提交)、62/911,010(2019年10月4日提交)和63/056,115(2020年7月24日)的利益,每个临时申请特此通过引用整体并入。

[0003] 通过EFS-WEB以电子方式提交的序列表的引用

[0004] 以电子方式提交的序列表(名称:4897_004PC04_Seqlisting_ST25.txt;大小:366,599字节;和创建日期:2020年8月12日)的内容根据《美国联邦法规第37篇第1.52条第(5)项(37 C.F.R.§1.52(e)(5))特此通过引用并入。

技术领域

[0005] 本公开涉及与4-1BB和/或OX40特异性结合的抗体,包括与4-1BB和OX40结合的双特异性抗体,以及包含所述抗体的组合物。这些抗体可用于增强免疫响应和用于治疗病症,包括实体瘤癌症。

背景技术

[0006] 4-1BB(CD137)和OX40是TNF受体(TNFR)家族的成员(Bremer,ISRN Oncol.:371854(2013))。这些受体不是组成型存在于原初T或NK细胞上:它们的表达是由通过T细胞受体(TCR)对T细胞的刺激或NK细胞中的其它刺激触发的。4-1BB主要在CD8 T细胞和NK细胞中上调,而OX40主要在CD4 T细胞上上调。这些受体的功能是为T细胞和NK细胞提供共刺激信号。这些受体的激活是通过与4-1BB配体(4-1BBL)或OX40配体(OX40L)三聚体相互作用进行三聚化而自然触发的,从而导致信号转导和特定细胞功能的启动。4-1BB通过增加IFN-γ、颗粒酶和抗凋亡基因的表达来增强CD8 T细胞和NK细胞的效应子功能,从而引起更多和更好的效应子CD8 T细胞和NK细胞的生成。OX40通过增强CD4 T细胞产生IL-2的能力和记忆CD4 T细胞的克隆扩增来增强CD4 T细胞的效应子功能。

[0007] 4-1BB和OX40常常在肿瘤浸润淋巴细胞上表达,且事实上,它们的表达已被用于鉴定肿瘤特异性T细胞。人实体瘤常常受淋巴细胞,主要是CD8+和CD4+ T细胞浸润。肿瘤浸润淋巴细胞的积聚常常与受各种恶性肿瘤影响的患者的存活率提高相关。(Ye等人,OncoImmunology 2:e27184(2013);Montler等人,Clin Transl Immunology 5:e70(2016))。

[0008] 可以经由单克隆抗体诱导4-1BB受体和OX40受体的三聚化。在一些已公开的实例中,已开发单克隆抗体以通过其Fc区与Fcγ受体结合来诱导信号传导,从而诱导受体的更高阶聚类(Mayes等人,Nature Reviews Drug Discovery 17:509(2018))。

[0009] 各种诱导和自发的肿瘤模型中的临床前结果表明,用激动剂抗体靶向4-1BB可以导致肿瘤清除和持久的抗肿瘤免疫。乌瑞芦单抗(urelumab)和乌托鲁单抗(utomilumab)是在包括治疗实体瘤在内的适应症的正在进行临床试验的情况下的激动剂抗4-1BB单克隆抗

体。尽管有初步的功效迹象,但乌瑞芦单抗的临床开发一直受到1mg/kg以上剂量的炎症性肝毒性的阻碍。乌托鲁单抗的效力不如乌瑞芦单抗,但与乌瑞芦单抗相比,它的安全性有所提高(Chester等人,Blood 131:39-57(2018))。需要一种靶向4-1BB的有效治疗剂,该治疗剂不会引起如用乌瑞芦单抗所观察到的肝毒性或其它全身性损伤。

[0010] 已报道,OX40激动剂会增加T细胞浸润到肿瘤中。靶向OX40的另一个优点是OX40信号传导可以防止Treg介导的抗肿瘤免疫响应阻抑。在几种临床前小鼠癌症模型中,包括4T-1乳腺癌、B16黑素瘤、Lewis肺癌和几种化学诱导的肉瘤,注射OX40激动剂已产生治疗响应。(Ohsima等人,J.Immunology 159:3838-3848(1997);Imura等人,J.Exp.Med.183:2185-2195(1996);Maxwell等人,J.Immunology164:107-112(2000);Gough等人,J.Immunotherapy 33(8):798-809(2010))。

[0011] 鼠抗人OX40 mAb(克隆9B12)是在30名晚期实体瘤患者的临床试验中测试的第一种OX40激动试剂。在这项I期研究中,虽然没有患者根据RECIST标准显示出客观响应,但一些免疫响应,如血液中抗原经历过的CD4+和CD8+ T细胞的Ki67染色,增加,表明T细胞的激活增强。另外,检测到肿瘤浸润性Treg对OX40的上调。总体而言,激动剂抗OX40mAb 9B12耐受良好,具有轻度至中度的副作用。(Curti等人,Cancer Res.73(24):7189-7198(2013))。

[0012] 在一些情况下,研究人员已经生成了含有多个抗4-1BB或OX40的结合结构域(>2)或者多个OX40L和4-1BBL胞外结构域的融合物的蛋白质构建体以诱导激动作用。在其它实例中,存在含有与4-1BB或OX40的一个或多个结合结构域和与肿瘤特异性抗原的一个或多个结合结构域的双特异性蛋白质。结合和经由肿瘤抗原结合的聚类诱导4-1BB和OX40的聚类和信号传导。然而,预计这些构建体中没有一个会刺激肿瘤浸润淋巴细胞,即CD8+ T细胞、CD4 T+细胞和NK细胞的功能,并且这样做时效应细胞的脱靶激活(即通过与Fcγ R1、Fcγ RIIa、Fcγ RIIb、Fcγ RIIa和Fcγ RIIIb结合而激活)最少至没有。因此,为了选择性地加强肿瘤浸润淋巴细胞的活性(对循环淋巴细胞的影响最小至没有),需要结合至并刺激4-1BB和OX40的双特异性抗体。

发明内容

[0013] 如本文所证明的,与4-1BB和OX40结合的双特异性蛋白(例如,ADAPTIR™双特异性蛋白)通过与一种受体结合来起到诱导另一种受体的信号传导而起作用,反之亦然。有利地,这使用一种治疗性蛋白质引起两种受体的激动。双特异性蛋白的Fc区可以含有消除与Fcγ受体和补体相关蛋白结合的修饰,使得双特异性蛋白的活性严格依赖于相同或不同细胞上两种受体的存在。在一种或两种受体不存在的情况下未观察到活性。重要的是,本文提供的双特异性构建体导致T和NK细胞增殖的剂量依赖性增加,而靶向4-1BB和OX40的单特异性构建体的组合不能这样。

[0014] 在某些情况下,本文提供的双特异性抗体包含多肽,所述多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含:(i)第一单链可变片段(scFv),(ii)接头,任选地其中所述接头是铰链区,(iii)免疫球蛋白恒定区,和(iv)第二scFv,其中(a)所述第一scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人OX40抗原结合结构域,或(b)所述第一scFv包含人OX40抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人4-1BB抗原结合结构域。

[0015] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人4-1BB抗原结合结构域,其中所述4-1BB抗

原结合结构域竞争性抑制包含含有SEQ ID NO:17的重链可变结构域(VH)和含有SEQ ID NO:18的轻链可变结构域(VL)的抗体与人4-1BB的结合。

[0016] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人4-1BB抗原结合结构域,其中所述4-1BB抗原结合结构域和包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL的抗体,与人4-1BB的相同表位特异性结合。

[0017] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人4-1BB抗原结合结构域,其中所述人4-1BB抗原结合结构域包含SEQ ID NO:17的所述VH和SEQ ID NO:18的所述VL中的六个互补决定区(CDR)或SEQ ID NO:19的所述VH和SEQ ID NO:20的所述VL中的六个CDR。

[0018] 在某些情况下,所述CDR是IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0019] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人4-1BB抗原结合结构域,其中所述人4-1BB抗原结合结构域包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0020] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人4-1BB抗原结合结构域,其中所述人4-1BB抗原结合结构域包含VH和VL,其中所述VL包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

[0021] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人OX40抗原结合结构域,其中所述OX40抗原结合结构域竞争性抑制包含含有SEQ ID NO:29的VH和含有SEQ ID NO:28的VL的抗体与人OX40的结合。

[0022] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人OX40抗原结合结构域,其中所述OX40抗原结合结构域和包含含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL的抗体,与人OX40的相同表位特异性结合。

[0023] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人OX40抗原结合结构域,其中所述人OX40抗原结合结构域包含SEQ ID NO:29的所述VH和SEQ ID NO:28的所述VL中的六个CDR。

[0024] 在某些情况下,所述CDR是IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0025] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人OX40抗原结合结构域,其中所述人OX40抗原结合结构域包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列。

[0026] 在某些情况下,本文提供的抗体包含人OX40抗原结合结构域,其中所述人OX40抗原结合结构域包含VH和VL,其中所述VL包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0027] 在某些情况下,抗体是单特异性的。

[0028] 在某些情况下,抗体是IgG抗体。在某些情况下,抗体是IgG_1抗体。

[0029] 在某些情况下,所述抗体还包含重链恒定区和轻链恒定区,任选地其中所述重链恒定区是人IgG_1重链恒定区,并且任选地其中所述轻链恒定区是人IgGκ轻链恒定区。

[0030] 在某些情况下,抗体是单链Fv(scFv)。在某些情况下,抗体包含Fab、Fab′、$F(ab')_2$、scFv、二硫化物连接的Fv或scFv-Fc。

[0031] 在某些情况下,包含4-1BB结合结构域的抗体是双特异性的。在某些情况下,双特异性抗体包含人OX40抗原结合结构域。在某些情况下,所述人OX40抗原结合结构域(a)竞争性抑制包含含有SEQ ID NO:29的VH和含有SEQ ID NO:28的VL的抗体与人OX40的结合,(b)和包含含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL的抗体,与人OX40的相同表位特异性结合,(c)包含SEQ ID NO:29的所述VH和SEQ ID NO:28的所

述VL中的六个CDR,任选地其中所述CDR是IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR,(d)包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列,和/或(e)包含VH和VL,其中所述VL包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0032] 在某些情况下,包含OX40结合结构域的抗体是双特异性的。在某些情况下,双特异性抗体包含人4-1BB抗原结合结构域。在某些情况下,所述人4-1BB抗原结合结构域(a)竞争性抑制包含含有SEQ ID NO:17的VH和含有SEQ ID NO:18的VL的抗体与人4-1BB的结合,(b)和包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL的抗体,与人4-1BB的相同表位特异性结合,(c)包含SEQ ID NO:17的所述VH和SEQ ID NO:18的所述VL中的六个CDR或SEQ ID NO:19的所述VH和SEQ ID NO:20的所述VL中的六个CDR,任选地其中所述CDR是IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR,(d)包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列,和/或(e)包含VH和VL,其中所述VL包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

[0033] 在某些情况下,本文提供的双特异性抗体包含(a)人4-1BB抗原结合结构域和(b)人OX40抗原结合结构域,其中所述4-1BB抗原结合结构域包含:(i)VH-CDR1,其包含GYTFTSYW(SEQ ID NO:5)的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2,其包含IYPGSSTT(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列;(iii)VH-CDR3,其包含ASFSDGYYAYAMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;(iv)轻链可变结构域(VL)-CDR1,其包含QDISNY(SEQ ID NO:8)的氨基酸序列;(v)VL-CDR2,其包含YTS(SEQ ID NO:9)的氨基酸序列;和(vi)VL-CDR3,其包含QQGYTLPYT(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;并且所述OX40抗原结合结构域包含:(i)VH-CDR1,其包含GFTLSYYG(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列;(ii)VH-CDR2,其包含ISHDGSDK(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列;(iii)VH-CDR3,其包含SNDQFDP(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列;(iv)VL-CDR1,其包含NIGSKS(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列;(v)VL-CDR2,其包含DDS(SEQ ID NO:15)的氨基酸序列;和(vi)VL-CDR3,其包含QVWDSSSDHVV(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列。

[0034] 在本文提供的双特异性抗体的某些情况下,所述人4-1BB抗原结合结构域(a)竞争性抑制包含含有SEQ ID NO:17的VH和含有SEQ ID NO:18的VL的抗体与人4-1BB的结合,(b)和包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL的抗体,与人4-1BB的相同表位特异性结合,(c)包含SEQ ID NO:17的所述VH和SEQ ID NO:18的所述VL中的六个CDR或SEQ ID NO:19的所述VH和SEQ ID NO:20的所述VL中的六个CDR,任选地其中所述CDR是IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR,(d)包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列,和/或(e)包含VH和VL,其中所述VL包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

[0035] 在本文提供的双特异性抗体的某些情况下,所述人OX40抗原结合结构域(a)竞争性抑制包含含有SEQ ID NO:29的VH和含有SEQ ID NO:28的VL的抗体与人OX40的结合,(b)和包含含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL的抗体,与人OX40的相同表位特异性结合,(c)包含SEQ ID NO:29的所述VH和SEQ ID NO:28的所述VL中的六个CDR,任选地其中所述CDR是IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR,(d)包含VH和VL,其中所述VH包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列,和/或(e)包含VH和VL,其中所述VL包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0036] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含VH,所述VH包含与选自由SEQ ID NO:

17、19、21、23、32和143组成的组的氨基酸序列有至少75％、80％、85％、90％、95％或99％同一性的氨基酸序列。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17、19、21、23、32和143中任一个的氨基酸序列的VH。

[0037] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含与选自由SEQ ID NO:18、20、22和24组成的组的氨基酸序列有至少75％、80％、85％、90％、95％或99％同一性的氨基酸序列的VH。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:18、20、22和24中任一个的氨基酸序列的VL。

[0038] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含(a)含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,(b)含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL,(c)含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的VL,(d)含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL,(e)含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,或(f)含有SEQ ID NO:143的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL。

[0039] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL。

[0040] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含在同一多肽链的VH和VL。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域的VH在人4-1BB结合结构域的VL的N端。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域的VH在人4-1BB结合结构域的VL的C端。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含介于VH和VL之间的接头。在某些情况下,所述接头包含氨基酸$(Gly_4Ser)_n$,其中n＝1-5(SEQ ID NO:117)。在某些情况下,n＝3-5或n＝4-5。在某些情况下n＝4。

[0041] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:42、44、58、63、77和145中任一个的氨基酸序列的scFv。

[0042] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的scFv。

[0043] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域能够与食蟹猴4-1BB结合。

[0044] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域能够激动人4-1BB活性。

[0045] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含人源化VH和VL序列。

[0046] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含VH,所述VH包含与选自由SEQ ID NO:25、27、29、31和33组成的组的氨基酸序列有至少75％、80％、85％、90％、95％或99％同一性的氨基酸序列。在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:25、27、29、31和33中任一个的氨基酸序列的VH。

[0047] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含VL,所述VL包含与选自由SEQ ID NO:26、28、30和34-41组成的组的氨基酸序列有至少75％、80％、85％、90％、95％或99％同一性的氨基酸序列。在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:26、28、30和34-41中任一个的氨基酸序列的VL。

[0048] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含(a)含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL,(b)含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(c)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ

ID NO:26的氨基酸序列的VL,(d)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(e)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(f)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(g)含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(h)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(i)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(j)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(k)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(l)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(m)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(n)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(o)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(p)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL,(q)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL,(r)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL,或(s)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL。

[0049] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含(a)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(b)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,或(c)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL。

[0050] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含在同一多肽链的VH和VL。在某些情况下,所述人OX40结合结构域的VH在人OX40结合结构域的VL的N端。在某些情况下,所述人OX40结合结构域的VH在人OX40结合结构域的VL的C端。在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含介于VH和VL之间的接头。在某些情况下,所述接头包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。在某些情况下,n=3-5。在某些情况下,n=4。

[0051] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:46、47、52、54、56、59-62、64-76和146中任一个的氨基酸序列的scFv。在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:59、62或66中任一个的氨基酸序列的scFv。

[0052] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域能够与食蟹猴OX40结合。

[0053] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域能够激动人OX40活性。

[0054] 在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含鼠类或大鼠VH和VL序列。

[0055] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,并且其中所述人OX40结合结构域包含(a)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(b)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,或(c)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL。

[0056] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的scFv并且其中所述人OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:59、62或66中的任一个的氨基酸序列的scFv。

[0057] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域和所述人OX40结合结构域处于同一多肽上。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域在所述人OX40结合结构域的N端。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域在所述人OX40结合结构域的C端。

[0058] 在某些情况下,所述抗体包含免疫球蛋白恒定区。在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区包含IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgD的免疫球蛋白CH2和CH3结构域。在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区包含IgG1的免疫球蛋白CH2和CH3结构域。在某些情况下,所述抗体不含CH1结构域。

[0059] 在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止与Fc γR1、Fc γRIIa、Fc γRIIb、Fc γRIIa和Fc γRIIIb结合。在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止或降低Fc介导的T细胞激活。在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止或降低CDC活性。在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区与野生型免疫球蛋白恒定区相比包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止或降低ADCC活性。在某些情况下,所述免疫球蛋白恒定区包含IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代E233P、L234A、L235A、G237A和K322A和缺失G236。

[0060] 在某些情况下,所述抗体包含介于免疫球蛋白恒定区和人4-1BB结合结构域之间和/或介于免疫球蛋白恒定区和人OX40结合结构域之间的接头。在某些情况下,介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人4-1BB结合结构域之间和/或介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的所述接头包含10-30个氨基酸、15-30个氨基酸或20-30个氨基酸。在某些情况下,介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人4-1BB结合结构域之间或介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的所述接头包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。在某些情况下,n=1。

[0061] 在某些情况下,所述抗体包含两个多肽的二聚体,每个多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含:第一scFv、铰链区、免疫球蛋白恒定区和第二scFv,其中(a)所述第一scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人OX40抗原结合结构域,或(b)所述第一scFv包含人OX40抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人4-1BB抗原结合结构域。在某些情况下,所述二聚体是同型二聚体。

[0062] 在某些情况下,所述第一scFv包含人4-1BB结合结构域并且所述第二scFv包含人OX40抗原结合结构域。

[0063] 在某些情况下,所述铰链是IgG_1铰链。在某些情况下,所述铰链包含SEQ ID NO:115的氨基酸1-15。

[0064] 在某些情况下,所述铰链和免疫球蛋白恒定区包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0065] 在某些情况下,所述抗体包含介于所述免疫球蛋白恒定区和所述人OX40结合结构域之间的接头,其中所述接头包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。在某些情况下,n=1。

[0066] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,并且其中所述人OX40结合结构域包含(a)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(b)含有SEQ ID

NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,或(c)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL。

[0067] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列并且其中所述人OX40结合结构域包含SEQ ID NO:59、62或66中的任一个的氨基酸序列。

[0068] 在某些情况下,本文提供的双特异性抗体包含人4-1BB抗原结合结构域和人OX40抗原结合结构域,其中所述抗体包含选自由SEQ ID NO:78-100和144组成的组的氨基酸序列。在某些情况下,所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽包含选自由SEQ ID NO:78-100和144组成的组的相同氨基酸序列。

[0069] 在某些情况下,本文提供的双特异性抗体包含人4-1BB抗原结合结构域和人OX40抗原结合结构域,其中所述抗体包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。在某些情况下,所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0070] 在某些情况下,本文提供的双特异性抗体包含人4-1BB抗原结合结构域和人OX40抗原结合结构域,其中所述抗体包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列。在某些情况下,所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列。

[0071] 在某些情况下,本文提供的双特异性抗体包含人4-1BB抗原结合结构域和人OX40抗原结合结构域,其中所述抗体包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列。在某些情况下,所述抗体是包含两个多肽的同型二聚体,每个多肽包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列。

[0072] 在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域和所述人OX40结合结构域处于分开的多肽上。在某些情况下,所述人4-1BB结合结构域包含在分开的多肽上的VH和VL。在某些情况下,所述人OX40结合结构域包含在分开的多肽上的VH和VL。

[0073] 在某些情况下,所述抗体是旋钮入孔(KIH)抗体、在CH3结构域中包含匹配突变的IgG1抗体、具有交换的VH的两个工程化Fv片段、双抗体、scFv x scFv、scFv-Fc-scFv、四价体瘤、CrossMab Fab、CrossMab VH-VL或链交换工程化结构域抗体(SEEDbody)。

[0074] 在某些情况下,所述抗体能够同时与人4-1BB和人OX40结合。

[0075] 在某些情况下,所述抗体能够促进$CD8^+$ T、$CD4^+$ T和/或NK细胞的剂量依赖性扩增。

[0076] 在某些情况下,抗体能够增加IFN-γ、IL-2和/或TNF-α从经刺激的PBMC的分泌。

[0077] 在某些情况下,所述抗体对人4-1BB和人OX40具有激动性。

[0078] 在某些情况下,所述抗体是分离的。

[0079] 在某些情况下,所述抗体是单克隆抗体。

[0080] 在某些情况下,所述抗体还包含可检测标记。

[0081] 在某些情况下,本文提供的多核苷酸编码本文提供的抗体。在某些情况下,本文提供的载体包含本文提供的多核苷酸,任选地其中所述载体是表达载体。

[0082] 在某些情况下,本文提供的宿主细胞包含本文提供的多核苷酸或本文提供的载体。

[0083] 在某些情况下,本文提供的宿主细胞包含本文提供的编码本文提供的抗体的多核苷酸的组合。在某些情况下,所述多核苷酸是在单个载体上编码的。在某些情况下,所述多核苷酸是在多个载体上编码的。

[0084] 在某些情况下,宿主细胞选自由CHO、HEK293或COS细胞组成的组。

[0085] 在某些情况下,本文提供的产生与人4-1BB和人OX40特异性结合的抗体的方法包

括培养本文提供的宿主细胞使得所述抗体产生,任选地进一步包括回收所述抗体。

[0086] 在某些情况下,本文提供的用于检测样品中的4-1BB和OX40的方法包括使所述样品与根据权利要求1-106中任一项所述的抗体接触,任选地其中所述样品包含细胞。

[0087] 在某些情况下,本文提供的药物组合物包含本文提供的抗体和药学上可接受的赋形剂。

[0088] 在某些情况下,本文提供的增加NK细胞增殖的方法包括使NK细胞与本文提供的抗体或本文提供的药物组合物接触。

[0089] 在某些情况下,本文提供的增加T细胞增殖的方法包括使T细胞与本文提供的抗体或本文提供的药物组合物接触。

[0090] 在某些情况下,本文提供的增加NK细胞增殖和T细胞增殖的方法包括使NK细胞和T细胞与本文提供的抗体或本文提供的药物组合物接触。

[0091] 在某些情况下,本文提供的激动T细胞共刺激途径的方法包括使T细胞与本文提供的抗体或本文提供的药物组合物接触。

[0092] 在某些情况下,T细胞是CD4+ T细胞。在某些情况下,T细胞是CD8+ T细胞。

[0093] 在某些情况下,所述细胞在受试者中并且所述接触包括向所述受试者施用所述抗体或所述药物组合物。

[0094] 在某些情况下,本文提供的用于增强受试者中的免疫响应的方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的抗体或本文提供的药物组合物。

[0095] 在某些情况下,本文提供的治疗受试者中的癌症的方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的抗体或本文提供的药物组合物。在某些情况下,所述癌症选自由黑素瘤、肾癌、胰腺癌、肺癌、肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、脑癌或血液学癌症组成的组。

[0096] 在某些情况下,所述受试者是人。

附图说明

[0097] 图1A和图1B示出了CHO克隆中4-1BB(CD137)的表面表达。这两张图示出了在表达全长人(1A)和食蟹猴(1B)4-1BB的CHO克隆上的代表性细胞染色。未转染的细胞以浅灰色柱状图示出;克隆以深灰色覆盖,带实线边框。样品用4-1BB抗体(PE anti-hu.CD1 37# 309804,BioLegend)以1:50稀释进行染色,然后用GUAVA Easycyte HT进行分析。亲本CHO用作阴性对照。(参见实施例2。)

[0098] 图2A-2C示出了OX40在CHO克隆中的表面表达。这三张图示出了三种表达人OX40的CHO克隆的代表性染色(2A:OXF001a_9G10;2B:OXF001a_6B1;2C:OXF004a_11H7)。未转染的细胞以浅灰色柱状图示出;克隆以深灰色覆盖,带实线边框。(2A)和(2B)中的克隆表达人OX40,而(2C)中的克隆表达食蟹猴OX40。样品用人OX40抗体(克隆L106,BD Biosciences)以1:30稀释进行染色,然后用GUAVA Easycyte进行分析。亲本CHO用作阴性对照。(参见实施例2。)

[0099] 图3A和图3B示出了抗OX40构建体与表达人(3A)或食蟹猴(3B)OX40的CHOK1SV细胞的结合。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与用人或食蟹猴OX40转染的CHOK1SV细胞一起孵育,随后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示平均荧光强度单位(MFI)。(参见实施例6。)

[0100] 图4示出了在功能性OX40报告子测定中使用MDA-MB-231肿瘤系对具有带不同接头的VH-VL或VL-VH取向的结合结构域的抗肿瘤x抗OX40构建体的功能性的比较。将连续稀释的构建体与NFκB/OX40报告细胞系和MDA-MB-231靶细胞并行运行五小时,接着添加Bio-Glo。y轴显示相对光单位(RLU)。(参见实施例6。)

[0101] 图5A和图5B示出了抗OX40构建体与表达人(5A)或食蟹猴(5B)OX40的CHOK1SV细胞的结合。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与用人或食蟹猴OX40转染的CHOK1SV细胞一起孵育,随后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示MFI。(参见实施例9。)

[0102] 图6示出了在功能性OX40报告子测定中对处于其优选取向的抗OX40构建体的活性的比较。将连续稀释的构建体与NFκB/OX40报告细胞系和CHO/CD64靶细胞并行运行五小时,接着添加Bio-Glo。y轴显示RLU。(参见实施例9。)

[0103] 图7示出了人种系序列IGHV1-46*01、IGHJ4*01、IGKV3D-7*01和IGKJ1*01与小鼠克隆6及其人源化变体FOBW006HLH20、FOBW006HLH26和FOBW006HLH40的V区和J区的多重序列比对。框架和CDR使用IMGT定义指定。FOBW006HLH40与人种系之间的差异以粗体指示,FOBW006HLH40与鼠类克隆6之间的差异加下划线。(参见实施例11。)

[0104] 图8A和图8B示出了与表达人(8A)或食蟹猴(8B)4-1BB的Jurkat细胞的结合。分别示出了FOB011043(小鼠)和FOB01188(部分人源化)4-1BB构建体。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与用人或食蟹猴4-1BB转染的Jurkat细胞一起孵育,随后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示MFI。(参见实施例13。)

[0105] 图9示出了在功能性人4-1BB报告子测定中对鼠类(FOB01143)和部分人源化的(FOB01188)抗4-1BB构建体的活性的比较。将连续稀释的构建体与NFκB/4-1BB报告细胞系和CHO/CD64靶细胞并行运行5小时,接着添加Bio-Glo。y轴显示RLU。(参见实施例13。)

[0106] 图10A-10D示出了在OX40中有Tm稳定突变且在4-1BB中有附加人源化的抗4-1BB x抗OX40构建体与表达人(10A)或食蟹猴(10C)4-1BB的Jurkat细胞或表达人(10B)或食蟹猴(10D)OX40的CHOK1SV细胞的结合。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与用人或食蟹猴ECD转染的细胞一起孵育,随后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示平均MFI。(参见实施例16。)

[0107] 图11A和图11B示出了在OX40中有Tm稳定突变且在4-1BB中有附加人源化的抗4-1BB x抗OX40构建体诱导NFκB信号传导的功能性。(11A)在4-1BB报告子测定中,使用表达OX40的CHOK1SV进行交联。(11B)在OX40报告子测定中,添加表达4-1BB的Jurkat细胞进行交联。将连续稀释的构建体与靶细胞和NFκB报告细胞系一起孵育5小时,接着添加Bio-Glo。y轴显示RLU。(参见实施例16。)

[0108] 图12A-12D示出了在4-1BB中有附加人源化且结合结构域的取向改变的抗4-1BB x抗OX40构建体与表达人(12A)或食蟹猴(12C)4-1BB的Jurkat细胞或表达人(12B)或食蟹猴(12D)OX40的CHOK1SV细胞的结合。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与经过转染的细胞一起孵育,随后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示MFI。(参见实施例19。)

[0109] 图13示出了抗4-1BB x抗OX40构建体与亲本CHOK1SV细胞的结合。将ADAPTIRT™构建体的连续稀释液与亲本CHOK1SV细胞一起孵育,然后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示MFI。(参见实施例19。)

[0110] 图14A-14D示出了在OX40中具有附加pI稳定突变且具有替代取向的抗4-1BB x抗

OX40构建体诱导NFκB信号传导的功能性。在人(14A)和食蟹猴(14C)4-1BB报告子测定中,使用表达OX40的CHOK1SV进行交联。在人(14B)和食蟹猴(14D)OX40报告子测定中,添加表达4-1BB的Jurkat细胞进行交联。将连续稀释的构建体与靶细胞和NFκB报告细胞系一起孵育5小时,接着添加Bio-Glo。y轴显示RLU。(参见实施例19。)

[0111] 图15A和图15B示出了在OX40中具有附加pI稳定突变且具有替代取向的抗4-1BB x抗OX40构建体诱导NFκB信号传导的非特异性活性。将连续稀释的构建体与亲本CHOK1SV细胞即靶细胞和4-1BB/NFκB报告细胞(15A)或OX40/NFκB报告子系(15B)一起孵育5小时,然后添加Bio-Glo。y轴显示RLU。(参见实施例19。)

[0112] 图16示出了PBMC细胞在用非人源化抗4-1BB x非优化抗OX40构建体孵育的体外培养中并且和仅与4-1BB或OX40结合的其单特异性对应物比较的扩增。将富集的PBMC用CellTrace Violet标记并用抗CD3和治疗构建体的稀释液培养。第5天,经由FACS染色对细胞进行染色并基于CellTrace Violet稀释度分析细胞增殖。y轴显示增殖的$CD8^+$、$CD4^+$或NK细胞的百分比。(参见实施例20。)

[0113] 图17示出了PBMC细胞在用人源化抗4-1BB x优化的抗OX40构建体孵育的体外培养中的扩增。将富集的PBMC用CellTrace Violet标记并用αCD3和治疗构建体的稀释液培养。第72小时,经由FACS染色对细胞进行染色并基于CellTrace Violet稀释度分析细胞增殖。y轴显示增殖的$CD8^+$或$CD4^+$ T细胞的百分比。(参见实施例21。)

[0114] 图18A和图18B示出了PBMC细胞在用人源化抗4-1BB x优化的抗OX40构建体孵育的体外培养中的扩增。将富集的PBMC用CellTrace Violet标记并用αCD3和治疗构建体的稀释液培养。在72小时,经由FACS染色对细胞进行染色并基于CellTrace Violet稀释度(18A)和CD25扩增(18B)分析NK细胞增殖。y轴分别显示增殖的和CD25阳性的NK细胞的百分比。(参见实施例21。)

[0115] 图19示出了在用人源化抗4-1BB x优化的抗OX40构建体孵育的体外培养中来自PBMC细胞的细胞因子分泌。将富集的PBMC用抗CD3和治疗构建体的稀释液培养。在48小时,收集上清液并经由基于多路的测定(Milliplex)分析细胞因子的水平。y轴显示从每种经过处理的培养物中分泌的细胞因子量pg/ml。(参见实施例21。)

[0116] 图20A-D示出了具有附加pI变异的抗4-1BBx抗OX40构建体与表达(20A)人4-1BB、(20B)人OX40、(20C)食蟹猴4-1BB或(20D)食蟹猴OX40的细胞的结合。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与经过转染的靶细胞一起孵育,随后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示平均荧光强度单位(MFI)。(参见实施例25。)

[0117] 图21示出了抗4-1BB x抗OX40构建体与亲本CHOK1SV细胞的结合。将ADAPTIR™构建体的连续稀释液与亲本CHOK1SV细胞一起孵育,然后用荧光缀合的山羊-α-人Fc二抗进行标记。y轴显示平均荧光强度单位(MFI)。(参见实施例25。)

[0118] 图22A-D示出了在OX40中具有附加pI稳定突变的抗4-1BB x抗OX40构建体诱导NFκB信号传导的功能性。将连续稀释的构建体与CHO/OX40靶细胞和(22A)人4-1BB或(22C)食蟹猴4-1BB NFκB报告细胞系一起孵育。可替代地,将构建体与Jurkat/4-1BB靶细胞和(22B)人OX40或(22B)食蟹猴OX40NFκB报告细胞系一起孵育。将测定物孵育5小时,接着添加Bio-Glo荧光素酶试剂。y轴显示相对光单位(RLU)。(参见实施例25。)

[0119] 图23A-B示出了在OX40中具有附加pI变异的抗4-1BB x抗OX40构建体诱导NFκB信

号传导的非特异性活性。将连续稀释的构建体与亲本CHOK1SV细胞即靶细胞和(23A)4-1BB NFκB报告细胞或(23B)OX40NFκB报告子系一起孵育5小时,接着添加Bio-Glo荧光素酶试剂。y轴显示相对光单位(RLU)。(参见实施例25。)

[0120] 图24示出了PBMC细胞在用抗4-1BBx抗OX40构建体孵育的体外培养中的扩增。将富集的PBMC用CellTrace Violet标记并用抗CD3和治疗构建体的稀释液在含人血清的培养基中培养。在96小时,经由FACS染色对细胞进行染色并基于CellTrace Violet稀释度分析细胞增殖。y轴显示增殖的$CD8^+$或$CD4^+$ T细胞的百分比。(参见实施例26。)

[0121] 图25示出了PBMC细胞在用抗4-1BBx抗OX40构建体孵育的体外培养中的扩增。将富集的PBMC用CellTrace Violet标记并用抗CD3和治疗构建体的稀释液在含人血清的培养基中培养。在96小时,经由FACS染色对NK细胞进行染色并分析其细胞增殖和CD25表达。y轴显示增殖的NK细胞的百分比和表达激活标志物CD25的NK细胞的百分比。(参见实施例26。)

[0122] 图26示出了在用抗4-1BB x抗OX40构建体孵育的体外培养中来自PBMC细胞的细胞因子分泌。将富集的PBMC用抗CD3和治疗构建体的稀释液在含胎牛血清的培养基中培养。在48小时,收集上清液并经由基于多路的测定(Milliplex)分析细胞因子的水平。y轴显示从每种经过处理的培养物中分泌的细胞因子量pg/ml。(参见实施例26。)

[0123] 图27说明了ADAPTIR™形式的示例性双特异性抗体。所述抗体包含两个相同多肽,每个多肽按从氨基端到羧基端的顺序包含与4-1BB结合的第一scFv抗原结合结构域、铰链区、免疫球蛋白恒定区和与OX40结合的第二scFv抗原结合结构域。

[0124] 图28A和图28B示出了在体外用双特异性抗体构建体刺激的CD4(28A)和CD8(28B)T细胞中颗粒酶B的表达。将来自2个供体(供体A和供体B)的富集PBMC用抗CD3抗体(Ab)和FXX01102(SEQ ID NO:81)的连续稀释液培养。在72小时,收获细胞并通过流式细胞术分析细胞内颗粒酶B和表面标志物的表达。y轴显示CD4或CD8 T细胞亚群内颗粒酶B+细胞的百分比。未刺激的PBMC用作对照。用抗CD3抗体处理但没有双特异性抗体处理的细胞在图中表示为标记0nM的点。(参见实施例33。)

[0125] 图29示出了在体外用双特异性抗体构建体刺激的CD4和CD8 T细胞及NK细胞中颗粒酶B的表达。将富集的PBMC用抗CD3抗体(Ab)和FXX01102(SEQ ID NO:81)的连续稀释液培养。在72小时,收获细胞并通过流式细胞术分析细胞内颗粒酶B和表面标志物的表达。y轴显示CD4或CD8 T细胞或(CD335)NK细胞亚群内颗粒酶B+细胞的百分比。未刺激的PBMC用作对照。用抗CD3抗体处理但没有双特异性抗体处理的细胞在图中表示为标记0nM的点。(参见实施例33。)

[0126] 图30示出了在添加抗4-1BB x抗OX40ADAPTIR™双特异性蛋白FXX01102(SEQ ID NO:81)的情况下PBMC以剂量依赖性方式杀伤靶细胞的能力。将富集的PBMC用2pM或0.5pM CD3 x TAA T细胞接合剂、TAA+靶细胞和抗4-1BB-Fc-抗OX40的连续稀释液培养。在72小时,收获细胞并通过流式细胞术分析肿瘤细胞的活力。y轴显示对于7AAD未染色的靶细胞(活细胞)的百分比。对照:单独的靶细胞和用未刺激的PBMC共培养的靶细胞(参见实施例34。)

[0127] 图31示出用FXX01102以30μg/只小鼠的剂量进行处理导致B-hOX40/h4-1BB小鼠中MB49肿瘤生长在统计学上显著减少。将500,000个MB49细胞皮下(SC)注射到雌性B-hOX40/h41BB小鼠的右胁腹(n=4或8只/组)。在第6、9、12、15、18、21和24天通过腹膜内注射进行处理。绘制每组的平均肿瘤体积±SEM。达到等于或大于1500mm^3的肿瘤终点的小鼠具有在未

来时间点使用的最后记录的肿瘤体积。使用以Tukey多重比较检验进行的JMP重复测量分析来确定研究组从第6天到第26天的平均肿瘤体积差异。p＜0.05的值被认为是显著的。

[0128] 图32示出用FXX01102以30μg/只小鼠的剂量进行处理导致经过处理的8只小鼠中有2只完全肿瘤排斥和1例短暂性肿瘤排斥。将500,000个MB49细胞皮下注射到雌性B-hu41BB小鼠的右胁腹(n＝4或8只/组)。在第6、9、12、15、18、21和24天通过腹膜内注射进行处理。数据表示为如图所示肿瘤攻击后几天的肿瘤面积(mm^3);每条线代表一只单独的小鼠。

[0129] 图33示出了用FXX01102以30μg/只小鼠的剂量进行处理与媒介物对照组相比,产生显著延长的存活期。每次小鼠达到终点(肿瘤体积≥1500mm^3)并实施安乐死时,记录存活事件。评价存活期直到研究第34天。使用以对数秩检验和Wilcoxon检验进行的JMP存活分析来计算中位存活期和统计学显著性,以比较存活曲线。p＜0.05的值被认为是显著的。

[0130] 图34示出在CD3阳性、CD4阳性和CD8阳性T细胞以及CD335阳性NK细胞中用FXX01102以30μg/只小鼠的剂量处理14天后增殖性Ki67阳性T细胞的频率增加。在肿瘤攻击后第20天(用FXX01102处理14天后),将100μL外周血进行染色以检测T细胞标志物和细胞内Ki67的表达。

具体实施方式

[0131] 为促进对本公开的理解,以下定义了多个术语和短语。

[0132] I.术语

[0133] 如本文所用,术语“4-1BB”是指哺乳动物4-1BB多肽,包括但不限于天然4-1BB多肽和4-1BB多肽的同种型。“4-1BB”涵盖全长、未加工的4-1BB多肽以及由细胞内加工产生的4-1BB多肽形式。如本文所用,术语“CD137”应理解为可与术语“4-1BB”互换。如本文所用,术语“人4-1BB”是指包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的多肽。如本文所用,术语“食蟹猴4-1BB”是指包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的多肽。“4-1BB多核苷酸”、“4-1BB核苷酸”或“4-1BB核酸”是指编码4-1BB的多核苷酸。

[0134] 如本文所用,术语“OX40”是指哺乳动物OX40多肽,包括但不限于天然OX40多肽和OX40多肽的同种型。“OX40”涵盖全长、未加工的OX40多肽以及由细胞内加工产生的OX40多肽形式。如本文所用,术语“人OX40”是指包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的多肽。如本文所用,术语“食蟹猴OX40”是指包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的多肽。“OX40多核苷酸”、“OX40核苷酸”或“OX40核酸”是指编码OX40的多核苷酸。

[0135] 如本文所用,术语“肿瘤浸润淋巴细胞”或“TIL”是指直接与肿瘤细胞相对和/或包围肿瘤细胞的淋巴细胞。肿瘤浸润淋巴细胞通常是非循环淋巴细胞且包括CD8+ T细胞、CD4+ T细胞和NK细胞。肿瘤浸润淋巴细胞可表达OX40和4-1BB。

[0136] 如本文所用,术语“抗体”是本领域的术语并且可以在本文中互换使用并且是指具有至少一个特异性结合抗原的抗原结合位点的分子或分子复合物。

[0137] 抗体可以包括,例如,单克隆抗体、重组产生的抗体、人抗体、人源化抗体、表面重塑抗体、嵌合抗体、免疫球蛋白、合成抗体、包含两个重链和两个轻链分子的四聚抗体、抗体轻链单体、抗体重链单体、抗体轻链二聚体、抗体重链二聚体、抗体轻链-抗体重链对、胞内抗体、异源缀合抗体、单结构域抗体、单价抗体、单链抗体或单链Fv(scFv)、骆驼化抗体、亲

和体、Fab片段、F(ab')$_2$片段、二硫化物连接的Fv(sdFv)、抗独特型(抗Id)抗体(包括,例如抗-抗Id抗体)、双特异性抗体和多特异性抗体。在某些实施方案中,本文所述的抗体是指多克隆抗体群。抗体可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何类别(例如,IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1或IgA_2)或任何亚类(例如,IgG_{2a}或IgG_{2b})的免疫球蛋白分子。在某些实施方案中,本文所述的抗体是IgG抗体,或其一个类别(例如,人IgG_1、IgG_2或IgG_4)或其亚类。在一个具体实施方案中,所述抗体是人源化单克隆抗体。在另一个具体实施方案中,所述抗体是人单克隆抗体,例如为免疫球蛋白。在某些实施方案中,本文所述的抗体是IgG_1、IgG_2或IgG_4抗体。

[0138] "双特异性"抗体是具有与两种不同抗原结合的两个不同抗原结合位点(不包括Fc区)的抗体。双特异性抗体可包括,例如,重组产生的抗体、人抗体、人源化抗体、表面重塑抗体、嵌合抗体、免疫球蛋白、合成抗体、包含两个重链和两个轻链分子的四聚抗体、抗体轻链单体、异源缀合抗体、连接的单链抗体或连接的单链Fv(scFv)、骆驼化抗体、亲和体、连接的Fab片段、F(ab')$_2$片段、化学连接的Fv和二硫化物连接的Fv(sdFv)。双特异性抗体可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何类别(例如,IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1或IgA_2)或任何亚类(例如,IgG_{2a}或IgG_{2b})的免疫球蛋白分子。在某些实施方案中,本文所述的双特异性抗体是IgG抗体,或其一个类别(例如,人IgG_1、IgG_2或IgG_4)或其亚类。在某些实施方案中,本文所述的双特异性抗体包含两个多肽,任选地包含相同多肽,每个多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含第一scFv抗原结合结构域、接头(任选地其中所述接头是铰链区)、免疫球蛋白恒定区和第二scFv抗原结合结构域。这种特定类型的抗体以ADAPTIR™技术为例,并且在图27中有说明。双特异性抗体可以例如对于每个靶标是单价的(例如,有一条臂靶向一种抗原而另一条臂靶向第二抗原的IgG分子)或对于每个靶标是二价的(例如,双可变结构域抗体、IgG-scFv、scFv-Fc-scFv或含有二聚体的ADAPTIR™抗体,其中二聚体的每个多肽含有两个不同的抗原结合结构域)。

[0139] 如本文所用,术语"抗原结合结构域"、"抗原结合区"、"抗原结合位点"和类似术语是指抗体分子的一部分,该部分包含赋予抗体分子以它对抗原的特异性的氨基酸残基(例如,互补决定区(CDR))。抗原结合区可以源自任何动物物种,诸如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠或仓鼠)和人。与4-1BB结合的抗原结合结构域在本文中可以称为例如"4-1BB结合结构域"。与OX40结合的抗原结合结构域在本文中可以称为例如"OX40结合结构域"。如本文所用,"人4-1BB结合结构域"或"人4-1BB抗原结合结构域"是指与人4-1BB特异性结合的抗原结合结构域,但是它也可以与非人4-1BB(例如,鼠类、啮齿类动物或非人灵长类动物4-1BB)结合。同样,"人OX40结合结构域"或"人OX40抗原结合结构域"是指与人OX40特异性结合的抗原结合结构域。

[0140] 如本文所用,术语"4-1BB/OX40抗体"、"抗4-1BB/OX40抗体"或"4-1BB x OX40抗体"是指含有与4-1BB(例如,人4-1BB)结合的抗原结合结构域和与OX40(例如,人OX40)结合的抗原结合结构域的双特异性抗体。

[0141] "单克隆"抗体是指参与单个抗原决定簇或表位的高度特异性识别和结合的同源抗体群。这与通常包括针对不同抗原决定簇的不同抗体的多克隆抗体大不相同。术语"单克隆"抗体涵盖完整和全长免疫球蛋白分子以及Fab、Fab′、F(ab′)2、Fv)、单链(scFv)、包含抗体部分的融合蛋白和包含抗原识别位点的任何其它经修饰的免疫球蛋白分子。此外,"单克

隆”抗体是指以包括但不限于杂交瘤、噬菌体选择、重组表达和转基因动物的多种方式制备的此类抗体。

[0142] 术语“嵌合”抗体是指其中氨基酸序列源自两个或更多个物种的抗体。通常,轻链和重链两者的可变区对应于具有所需特异性、亲和力和能力的源自一个物种的哺乳动物(例如小鼠、大鼠、兔等)的抗体的可变区,而恒定区与抗体中源自另一物种(通常是人)的序列同源,以避免在该物种中引发免疫响应。

[0143] 术语“人源化”抗体是指含有最小的非人(例如,鼠类)序列的非人(例如,鼠类)抗体形式。通常,人源化抗体是人免疫球蛋白,其中来自互补决定区(CDR)的残基被来自具有所需特异性、亲和力和能力的非人物种的CDR的残基置换(“CDR移植”)(Jones等人,Nature321:522-525(1986);Riechmann等人,Nature 332:323-327(1988);Verhoeyen等人,Science 239:1534-1536(1988))。在一些情况下,人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被来自非人物种的具有所需特异性、亲和力和能力的抗体中的相应残基置换。其人源化抗体可以通过取代Fv框架区中的附加残基和/或置换的非人残基来进一步修饰,以提高和优化抗体特异性、亲和力和/或能力。一般而言,人源化抗体将包含至少一个且通常两个或三个可变结构域的基本全部,所述可变结构域含有全部或基本上全部与非人免疫球蛋白相对应的CDR区,而全部或基本上全部的FR区是人免疫球蛋白共有序列的那些。所述人源化抗体还可包含免疫球蛋白恒定区或结构域(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白的免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分。用于生成人源化抗体的方法的实例在美国专利5,225,539;Roguska等人,Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,91(3):969-973(1994)和Roguska等人,Protein Eng.9(10):895-904(1996)中有描述。

[0144] 术语“人”抗体意指具有源自人免疫球蛋白基因座的氨基酸序列的抗体,其中此类抗体是使用本领域已知的任何技术制备的。

[0145] 可变区通常是指抗体的一部分,通常是轻链或重链的一部分,通常是成熟重链中氨基端的约110至125个氨基酸和成熟轻链中的约90至115个氨基酸,所述部分在抗体之间的序列差异很大并且用于特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。序列的可变性集中在称为互补决定区(CDR)的区域中,而可变结构域中更加高度保守的区域称为框架区(FR)。不希望受任何特定机制或理论的束缚,据信轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用和特异性。在某些实施方案中,可变区是人可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和人框架区(FR)。在特定实施方案中,可变区是灵长类动物(例如,非人灵长类动物)可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和灵长类动物(例如,非人灵长类动物)框架区(FR)。

[0146] 术语“VH”和“VH结构域”可互换用于指抗体的重链可变区。

[0147] 术语“VL”和“VL结构域”可互换用于指抗体的轻链可变区。

[0148] 术语“Kabat编号”和类似术语在本领域中是公认的并且是指对抗体的重链和轻链可变区或其抗原结合部分中的氨基酸残基进行编号的系统。在某些方面,抗体的CDR可以根据Kabat编号系统确定(参见,例如,Kabat EA&Wu TT(1971)Ann NY Acad Sci 190:382-391和Kabat EA等人,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公开号91-3242)。使用Kabat编号系统,抗体重链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置31至35(其任选地可包括35之后的一个或

两个附加氨基酸(在Kabat编号方案中称为35A和35B))(CDR1)、氨基酸位置50至65(CDR2)和氨基酸位置95至102(CDR3)。使用Kabat编号系统,抗体轻链分子内的CDR通常存在于氨基酸位置24至34(CDR1)、氨基酸位置50至56(CDR2)和氨基酸位置89至97(CDR3)。在一个具体实施方案中,本文所述的抗体的CDR已根据Kabat编号方案确定。

[0149] Chothia改为指结构环的位置(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。当使用Kabat编号规定编号时,Chothia CDR-H1环的末端在H32和H34之间根据环的长度变化(这是因为Kabat编号方案将插入置于H35A和H35B处;如果35A和35B都不存在,则环在32处结束;如果仅35A存在,则环在33处结束;如果35A和35B都存在,则环在34处结束)。在一个具体实施方案中,本文所述的抗体的CDR已根据Chothia编号方案确定。

[0150] AbM高变区代表Kabat CDR和Chothia结构环之间的折衷,并由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用。在一个具体实施方案中,本文所述的抗体的CDR已根据AbM编号方案确定。

[0151]

环	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 编号)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 编号)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

[0152] IMGT编号规定在Brochet,X等人,Nucl.Acids Res.36:W503-508(2008)中有描述。在一个具体实施方案中,本文所述的抗体的CDR已根据IMGT编号规定确定。如本文所用,除非另外提供,否则免疫球蛋白分子可变区中氨基酸残基的位置根据IMGT编号规定进行编号。

[0153] 如本文所用,术语“恒定区”或“恒定结构域”是可互换的并且具有其在本领域中常用的含义。恒定区是抗体部分,例如轻链和/或重链的羧基端部分,所述部分不直接参与抗体与抗原的结合,但可以表现出各种效应子功能,诸如与Fc受体的相互作用。相对于免疫球蛋白可变结构域,免疫球蛋白分子的恒定区通常具有更保守的氨基酸序列。免疫球蛋白“恒定区”或“恒定结构域”可以含有CH1结构域、铰链、CH2结构域和CH3结构域或这些结构域的子集,例如CH2结构域和CH3结构域。在本文提供的某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区不含CH1结构域。在本文提供的某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区不含铰链。在本文提供的某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区不含CH2结构域和CH3结构域。

[0154] “Fc区”或“Fc结构域”是指对应于或源自源抗体的负责与细胞上的抗体受体和补体的Clq组分结合的部分的多肽序列。Fc代表“结晶片段”并且是指将容易形成蛋白质晶体的抗体片段。最初通过蛋白水解消化描述的不同蛋白质片段可以限定免疫球蛋白的总体一般结构。“Fc区”或“Fc结构域”含有CH2结构域、CH3结构域和任选地全部或部分铰链。“Fc区”

或“Fc结构域”可以指单个多肽或两个二硫化物连接的多肽。有关免疫球蛋白结构和功能的综述,参见Putnam,The Plasma Proteins,第V卷(Academic Press,Inc.,1987),第49-140页;和Padlan,Mol.Immunol.31:169-217,1994。如本文所用,术语Fc包括天然存在序列的变体。

[0155] 如本文所用,“免疫球蛋白二聚化结构域”或“免疫球蛋白异二聚化结构域”是指多肽链的优先与第二多肽链的不同免疫球蛋白结构域相互作用或缔合的免疫球蛋白结构域,其中不同免疫球蛋白异二聚化结构域的相互作用实质上有助于或有效促进第一和第二多肽链的异二聚化(即,在两条不同的多肽链之间形成二聚体,也称为“异二聚体”)。如果在第一多肽链的免疫球蛋白异二聚化结构域和/或第二多肽链的免疫球蛋白异二聚化结构域不存在的情况下,第一和第二多肽链之间的二聚化在统计学上显著减少,则免疫球蛋白异二聚化结构域之间的相互作用“实质上有助于或有效促进”第一和第二多肽链的异二聚化。在某些实施方案中,当第一和第二多肽链共表达时,第一和第二多肽链的至少60%、至少约60%至约70%、至少约70%至约80%、至少80%至约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%彼此形成异二聚体。代表性的免疫球蛋白异二聚化结构域包括免疫球蛋白CH1结构域、免疫球蛋白CL结构域(例如,Cκ或Cλ同种型)或其衍生物,包括如其中提供的野生型免疫球蛋白CH1和CL结构域以及改变(或突变)的免疫球蛋白CH1和CL结构域。

[0156] “野生型免疫球蛋白铰链区”是指在天然存在的抗体的重链中发现的插入并连接CH1和CH2结构域(对于IgG、IgA和IgD)或插入并连接CH1和CH3结构域(对于IgE和IgM)的上部和中间铰链氨基酸序列。在某些实施方案中,野生型免疫球蛋白铰链区序列是人的,并且可以包含人IgG铰链区。“改变的野生型免疫球蛋白铰链区”或“改变的免疫球蛋白铰链区”是指(a)具有高达30%的氨基酸变化(例如,高达25%、20%、15%、10%或5%的氨基酸取代或缺失)的野生型免疫球蛋白铰链区,或(b)野生型免疫球蛋白铰链区的一部分,其长度为约5个氨基酸(例如,约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个氨基酸)至约120个氨基酸(例如,长度为约10至约40个氨基酸或约15至约30个氨基酸或约15至约20个氨基酸或约20至约25个氨基酸),具有高达约30%的氨基酸变化(例如,高达约25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%或1%的氨基酸取代或缺失或其组合),并且具有如US 2013/0129723和US 2013/0095097中公开的IgG核心铰链区。如本文所提供的,“铰链区”或“铰链”可以位于抗原结合结构域(例如,4-1BB或OX40结合结构域)和免疫球蛋白恒定区之间。

[0157] 如本文所用,“接头”是指能够连接两个化合物,例如两个多肽的部分,例如多肽。接头的非限制性实例包括包含甘氨酸-丝氨酸(例如,(Gly4Ser))重复序列的柔性接头,和源自以下的接头:(a)跨膜蛋白(例如,I型跨膜蛋白)的域间区域;(b)II型C-凝集素的茎区;或(c)免疫球蛋白铰链。如本文所提供的,接头可以指例如(1)单链Fv(scFv)中VH和VL区之间的多肽区或(2)免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域之间的多肽区。在某些实施方案中,接头由5至约35个氨基酸,例如约15至约25个氨基酸组成。在一些实施方案中,接头由至少5个氨基酸、至少7个氨基酸或至少9个氨基酸组成。

[0158] 如本文所用,当关于抗体使用时,术语“重链”基于恒定区的氨基酸序列可以指任何不同的类型,例如阿尔法(α)、德尔塔(δ)、艾普斯龙(ε)、伽马(γ)和缪(μ),其分别产生IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类抗体,包括IgG的亚类,例如IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。

[0159] 如本文所用,当关于抗体使用时,术语“轻链”基于恒定区的氨基酸序列可以指任

何不同的类型,例如,卡帕(κ)或拉姆达(λ)。轻链氨基酸序列是本领域众所周知的。在具体实施方案中,轻链是人轻链。

[0160] 如本文所用,术语“EU编号系统”是指抗体恒定区的EU编号规定,如Edelman,G.M.等人,Proc.Natl.Acad.USA,63,78-85(1969)和Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Dept.Health and Human Services,第5版,1991中所述,其中的每一个通过引用整体并入本文。如本文所用,除非另外提供,否则免疫球蛋白分子恒定区中氨基酸残基的位置根据EU命名法编号(Ward等人,1995Therap.Immunol.2:77-94)。

[0161] 如本文所用,术语“二聚体”是指由经由一种或多种形式的分子内力,包括共价键(例如,二硫化物键)和其它相互作用(例如,静电相互作用,盐桥、氢键和疏水相互作用)彼此缔合的两个亚基组成的并且在适当的条件下(例如,在生理条件下,在适于表达、纯化和/或储存重组蛋白的水溶液中,或在用于非变性和/或非还原电泳的条件下)稳定的生物学实体。如本文所用,“异二聚体”或“异二聚体蛋白质”是指由两个不同多肽形成的二聚体。如本文所用,“同型二聚体”或“同型二聚体蛋白质”是指由两个相同多肽形成的二聚体。

[0162] “如本文所用,抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”和“ADCC”是指细胞介导的过程,其中表达FcγR的非特异性细胞毒性细胞(例如,单核细胞诸如自然杀伤(NK)细胞和巨噬细胞)识别靶细胞上结合的抗体(或能够结合FcγR的其它蛋白质)并随后导致靶细胞溶解。原则上,具有激活FcγR的任何效应细胞都可以被触发以介导ADCC。介导ADCC的原代细胞是NK细胞,仅表达FcγRIII,而单核细胞根据其激活、定位或分化的状态,可以表达FcγRI、FcγRII和FcγRIII。关于造血细胞上FcγR表达的综述,参见例如Ravetch等人,Annu.Rev.Immunol.,9:457-92(1991)。

[0163] 如本文关于多肽所用,术语“具有ADCC活性”意指多肽(例如,包含免疫球蛋白铰链区和具有CH2和CH3结构域(诸如源自IgG(例如,IgG1))的免疫球蛋白恒定区的多肽),能够通过表达Fc受体的细胞溶解性免疫效应细胞(例如,NK细胞)上的细胞溶解性Fc受体(例如,FcγRIII)的结合来介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。

[0164] 如本文所用,“补体依赖性细胞毒性”和“CDC”是指正常血清中的组分(“补体”)与抗体或与靶抗原结合的其它C1q补体结合蛋白一起表现出表达靶抗原的靶细胞溶解的过程。补体由一组血清蛋白组成,所述血清蛋白共同作用并按有序顺序发挥其作用。

[0165] 如本文所用,术语“经典补体途径”和“经典补体系统”是同义词并且是指用于补体激活的特定途径。经典途径需要抗原-抗体复合物才能启动并且牵涉以有序方式激活命名为C1至C9的九种主要蛋白质组分。对于激活过程中的几个步骤,产物是催化后续步骤的酶。该级联通过相对较小的初始信号提供大量补体的扩增和激活。

[0166] 如本文关于多肽所用,术语“具有CDC活性”意指多肽(例如,包含免疫球蛋白铰链区和具有CH2和CH3结构域(诸如源自IgG(例如,IgG1))的免疫球蛋白恒定区的多肽),能够通过C1q补体蛋白的结合和经典补体系统的激活来介导补体依赖性细胞毒性(CDC)。在本发明的一个实施方案中,重组多肽已经修饰以减低CDC活性。

[0167] “结合亲和力”通常是指分子(例如,抗体)的单个结合位点与其结合伴侣(例如,抗原)之间非共价相互作用总和的强度。除非另外说明,否则如本文所用,“结合亲和力”是指反映结合对(例如,抗体和抗原)的成员之间1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其伴侣Y的亲和力通常可用解离常数(K_D)来表示。亲和力可以以本领域已知的多种方式测量和/

或表示,包括但不限于平衡解离常数(K_D)和平衡缔合常数(K_A)。K_D由k_{off}/k_{on}的商计算得出的,而K_A是由k_{on}/k_{off}计算得出的。k_{on}是指例如抗体与抗原的缔合速率常数,并且k_{off}是指例如抗体与抗原的解离。k_{on}和k_{off}可以通过本领域普通技术人员已知的技术,诸如BIAcore®或KinExA来确定。

[0168] 如本文所用,术语“免疫特异性结合”、“免疫特异性识别”、“特异性结合”和“特异性识别”是抗体上下文中的类似术语。这些术语指示抗体经由其抗原结合结构域与表位结合并且所述结合需要抗原结合结构域和表位之间的一些互补性。因此,与人4-1BB和/或OX40“特异性结合”的抗体也可以,但与无关的、非4-1BB和/或OX40蛋白的结合程度低于正如例如通过放射免疫测定法(RIA)测量的抗体与4-1BB和/或OX40结合的约10%。

[0169] 结合结构域可以分为“高亲和力”结合结构域和“低亲和力”结合结构域。“高亲和力”结合结构域是指K_D值小于10^{-7}M、小于10^{-8}M、小于10^{-9}M、小于10^{-10}M的结合结构域。“低亲和力”结合结构域是指KD大于10^{-7}M、大于10^{-6}M或大于10^{-5}M的那些结合结构域。“高亲和力”和“低亲和力”结合结构域结合它们的靶标,而不显著结合试验样品中存在的其它组分。

[0170] 如本文所用,如果抗体在非常接近于靶标并且处于本领域技术人员认为是结合所必需的条件下时会特异性结合其靶标(即,人4-1BB或人OX40),则该抗体是“能够结合”的。“人4-1BB抗原结合结构域”应理解为意指与人4-1BB特异性结合的结合结构域。“人OX40抗原结合结构域”应理解为意指与OX40特异性结合的结合结构域。

[0171] 如本文所用,“表位”是本领域中的术语并且是指抗原中抗体可以特异性结合的局部区域。表位可以是例如多肽的连续氨基酸(线性或连续表位),或者表位可以例如一起来自一个或多个多肽的两个或更多个非连续区域(构象、非线性、不连续或非连续表位)。在某些实施方案中,抗体结合的表位可以通过例如NMR光谱法、X射线衍射晶体学研究、ELISA测定、氢/氘交换联用质谱法(例如,液相色谱电喷雾质谱法)、基于阵列的寡肽扫描测定法和/或诱变作图(例如,定点诱变作图)。对于X射线晶体学,可以使用本领域中的任何已知方法完成结晶(例如,Giegé R等人,(1994)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr50(Pt 4):339-350;McPherson A(1990)Eur J Biochem 189:1-23;Chayen NE(1997)Structure 5:1269-1274;McPherson A(1976)J BiolChem 251:6300-6303)。抗体:抗原晶体可以使用众所周知的X射线衍射技术进行研究并且可以使用计算机软件诸如X-PLOR(Yale University,1992,由Molecular Simulations,Inc.发行;参见例如,Meth Enzymol(1985)第114和115卷,Wyckoff HW等人编辑;U.S.2004/0014194)和BUSTER(Bricogne G(1993)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1):37-60;Bricogne G(1997)Meth Enzymol 276A:361-423,Carter CW编辑;Roversi P等人,(2000)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10):1316-1323)精制。可以使用本领域技术人员已知的任何方法完成诱变作图研究。对诱变技术(包括丙氨酸扫描诱变技术)的描述,参见例如Champe M等人,(1995)J Biol Chem 270:1388-1394及Cunningham BC和Wells JA(1989)Science 244:1081-1085。

[0172] 和参考抗体“与相同表位结合”的抗体是指和参考抗体与抗原上的相同氨基酸残基结合的抗体。抗体和参考抗体与相同表位结合的能力可以通过氢/氘交换测定法确定(参见Coales等人Rapid Commun.Mass Spectrom.2009;23:639-647)。

[0173] 和参考抗体“与相同构象表位结合”的抗体是指和参考抗体与抗原上的构象或结

构结合的抗体。抗体和参考抗体与相同构象表位结合的能力可以通过本领域已知的方法确定,包括例如氢/氘交换测定法(参见Coales等人Rapid Commun.Mass Spectrom.2009;23:639-647),通过X射线晶体学确定与抗原复合的抗体的结构比较以及丙氨酸扫描。和参考抗体与相同线性表位结合"的抗体是指和参考抗体与抗原上的相同线性氨基酸序列结合的抗体。对于线性表位,肽作图实验,诸如pepspot分析,可用于确定与相同线性表位的结合。

[0174] 如果抗体优先与其表位或重叠表位结合,达到在某种程度上阻断参考抗体与表位的结合,则称抗体"竞争性抑制"参考抗体与该表位的结合。竞争性抑制可以通过本领域已知的任何方法来确定,例如竞争性ELISA测定、表面等离子共振(SPR)或生物层干涉测量法(BLI)。如果抗体阻止或减少参考抗体与其靶标的结合达至少50%,则可以称抗体竞争性抑制参考抗体与给定表位的结合。在某些实施方案中,抗体竞争性抑制参考抗体与给定表位的结合达至少90%、至少80%、至少70%或至少60%。在某些实施方案中,参考抗体是抗4-1BB抗体、抗OX40抗体、抗4-1BB双特异性或多特异性抗体或抗OX40双特异性或多特异性抗体。例如,参考抗体可以是抗4-1BB x抗OX40双特异性抗体。具有人4-1BB抗原结合结构域的参考抗体可以包含SEQ ID NO:17的重链可变结构域(VH)和SEQ ID NO:18的轻链可变结构域(VL)。具有人OX40抗原结合结构域的参考抗体可以包含SEQ ID NO:29的重链和SEQ ID NO:28的VL。

[0175] 术语"多肽"、"肽"和"蛋白质"可在本文中互换用于指任何长度的氨基酸聚合物。聚合物可以是直链或支链,其可以包含经修饰的氨基酸,并且其可以间杂非氨基酸。这些术语还涵盖已被天然修饰或通过介入修饰的氨基酸聚合物;例如,二硫化物键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰(诸如与标记组分缀合)。该定义中还包括,例如,含有氨基酸(包括例如,非天然氨基酸等)的一种或多种类似物以及本领域中已知的其它修饰的多肽。应理解,因为本发明的多肽基于抗体,所以在某些实施方案中,多肽可以作为单链或缔合链出现。

[0176] 如本文所用,术语"核酸"、"核酸分子"或"多核苷酸"是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。除非特别限制,否则术语涵盖含有天然核苷酸类似物的核酸,其具有与参考核酸相似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸相似的方式代谢。除非另有说明,否则特定的核酸序列还隐含地涵盖其保守性修饰的变体(例如,简并密码子取代)和互补序列以及明确指出的序列。具体地,简并密码子取代可以通过生成其中一个或多个选定(或所有)密码子的第三个位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer等人(1991)Nucleic Acid Res.19:5081;Ohtsuka等人(1985)J.Biol.Chem.260:2605-2608;Cassol等人(1992);Rossolini等人(1994)Mol.Cell.Probes 8:91-98)。术语核酸可与基因、cDNA和基因编码的mRNA互换使用。如本文所用,术语"核酸"、"核酸分子"或"多核苷酸"旨在包括DNA分子(例如,cDNA或基因组DNA)、RNA分子(例如,mRNA)、使用核苷酸类似物生成的DNA或RNA类似物及其衍生物、片段和同源物。

[0177] 如本文所用,术语"表达载体"是指包含一个或多个表达单位的线性或环状核酸分子。除了一个或多个表达单位之外,表达载体还可以包括另外的核酸区段,例如,一个或多个复制起点或一个或多个选择标志物。表达载体通常源自质粒或病毒DNA,或者可以含有两者的元件。

[0178] "百分比同一性"是指两个序列(例如,氨基酸序列或核酸序列)之间的同一性程

度。百分比同一性可以通过比对两个序列,引入空位以最大化序列之间的同一性来确定。可以使用本领域已知的程序生成比对。出于本文的目的,可以用设为默认参数的blastn程序进行核苷酸序列的比对,并且可以用设为默认参数的blastp程序进行氨基酸序列的比对(参见万维网上的美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI),ncbi.nlm.nih.gov)。

[0179] 如本文所述,“保守性氨基酸取代”是氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基置换的取代。具有侧链的氨基酸残基家族已在本领域中定义。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)、具有不带电荷的极性侧链的氨基酸(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β-支链侧链的氨基酸(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和具有芳族侧链的氨基酸(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。在某些实施方案中,抗体的一个或多个CDR内或一个或多个框架区内的一个或多个氨基酸残基可以被具有相似侧链的氨基酸残基置换。

[0180] 如本文所用,“源自”指定多肽的多肽或氨基酸序列是指多肽源。在某些实施方案中,源自特定序列(有时称为“起始”或“母体”或“亲本”序列)的多肽或氨基酸序列具有与起始序列或其部分基本上相同的氨基酸序列,其中该部分由至少10-20个氨基酸、至少20-30个氨基酸或至少30-50个氨基酸或至少50-150个氨基酸组成,或其可被本领域普通技术人员以其它方式鉴定为在起始序列中具有其来源。例如,结合结构域可以源自抗体,例如Fab、$F(ab')_2$、Fab′、scFv、单结构域抗体(sdAb)等。

[0181] 源自另一个多肽的多肽相对于起始多肽可具有一个或多个突变,例如,一个或多个氨基酸残基被另外的氨基酸残基取代或者其具有一个或多个氨基酸残基插入或缺失。多肽可包含非天然存在的氨基酸序列。此类变异必然地与起始多肽具有小于100%的序列同一性或相似性。在一个实施方案中,变体将具有与起始多肽的氨基酸序列具有约60%至小于100%的氨基酸序列同一性或相似性的氨基酸序列。在另一实施方案中,变体将具有与起始多肽的氨基酸序列具有约75%至小于100%、约80%至小于100%、约85%至小于100%、约90%至小于100%、约95%至小于100%的氨基酸序列的同一性或相似性的氨基酸序列。

[0182] 如本文所用,术语“宿主细胞”可以是任何类型的细胞,例如原代细胞、培养中的细胞或来自细胞系的细胞。在具体实施方案中,术语“宿主细胞”是指用核酸分子转染的细胞和此类细胞的后代或潜在后代。此类细胞的后代可与用核酸分子转染的亲本细胞不同,例如,由于在后续世代中可能发生的突变或环境影响或核酸分子整合到宿主细胞基因组中引起。

[0183] “分离的”多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是呈自然界中未发现的形式的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物。分离的多肽、抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物包括已被纯化到不再呈其在自然界中发现的形式的程度的那些。在一些实施方案中,分离的抗体、多核苷酸、载体、细胞或组合物是基本上纯的。如本文所用,“基本上纯”是指至少50%纯度(即,无污染物)的材料。在一些情况下,材料是至少90%的纯度、至少95%的纯度、至少98%的纯度或至少99%的纯度。

[0184] 术语“药物制剂”是指呈容许活性成分的生物活性有效的此类形式并且不含对将

施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的附加组分的制备物。制剂可以是无菌的。

[0185] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指当使用本领域众所周知的途径施用时通常不产生过敏或其它严重不良反应的分子实体和组合物。经联邦或州政府监管机构批准或列入美国药典或其它公认的药典中用于动物,尤其是用于人类的分子实体和组合物被认为是“药学上可接受的”。

[0186] 如本文所用,术语“施用”等是指可用于实现药物递送,例如4-1BB/OX40抗体递送至所需生物作用位点的方法(例如,静脉内施用)。可以与本文所述的药剂和方法一起使用的施用技术在例如Goodman和Gilman,The Pharmacological Basis of Therapeutics,当前版本,Pergamon;以及Remington's,Pharmaceutical Sciences,当前版本,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.中找到。

[0187] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用。受试者可以是动物。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物,诸如非人动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠、小鼠、猴或其它灵长类动物等)。在一些实施方案中,受试者是人。如本文所用,术语“有需要的患者”或“有需要的受试者”是指处于疾病、病症或病状的风险中或患有所述疾病、病症或病状的患者,所述疾病、病症或病状可以例如用本文提供的4-1BB/OX40抗体治疗或改善。例如,有需要的患者可以是被诊断患有癌症的患者。

[0188] 术语“治疗有效量”是指药物(例如,抗4-1BB/OX40抗体)有效治疗受试者中的疾病或病症的量。在癌症的情况下,治疗有效量的药物可以减少癌细胞的数目;减小肿瘤大小或负荷;抑制(即,在一定程度上减缓并且在某个实施方案中,终止)癌细胞浸润到外周器官中;抑制(即,在一定程度上减缓并且在某个实施方案中,终止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状;和/或产生有利响应,诸如增加无进展存活期(PFS)、无病存活期(DFS)或总存活期(OS)、完全响应(CR)、部分响应(PR)或在某些情况下稳定疾病(SD)、进行性疾病(PD)减少、进展时间(TTP)减少或其任何组合。

[0189] 诸如“治疗”或“缓和”等术语是指治愈、减缓、减轻诊断的病理性病状或疾病的症状,和/或中断诊断的病理性病状或病症的进展的治疗措施。因此,需要治疗的人包括那些已经被诊断患有或怀疑患有该病症的人。在某些实施方案中,如果患者显示出以下一项或多项,则根据本发明的方法成功地“治疗”受试者的癌症:癌细胞数目减少或完全不存在;肿瘤大小减小;抑制或不存在癌细胞向外周器官浸润,包括例如癌症向软组织和骨骼扩散;抑制或不存在肿瘤转移;抑制或不存在肿瘤生长;缓解与具体癌症相关的一种或多种症状;降低发病率和死亡率;提高生活质量;降低肿瘤的致瘤性、致瘤频率或致瘤能力;减少肿瘤中癌症干细胞的数目或频率;致瘤细胞分化为非致瘤状态;增加无进展存活期(PFS)、无病存活期(DFS)或总存活期(OS)、完全响应(CR)、部分响应(PR)、稳定疾病(SD)、进行性疾病(PD)减少,进展时间(TTP)缩短或其任何组合。

[0190] 术语“癌症”和“癌”是指或描述哺乳动物中的生理病状,其中细胞群体的特征在于细胞生长不受调控。癌症的实例包括但不限于黑素瘤、肾癌、胰腺癌、肺癌、肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、脑癌和血液学癌症。癌症可以是原发性肿瘤或者可以是晚期或转移性癌症。

[0191] 癌症可以是实体瘤癌症。术语“实体瘤”是指通常不含囊肿或液体区域的异常组织块。实体瘤的实例是肉瘤、癌和淋巴瘤。白血病(血液癌症)通常不会形成实体瘤。实体瘤可含表达OX40和4-1BB的肿瘤浸润淋巴细胞。

[0192] 应当理解,除非另有说明,否则如本文所用的术语“一”和“一个(种)”是指“一个或多个”所列举的组分。

[0193] 除非特别说明或从上下文中显而易见,否则如本文所用,术语“或”理解为具有包容性。因此,如本文在短语诸如“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”两者”、“A或B”、“A”和“B”。同样地,如在短语诸如“A、B和/或C”中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下实施方案的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独的);B(单独的);和C(单独的)。

[0194] 应该理解,每当在本文中用语言“包含”来描述实施方案时,还提供以“由.....组成”和/或“基本上由.....组成”的术语描述的其它类似实施方案以及本申请公开内容的一部分。在本公开中,“包含”、“含有”和“具有”等可以具有美国和欧洲专利法赋予它们的含义,并且可以意指“包括”等;“基本上由.....组成”或“基本上由.....组成”同样具有美国和欧洲专利法赋予的含义。应该认识到,就美国专利法而言,该术语是开放式的,允许存在比所列举的更多的内容,只要所列举的内容的基本或新颖特征不会因存在比所列举的更多的内容而变化,但不包括现有技术实施方案。还应该认识到,就欧洲专利法而言,“基本上由.....组成”或“基本上包含”的使用意味着可以存在特定的其它组分,即那些不会实质上影响化合物或组合物的基本特征的组分。

[0195] 如本文所用,术语“约”和“大约”当用于修饰数值或数值范围时,指示达到该值或范围5%以上或5%以下的偏差仍在所列举的值或范围的预期含义内。

[0196] 本文提供的任何结构域、组分、组合物和/或方法都可以与本文提供的任何其它结构域、组分、组合物和/或方法中的一种或多种组合。

[0197] II.4-1BB和OX40抗体

[0198] 本文提供了4-1BB抗体、OX40抗体和4-1BB x OX40双特异性抗体。4-1BB抗体和4-1BB x OX40双特异性抗体包含与人4-1BB特异性结合的抗原结合结构域(即人4-1BB抗原结合结构域)。OX40抗体和4-1BB x OX40双特异性抗体包含与人OX40结合的抗原结合结构域(即人OX40抗原结合结构域)。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含人4-1BB结合结构域和人OX40结合结构域。4-1BB x OX40双特异性抗体对于每个靶标而言是单价的,即含有一个人4-1BB结合结构域和一个人OX40结合结构域。所述双特异性抗体对于一种或两种靶蛋白而言也可以是二价的,即含有两个4-1BB结合结构域和/或两个OX40结合结构域。示例性4-1BB x OX40双特异性抗体形式示于图27中。

[0199] A.4-1BB结合结构域

[0200] 本文提供了与人4-1BB结合的抗原结合结构域(即,4-1BB结合结构域),其可用于组装4-1BB x OX40双特异性抗体。除了与人4-1BB结合外,4-1BB结合结构域还可以与来自其它物种的4-1BB,例如食蟹猴和/或小鼠4-1BB结合。在某些情况下,4-1BB结合结构域与人4-1BB和食蟹猴4-1BB结合。

[0201] 4-1BB结合结构域可以包含六个互补决定区(CDR),即可变重链(VH)CDR1、VH CDR2、VH CDR3、可变轻链(VL)CDR1、VL CDR2和VL CDR3。4-1BB结合结构域可以包含可变重链(VH)和可变轻链(VL)。VH和VL可以是分开的多肽或者可以是相同多肽的一部分(例如,在scFv中)。

[0202] 在某些实施方案中,本文所述的4-1BB结合结构域包含表A和表B中列出的六个CDR

的组合(例如,SEQ ID NO:5-10或SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122)。

[0203] 表A.4-1BB VH CDR氨基酸序列[1]

[0204]

VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
GYTFTSYW (SEQ ID NO:5)	IYPSGGST (SEQ ID NO:6)	ASFSDGYYAYAMDY (SEQ ID NO:7)
GYTFTSYW (SEQ ID NO:5)	IYPGSSTT (SEQ ID NO:119)	ASFSDGYYAYAMDY (SEQ ID NO:7)

[0205] [1]CDR根据IMGT确定。

[0206] 表B.4-1BB VL CDR氨基酸序列[2]

[0207]

VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
QSVSSY (SEQ ID NO:8)	YAS (SEQ ID NO:9)	QQGYNLPYT (SEQ ID NO:10)
QDISNY (SEQ ID NO:120)	YTS (SEQ ID NO:121)	QQGYTLPYT (SEQ ID NO: 122)

[0208] [2]CDR根据IMGT确定。

[0209] 对4-1BB而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可包含具有上面表A和表B中列出的六个CDR的组合(例如,SEQ ID NO:5-10或SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122)的单个4-1BB结合结构域。对4-1BB而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可包含两个4-1BB结合结构域,每个结构域包含上面表A和表B中列出的六个CDR的组合(例如,SEQ ID NO:5-10或SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122)。

[0210] 如本文所述,4-1BB结合可包含表C中所列抗体的VH。

[0211] 表C:4-1BB可变重链(VH)氨基酸序列

[0212]

SEQ ID NO;	VH 氨基酸序列
17	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSS
19	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSS
21	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSRATLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSS
23	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSTTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSS
32	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTV
143	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCEASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSS

[0213] 如本文所述,4-1BB结合结构域可包含与表C中的序列有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%序列同一性的VH,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:5-7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列,或分别为SEQ ID NO:5、119和7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。

[0214] 如本文所述,4-1BB结合结构域可以包含VH,该VH包含表C中的VH序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0215] 如本文所述,4-1BB结合结构域可包含表D中所列抗体的VL。

[0216] 表D:4-1BB可变轻链(VL)氨基酸序列

[0217]

SEQ ID NO	VL 氨基酸序列
18	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIK
20	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGGGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPYTFGGGTKLEIK
22	EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLHSGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIK
24	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIK

[0218] 如本文所述,4-1BB结合结构域可包含与表D中的序列有至少约70%、至少约75%、

至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％序列同一性的VL,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:8-10的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列,或分别为SEQ ID NO:120-122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0219] 如本文所述,4-1BB结合结构域可以包含VL,该VL包含表D中的VL序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0220] 如本文所述,4-1BB结合结构域可以包含表C中所列的VH和表D中所列的VL。对于4-1BB而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含含有表C中所列的VH和表D中所列的VL的单个4-1BB结合结构域。对于4-1BB而言是二价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个4-1BB结合结构域,每个结构域包含表C中所列的VH和表D中所列的VL。表C中所列的VH和表D中所列的VL可以是不同多肽或者可以处于同一多肽上。当VH和VL处于同一多肽上时,它们可以处于任一取向(即,VH-VL或VL-VH),并且它们可以通过接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)连接。在某些实施方案中,VH和VL通过长度为至少15个氨基酸(例如,15-50个氨基酸、15-40个氨基酸、15-30个氨基酸、15-25个氨基酸或15-20个氨基酸)的甘氨酸-丝氨酸接头连接。在某些实施方案中,VH和VL通过长度为至少20个氨基酸(例如,20-50个氨基酸、20-40个氨基酸、20-30个氨基酸或20-25个氨基酸)的甘氨酸-丝氨酸接头连接。

[0221] 如本文所述,4-1BB结合结构域可以包含VH和VL,所述VH包含表C中的VH序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR,所述VL包含表D中的VL序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0222] 在某些实施方案中,4-1BB结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:17有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:5-7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:18有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:8-10的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0223] 在某些实施方案中,4-1BB结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:19有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:5、119和7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:20有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:120-122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0224] 在某些实施方案中,4-1BB结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:21有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中

所述VH包含分别为SEQ ID NO:5、19和7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:22有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:120-122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0225] 在某些实施方案中,4-1BB结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:23有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:5、119和7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:24有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:120-122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0226] 在某些实施方案中,4-1BB结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:32有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:5-7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:18有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:8-10的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0227] 在某些实施方案中,4-1BB结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:143的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:143有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:5、119和7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:20有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:120-122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0228] 在某些实施方案中,本文所述的4-1BB结合结构域(例如,scFv)与人4-1BB结合并包含表E中列出的氨基酸序列之一。

[0229] 表E:4-1BB结合序列

[0230]

4-1BB 结合构建体	SEQ ID NO	VH SEQ ID NO	VL SEQ ID NO
FOB01143 scFv	42	21	22
FOB01143 完整构建体	43	21	22
FOB01188 scFv 及 FX01047 和 FX01055 4-1BB scFv	44	23	24
FOB01188 完整构建体	45	23	24
FX01066、FXX01099、FXX01101、FXX01102、	58	17	18

[0231]

FXX01079 和 FXX01110-FXX01121 4-1BB scFv			
FXX01104、 FXX01105 、 FXX01107 和 FXX01108 4-1BB scFv	63	32	18
FOB01173 scFv	77	143	20
FOB01173 完整构建体	101	143	20
FXX01028	145	19	20

[0232] 如本文所述,对4-1BB而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含含有表E中所列的序列的单个4-1BB结合结构域。对4-1BB而言是二价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个4-1BB结合结构域,每个结构域包含表E中所列的序列。

[0233] 如本文所述,4-1BB结合结构域可包含与表E中的序列有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%同一性的氨基酸序列,任选地其中所述序列包含分别为SEQ ID NO:5-7的VHCDR1、VH CDR2和VH CDR3序列和分别为SEQ ID NO:8-10的VLCDR1、VL CDR2和VL CDR3序列,或分别为SEQ ID NO:5、119和7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列和分别为SEQ ID NO:120-122的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列。

[0234] 在某些实施方案中,本文提供的4-1BB结合结构域竞争性抑制包含表C中的VH序列(例如,包含SEQ ID NO:17的VH)和表D中的VL序列(例如,包含SEQ ID NO:18的VL)的抗体与人4-1BB的结合。

[0235] 在某些实施方案中,本文提供的4-1BB结合结构域和至人4-1BB的包含表C中的VH序列(例如,包含SEQ ID NO:17的VH)和表D中的VL序列(例如,包含SEQ ID NO:18的VL)的抗体与人4-1BB的相同表位特异性结合。

[0236] 在某些实施方案中,本文提供的4-1BB结合结构域能够激动4-1BB。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体中本文提供的4-1BB结合结构域仅在4-1BB和OX40两者存在的情况下激动4-1BB。

[0237] B.OX40结合结构域

[0238] 本文提供了与人OX40结合的抗原结合结构域(即,OX40结合结构域),其可用于组

装4-1BB x OX40双特异性抗体。除了与人OX40结合外,OX40结合结构域还可以与来自其它物种的OX40,例如食蟹猴和/或小鼠OX40结合。在某些情况下,OX40结合结构域与人OX40和食蟹猴OX40结合。

[0239] OX40结合结构域可以包含六个互补决定区(CDR),即可变重链(VH)CDR1、VH CDR2、VH CDR3、可变轻链(VL)CDR1、VL CDR2和VL CDR3。OX40结合结构域可以包含可变重链(VH)和可变轻链(VL)。VH和VL可以是分开的多肽或者可以是相同多肽的一部分(例如,在scFv中)。

[0240] 在某些实施方案中,本文所述的OX40结合结构域包含表F和G中所列的六个CDR。

[0241] 表F.OX40VH CDR氨基酸序列[3]

[0242]

VH CDR1 (SEQ ID NO:)	VH CDR2 (SEQ ID NO:)	VH CDR3 (SEQ ID NO:)
GFTLSYYG (SEQ ID NO:11)	ISHDGSDK (SEQ ID NO:12)	SNDQFDP (SEQ ID NO:13)

[0243] [3]CDR根据IMGT确定。

[0244] 表G.OX40VL CDR氨基酸序列[4]

[0245]

VL CDR1 (SEQ ID NO:)	VL CDR2 (SEQ ID NO:)	VL CDR3 (SEQ ID NO:)
NIGSKS (SEQ ID NO:14)	DDS (SEQ ID NO:15)	QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO:16)

[0246] [4]CDR根据IMGT确定。

[0247] 对于OX40而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含具有上面表F和G中所列的六个CDR的单个OX40结合结构域。对于OX40而言是二价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个OX40结合结构域,每个结构域包含上面表F和G中所列的六个CDR。

[0248] 如本文所述,OX40结合可包含表H中所列抗体的VH。

[0249] 表H:OX40可变重链(VH)氨基酸序列

[0250]

SEQ ID NO	VH 氨基酸序列
25	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSS
27	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSS
29	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSS
31	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSS
33	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTV

[0251] 如本文所述,OX40结合结构域可包含与表H中的序列有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％序列同一性的VH,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列。

[0252] 如本文所述,OX40结合结构域可以包含VH,该VH包含表H中的VH序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR。

[0253] 如本文所述,OX40结合结构域可包含表I中所列抗体的VL。

[0254] 表I:可变轻链(VL)氨基酸序列

[0255]

SEQ ID NO.	VL 氨基酸序列
26	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPG QAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDE ADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
28	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
30	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
34	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
35	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
36	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
37	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
38	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
39	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
40	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
41	SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPG QAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGSTSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL

[0256]

[0257] 如本文所述,OX40结合结构域可包含与表I中的序列有至少约70％、至少约75％、

至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％序列同一性的VL,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列。

[0258] 如本文所述,OX40结合结构域可以包含VL,该VL包含表I中的VL序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0259] 如本文所述,OX40结合结构域可以包含表H中所列的VH和表I中所列的VL。对于4-1BB而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含含有表H中所列的VH和表I中所列的VL的单个4-1BB结合结构域。对于4-1BB而言是二价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个4-1BB结合结构域,每个结构域包含表H中所列的VH和表I中所列的VL。表H中所列的VH和表I中所列的VL可以是不同多肽或者可以处于同一多肽上。当VH和VL处于同一多肽上时,它们可以处于任一取向(即,VH-VL或VL-VH),并且它们可以通过接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)连接。在某些实施方案中,VH和VL通过长度为至少15个氨基酸(例如,15-50个氨基酸、15-40个氨基酸、15-30个氨基酸、15-25个氨基酸或15-20个氨基酸)的甘氨酸-丝氨酸接头连接。在某些实施方案中,VH和VL通过长度为至少20个氨基酸(例如,20-50个氨基酸、20-40个氨基酸、20-30个氨基酸或20-25个氨基酸)的甘氨酸-丝氨酸接头连接。

[0260] 如本文所述,OX40结合结构域可以包含VH和VL,所述VH包含表H中的VH序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR,所述VL包含表I中的VL序列的CDR,例如IMGT定义的CDR、Kabat定义的CDR、Chothia定义的CDR或AbM定义的CDR。

[0261] 在某些实施方案中,OX40结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:25有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:18有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0262] 在某些实施方案中,OX40结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:27有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:28有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0263] 在某些实施方案中,OX40结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:29有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ

ID NO:28的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:28有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0264] 在某些实施方案中,OX40结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:29有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VHCDR2和VH CDR3序列),(ii)含有SEQ ID NO:26、30和34-37中任一个的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:28和34-37中任一个有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0265] 在某些实施方案中,OX40结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:31有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:28、30和34-41中任一个的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:28、30和34-41中任一个有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0266] 在某些实施方案中,OX40结合结构域包含(i)含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:33有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和(ii)含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:28有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中所述VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。

[0267] 在某些实施方案中,本文所述的OX40结合结构域(例如,scFv)与人OX40结合并包含表J中列出的氨基酸序列之一。

[0268] 表J:OX40结合序列

[0269]

OX40 结合构建体	SEQ ID NO.	VH SEQ ID NO	VL SEQ ID NO
OXF169 和 OXF170 scFv	46	25	26
OXF171 和 OXF172 scFv	47	25	26
OXF169 完整构建体	48	25	26
OXF170 完整构建体	49	25	26
OXF171 完整构建体	50	25	26
OXF172 完整构建体	51	25	26
OXF01099 scFv	52	27	28
OXF01099 完整构建体	53	27	28
OXF01115 scFv	54	29	28
OXF01115 完整构建体	55	29	28
OXF01122 scFv	56	25	26
OXF01122 完整构建体	57	25	26
OXF01070 scFv-Fc	102	25	26
FX01066、FX01104 和 FX01047 抗 OX40 scFv	59	29	28
FX01099 和 FX01105 抗 OX40 scFv	60	29	30
FX01101 和 FX01107 抗 OX40 scFv	61	31	28
FX01102 抗 OX40 scFv	62	31	30
FXX01055 和 FX01079 抗 OX40 scFv	64	33	28
FXX01110 抗 OX40 scFv	65	29	34
FXX01111 抗 OX40 scFv	66	29	35
FXX01112 抗 OX40 scFv	67	29	36
FXX01113 抗 OX40 scFv	68	29	37
FXX01114 抗 OX40 scFv	69	31	34
FXX01115 抗 OX40 scFv	70	31	35
FXX01116 抗 OX40 scFv	71	31	36

[0270]

FXX01117 抗 OX40 scFv	72	31	37
FXX01118 抗 OX40 scFv	73	31	38
FXX01119 抗 OX40 scFv	74	31	39
FXX01120 抗 OX40 scFv	75	31	40
FXX01121 抗 OX40 scFv	76	31	41
FXX01028 抗 OX40 scFv	146	25	26

[0271] 如本文所述,对OX40而言是单价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含含有表J中所列的序列的单个OX40结合结构域。对OX40而言是二价的4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个OX40结合结构域,每个结构域包含表J中所列的序列。

[0272] 如本文所述,OX40结合结构域可包含与表J中的序列有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%同一性的氨基酸序列,任选地其中所述序列包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列,或分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列。

[0273] 在某些实施方案中,本文提供的OX40结合结构域竞争性抑制包含表H中的VH序列(例如,包含SEQ ID NO:29的VH)和表I中的VL序列(例如,包含SEQ ID NO:28的VL)的抗体与人OX40的结合。

[0274] 在某些实施方案中,本文提供的OX40结合结构域与至人OX40的包含表H中的VH序列(例如,包含SEQ ID NO:29的VH)和表I中的VL序列(例如,包含SEQ ID NO:28的VL)的抗体一样特异性结合至人OX40的相同表位。

[0275] 在某些实施方案中,本文提供的OX40结合结构域能够激动OX40。“能够”意指OX40结合结构域可以执行活性,但只可以在本领域技术人员可以理解的适当条件下执行。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体中的本文提供的OX40结合结构域仅在4-1BB和OX40两者都存在的情况下激动OX40。

[0276] C.4-1BB和/或OX40结合结构域

[0277] 在4-1BB或OX40结合结构域中,VH CDR或VH和VL CDR或VL可以是分开的多肽或者可以处于同一多肽上。当VH CDR或VH和VL CDR或VL处于同一多肽上时,它们可以处于任一取向(即,VH-VL或VL-VH)。

[0278] 当VH CDR或VH和VL CDR或VL处于同一多肽上时,它们可以通过接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)连接。VH可位于接头序列的N端,且VL可位于接头序列的C端。可替代地,VL可位于接头序列的N端,且VH可位于接头序列的C端。

[0279] 使用肽接头连接VH和VL区在本领域中是众所周知的,并且在该特定领域中存在大量出版物。在一些实施方案中,肽接头是由三个重复的Gly-Gly-Gly-Gly-Ser氨基酸序列($(Gly_4Ser)_3$)(SEQ ID NO:116)组成的15聚体。已使用其它接头,且噬菌体展示技术以及选择性感染性噬菌体技术已用于多样化和选择适当的接头序列(Tang等人,J.Biol.Chem.271,15682-15686,1996;Hennecke等人,Protein Eng.11,405-410,1998)。在某些实施方案中,VH和VL区通过肽接头连接,该肽接头具有包含式$(Gly_4Ser)_n$的氨基酸序列,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。在某些实施方案中,n=3-10。在某些实施方案中,n=3-5。在某些实施方案中,n=4-10。在某些实施方案中,n=4-5。在某些实施方案中,n=4。其它合适的接头可以通过

随机诱变优化简单接头(例如,$(Gly_4Ser)_n$)来获得,其中n=1-5(SEQ ID NO:117)。

[0280] 4-1BB和/或OX40结合结构域可以是人源化结合结构域。4-1BB和/或OX40结合结构域可以是兔结合结构域。4-1BB和/或OX40结合结构域可以是鼠类结合结构域。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含人源化4-1BB结合结构域和大鼠OX40结合结构域。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含人源化4-1BB结合结构域和鼠类OX40结合结构域。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含人源化4-1BB结合结构域和人源化OX40结合结构域。

[0281] 4-1BB和/或OX40结合结构域可以是scFv。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体中的所有4-1BB和OX40结合结构域都是scFv。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体中的4-1BB结合结构域和OX0结合结构域是scFv。在某些实施方案中,4-1BB xOX40双特异性抗体中的至少一个4-1BB或OX40结合结构域是scFv。在某些实施方案中,多肽包含4-1BB结合结构域(例如,scFv)和OX40结合结构域(例如,scFv)。

[0282] 4-1BB和/或OX40结合结构域可以包含在分开的多肽链上的VH和VL。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体中的所有4-1BB和OX40结合结构域包含在分开的多肽链上的VH和VL。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体中的至少一个4-1BB或OX40结合结构域包含在分开的多肽链上的VH和VL。

[0283] D.4-1BB x OX40双特异性抗体

[0284] 本文提供了与人4-1BB和人OX40结合的双特异性抗体(4-1BB xOX40双特异性抗体)。此类双特异性抗体包含至少一个4-1BB结合结构域和至少一个人OX40结合结构域。双特异性抗体中的4-1BB结合结构域可以是任何人4-1BB结合结构域,包括例如以上讨论的任何4-1BB结合结构域。双特异性抗体中的OX40结合结构域可以是任何人OX40结合结构域,包括例如以上讨论的任何OX40结合结构域。

[0285] 在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以同时与4-1BB和OX40结合。

[0286] 在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以激动T细胞共刺激途径。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB xOX40双特异性抗体可以仅在OX40存在的情况下激动4-1BB。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以仅在4-1BB存在的情况下激动OX40。

[0287] 在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以增加自然杀伤(NK)细胞增殖。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以增加T细胞增殖。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以增加CD8 T细胞增殖。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以增加CD4 T细胞增殖。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB xOX40双特异性抗体可以增加CD8 T细胞增殖和CD4 T细胞增殖。在某些实施方案中,本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以增加NK细胞增殖和T细胞增殖。

[0288] 在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体共刺激4-1BB和OX40。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体提供T细胞的协同共刺激。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体提供协同肿瘤溶解。在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体在增强抗肿瘤免疫响应中提供协同作用。

[0289] 在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体增强T细胞激活和/或延长T细胞存活期。

[0290] 在某些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含两个4-1BB结合结构域和两个OX40结合结构域。在4-1BB x OX40双特异性抗体包含与相同靶标(例如,4-1BB或OX40)结合的两个抗原结合结构域时,这两个抗原结合结构域可以包含相同的氨基酸序列或者可以包含不同的氨基酸序列。在某些实施方案中,两个4-1BB结合结构域包含相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,两个OX40结合结构域包含相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,两个4-1BB结合结构域包含相同的酸序列,并且两个OX40结合结构域包含相同的氨基酸序列。

[0291] 如本文所提供的4-1BB x OX40双特异性抗体可以通过化学连接两种不同的单克隆抗体或通过融合两种杂交瘤细胞系以产生杂种杂交瘤来制备。可以使用的其它多价形式包括,例如四价体瘤、Kλ抗体、dAb、双抗体、TandAb、纳米抗体、小型模块化免疫药物(SMIP™)、DOCK-AND-LOCK® (DNL®)、CrossMab Fab、CrossMab VH-VL、链交换工程化结构域抗体(SEEDbody)、亲和体、Fynomer、Kunitz结构域、Albu-dab、具有交换的VH的两个工程化Fv片段(例如,双亲和重靶向分子(D.A.R.T.))、scFv x scFv(例如,BiTE)、DVD-IG、Covx抗体、肽抗体、scFv-Ig、SVD-Ig、dAb-Ig、旋钮入孔、在CH3结构域中包含匹配突变的IgG1抗体(例如,DuoBody抗体)和三功能抗体(triomAb)。在Garber等人,Nature Reviews Drug Discovery 13:799-801(2014)中讨论了示例性的双特异性形式,其通过引用整体并入本文。在Liu等人Front.Immunol.8:38 doi:10.2289/fimmu.2017.00038,及Brinkmann和Kontermann,MABS9:2,182-212(2017)中讨论了其它示例性的双特异性形式,其各自通过引用整体并入本文。在某些实施方案中,双特异性抗体可以是$F(ab')_2$片段。$F(ab')_2$片段含有通过铰链区中的二硫化物键连接的四聚体抗体分子的两条抗原结合臂。

[0292] 本文公开的4-1BB x OX40双特异性抗体可以并入多特异性结合蛋白支架。使用支架的多特异性结合蛋白例如在PCT申请公开号WO 2007/146968、美国专利申请公开号2006/0051844、PCT申请公开号WO 2010/040105、PCT申请公开号WO 2010/003108、美国专利第7,166,707号和美国专利第8,409,577号中公开,其各自通过引用整体并入本文。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个结合结构域(所述结构域可以设计为特异性结合相同或不同的靶标)、铰链区、接头(例如,羧基端或氨基端接头)和免疫球蛋白恒定区。4-1BB x OX40双特异性抗体可以是包含两个相同的二硫化物键合的多肽的同型二聚体蛋白。

[0293] 在一个实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含两个多肽,每个多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含第一抗原结合结构域、接头(例如,其中所述接头是铰链区)、免疫球蛋白恒定区和第二抗原结合结构域。图27说明了这种构型的4-1BB x OX40双特异性抗体。这种构型在本文中也称为ADAPTIR™形式。

[0294] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含多肽,所述多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含4-1BB结合结构域(例如,scFv)、接头(例如,其中所述接头是铰链区)、免疫球蛋白恒定区、接头和OX40结合结构域(例如,scFv)。在某些实施方案中,4-1BB结合结构域(例如,scFv)按照从氨基端到羧基端的顺序包含VH、接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)和VL。在某些实施方案中,4-1BB结合结构域和免疫球蛋白恒定区之间的接头是铰链,并且该铰链是IgG_1铰链。在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含CH2结构域和CH3结构域。

在某些实施方案中,OX40结合结构域(例如,scFv)按照从氨基端到羧基端的顺序包含VL、接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)和VH。

[0295] 因此,在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含多肽,所述多肽按从氨基端到羧基端的顺序包含4-1BB结合结构域的VH、接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)、4-1BB结合结构域的VL、IgG1铰链、包含CH2结构域和CH3结构域的免疫球蛋白恒定区、接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)、OX40结合结构域的VL、接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头)和OX40结合结构域的VH。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含此类多肽的二聚体。

[0296] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含通常例如美国专利申请公开号2003/0133939、2003/0118592和2005/0136049中公开的蛋白质支架。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含两个肽的二聚体(例如,同型二聚体),每个肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含:第一抗原结合结构域、接头(例如,其中所述接头是铰链区)和免疫球蛋白恒定区。在其它实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含通常例如美国专利申请公开号2009/0148447中公开的蛋白质支架。4-1BB/OX40抗体可以包含两个肽的二聚体(例如,同型二聚体),每个肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含:免疫球蛋白恒定区、接头(例如,其中所述接头是铰链区)和第一抗原结合结构域。

[0297] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含两个作为scFv的抗原结合结构域和两个包含处于不同多肽上的VH和VL的抗原结合结构域。在这样的实施方案中,scFv可以融合到包含VH的多肽的N-或C-末端。scFv也可以融合到包含VL的多肽的N-或C-末端。

[0298] 本发明的另外的示例性双特异性抗体分子包括(i)具有两条臂的抗体,每条臂包含两个不同的抗原结合区,一个抗原结合区对4-1BB具有特异性和一个抗原结合区对OX40具有特异性,(ii)具有对4-1BB有特异性的一个抗原结合区或臂和对OX40有特异性的第二抗原结合区或臂的抗体,(iii)具有对4-1BB的第一特异性和对OX40的第二特异性的单链抗体,例如,经由两个通过额外的肽接头串联连接的scFv;(iv)双可变结构域抗体(DVD-Ig),其中每条轻链和重链含有通过短肽连键串联的两个可变结构域(Wu等人,Generation and Characterization of a Dual Variable Domain Immunoglobulin(DVD-Ig™)Molecule,In:Antibody Engineering,Springer Berlin Heidelberg(2010));(v)化学连接的双特异性$(Fab')_2$片段;(vi)Tandab,其是两个单链双抗体的融合物,产生具有针对每个靶抗原的两个结合位点的四价双特异性抗体;(vii)柔性体,其是scFv与双抗体的组合,产生多价分子;(viii)所谓的"对接和锁定"分子,基于蛋白激酶A中的"二聚化和对接结构域",当施加于Fab时,可以得到由两个相同的Fab片段连接到不同的Fab片段组成的四价双特异性结合蛋白;(ix)所谓的蝎子分子,其包含例如融合到人Fab臂的两个末端的两个scFv;和(x)双抗体。

[0299] 不同类别的双特异性抗体的实例包括但不限于具有互补CH3结构域以强制异二聚化的IgG样分子;重组IgG样双重靶向分子,其中分子两侧各含有至少两种不同抗体的Fab片段或部分Fab片段;IgG融合分子,其中全长IgG抗体与额外的Fab片段或部分Fab片段融合;Fc融合分子,其中单链Fv分子或稳定的双抗体与重链恒定结构域、Fc区或其部分融合;Fab融合分子,其中不同的Fab片段融合在一起;基于ScFv和双抗体的抗体和重链抗体(例如,结构域抗体、纳米抗体),其中不同的单链Fv分子或不同的双抗体或不同的重链抗体(例如结构域抗体、纳米抗体)彼此融合或融合至另一种蛋白质或承载分子。

[0300] Fab融合双特异性抗体的实例包括但不限于F(ab)$_2$(Medarex/AMGEN)、双重作用或双Fab(Genentech)、对接和锁定抗体(DNL)(ImmunoMedics)、二价双特异性抗体(Biotecnol)和Fab-Fv抗体(UCB-Celltech)。基于ScFv、双抗体的抗体和结构域抗体的实例包括但不限于双特异性T细胞接合剂(BITE)(Micromet,串联双抗体(Tandab)(Affimed)、双重亲和重靶向技术(DART)(MacroGenics)、单链双抗体(Academic)、TCR样抗体(AIT,ReceptorLogics)、人血清白蛋白ScFv融合物(Merrimack)和COMBODY(Epigen Biotech)、双重靶向纳米抗体(Ablynx)和双重靶向仅重链结构域的抗体。

[0301] 如本文所提供,4-1BB x OX40双特异性抗体可包含分别为SEQ ID NO:5-7的4-1BB VH CDR1、CDR2和CDR3序列,分别为SEQ ID NO:8-10的4-1BB VL CDR1、CDR2和CDR3序列,分别为SEQ ID NO:11-13的OX40 VH CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别为SEQ ID NO:14-16的OX40 VL CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0302] 如本文所提供,4-1BB x OX40双特异性抗体可包含分别为SEQ ID NO:5、119和7的4-1BB VH CDR1、CDR2和CDR3序列,分别为SEQ ID NO:120-122的4-1BB VL CDR1、CDR2和CDR3序列,分别为SEQ ID NO:11-13的OX40 VH CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别为SEQ ID NO:14-16的OX40 VL CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0303] 如本文提供的,4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含本文提供的4-1BB VH和VL序列以及OX40 VH和VL序列的任何组合。

[0304] 例如,4-1BB x OX40双特异性抗体可4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,并且其中所述OX40结合结构域包含:(i)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(ii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(iii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(iv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(v)含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(vi)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(vii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(viii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(ix)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(x)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(xi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(xii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(xiii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(xiv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL,(xv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL,(xvi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL,(xvii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL,或(xviii)含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40 scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0305] 4-1BB x OX40双特异性抗体可4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,并且其中所述OX40结合结构域包含:(i)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(ii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(iii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(iv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(v)含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(vi)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(vii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(viii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(ix)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(x)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(xi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(xii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(xiii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(xiv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL,(xv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL,(xvi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL,(xvii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL,或(xviii)含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40 scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0306] 4-1BB x OX40双特异性抗体可4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的VL,并且其中所述OX40结合结构域包含:(i)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(ii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(iii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(iv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(v)含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(vi)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(vii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(viii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(ix)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(x)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(xi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(xii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(xiii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(xiv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL,(xv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL,(xvi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含

有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL,(xvii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL,或(xviii)含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40 scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0307] 4-1BB x OX40双特异性抗体可4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VL,并且其中所述OX40结合结构域包含:(i)含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(ii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(iii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(iv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(v)含有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(vi)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(vii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(viii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(ix)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(x)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的VL,(xi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(xii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的VL,(xiii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的VL,(xiv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的VL,(xv)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的VL,(xvi)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的VL,(xvii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的VL,或(xviii)含有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的VH和含有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的VL。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40 scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0308] 4-1BB x OX40双特异性抗体可包含4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:17有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%同一性的序列,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:5-7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:18有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%同一性的序列,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:8-10的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列),并且其中所述OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:17有至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%同一性的序列,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:28有至少约70%、至少

约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40 scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0309] 4-1BB x OX40双特异性抗体可包含4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:17有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:5-7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:18有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:8-10的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列),并且其中所述OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:31有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:30有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0310] 4-1BB x OX40双特异性抗体可包含4-1BB结合结构域和OX40结合结构域,其中所述4-1BB结合结构域包含含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:17有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:5-7的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:18有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:8-10的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列),并且其中所述OX40结合结构域包含含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH(或与SEQ ID NO:29有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VH包含分别为SEQ ID NO:11-13的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3序列)和含有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL(或与SEQ ID NO:35有至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％同一性的序列,任选地其中VL包含分别为SEQ ID NO:14-16的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3序列)。在一些实施方案中,两个VH序列和两个VL序列都处于单条多肽链(例如,含有一个4-1BB scFv和一个OX40 scFv的单个多肽)上。在一些实施方案中,一个多肽包含两个VH序列而另一多肽包含两个VL序列。

[0311] 如本文提供的,4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含本文提供的4-1BB scFv序列和OX40 scFv序列的任何组合。例如,4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和59的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和60的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和61的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和62的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:63和59的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:63和60的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:63和61的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:63和62的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:44和59的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:44和64的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和64的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和65的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和66的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和67的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和68的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和69的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和70的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和71的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和72的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和73的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和74的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和75的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:58和76的scFv。4-1BB x OX40双特异性抗体可以包含SEQ ID NO:145和146的scFv。此类scFv对可以处于同一多肽上或处于分开的多肽上。在scFv对处于同一多肽上的情况下,4-1BB scFv可以在OX40 scFv的N端或4-1BB scFv可以在OX40 scFv的C端。

[0312] 如本文所提供的,包含本文提供的任何CDR、VH、VL和/或scFv序列的抗体或多肽还可包含铰链。铰链可以位于例如4-1BB结合结构域(例如,scFv)和免疫球蛋白恒定区之间。铰链也可以位于OX40结合结构域(例如,scFv)和免疫球蛋白恒定区之间。在一些实施方案中,多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含抗原结合结构域(例如,scFv)、铰链区和免疫球蛋白恒定区。

[0313] 铰链可以是免疫球蛋白铰链,例如人IgG铰链。在一些实施方案中,铰链是人IgG_1铰链。在一些实施方案中,铰链包含人IgG_1的氨基酸216-230(根据EU编号)或与之有至少90%同一性的序列。例如,铰链可以包含人IgG_1的根据EU编号的氨基酸C220处的取代。如果源自非人来源,则铰链可以人源化。在一些实施方案中,铰链包含SEQ ID NO:115的氨基酸1-15。在下面表K和L中提供了铰链的非限制性实例。

[0314] 在某些实施方案中,铰链包含或者是与野生型免疫球蛋白铰链区,诸如野生型人IgG1铰链、野生型人IgG2铰链或野生型人IgG4铰链有至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的序列。

[0315] 示例性的改变的免疫球蛋白铰链包括有在野生型人IgG1铰链中发现的一个、两个或三个半胱氨酸残基被一个、两个或三个不同的氨基酸残基(例如,丝氨酸或丙氨酸)取代的免疫球蛋白人IgG1铰链区。改变的免疫球蛋白铰链可以另外有脯氨酸被另一种氨基酸

(例如,丝氨酸或丙氨酸)取代。例如,上述改变的人IgG1铰链可以另外有位于野生型人IgG1铰链区的三个半胱氨酸的羧基端的脯氨酸被另一氨基酸残基(例如,丝氨酸、丙氨酸)取代。在一个实施方案中,核心铰链区的脯氨酸未被取代。

[0316] 在某些实施方案中,铰链包含约5至150个氨基酸、5至10个氨基酸、10至20个氨基酸、20至30个氨基酸、30至40个氨基酸、40至50个氨基酸、50至60个氨基酸、5至60个氨基酸、5至40个氨基酸、8至20个氨基酸或10至15个氨基酸。铰链可以主要是柔性的,但也可以提供更刚性的特征或者可以主要含有α-螺旋结构和最小的β-折叠结构。铰链的长度或序列可以影响铰链直接或间接(经由另一个区或结构域)连接的结合结构域的结合亲和力以及铰链或接头直接或间接连接的Fc区部分的一种或多种活性。

[0317] 在某些实施方案中,铰链在血浆和血清中是稳定的并且对蛋白水解裂解具有抗性。IgG1上部铰链区中的第一个赖氨酸可以突变以最大限度地减少蛋白水解裂解。例如,赖氨酸可以被甲硫氨酸、苏氨酸、丙氨酸或甘氨酸取代,或者它可以缺失。

[0318] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体不包含铰链。例如,在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含代替铰链的接头。

[0319] 如本文所提供的,包含本文提供的任何CDR、VH、VL、scFv和/或铰链的抗体或多肽还可包含免疫球蛋白恒定区。免疫球蛋白恒定区可以位于例如铰链和4-1BB结合结构域(例如,4-1BB结合scFv)之间。免疫球蛋白恒定区也可以位于铰链和OX40结合结构域(例如,OX-40结合scFv)之间。在一些实施方案中,多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含铰链区、免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域(例如,scFv)。

[0320] 在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2或IgD的免疫球蛋白CH2和CH3结构域,任选地其中所述IgG是人的。在一些情况下,免疫球蛋白恒定区包含IgG1(例如,人IgG1)的免疫球蛋白CH2和CH3结构域。在一些实施方案中,多肽不含CH1结构域。

[0321] 在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含一个、两个、三个、四个、五个或更多个氨基酸取代和/或缺失以防止与Fcγ R1、Fcγ RIIa、Fcγ RIIb、Fcγ RIIa和Fcγ RIIIb结合。

[0322] 在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止或降低Fc介导的T细胞激活。

[0323] 在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含一个、两个、三个、四个或更多个氨基酸取代和/或缺失以防止或降低CDC和/或ADCC活性。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含一个、两个、三个、四个或更多个氨基酸取代和/或缺失以防止或减低Fcγ R或Clq相互作用。

[0324] 本发明包括具有人4-1BB抗原结合结构域和人OX40抗原结合结构域的抗体,所述人4-1BB抗原结合结构域含有SEQ ID NO:17的VH的CDR和SEQ ID NO:18的VL的CDR,所述人OX40抗原结合结构域含有SEQ ID NO:31的VH的CDR和SEQ ID NO:30的VL的CDR(例如,SEQ ID NO:81的抗体)。在该实施方案中,人4-1BB抗原结合结构域和人OX40结合结构域可以被“无效”恒定区分开,该恒定区含有防止与Fcγ R1、Fcγ RIIa、Fcγ RIIb、Fcγ RIIa和Fcγ RIIIb结合的突变。此类“无效”恒定区允许本发明的双特异性抗体激活肿瘤浸润淋巴细胞,而同时不激活或最小程度地激活其它效应细胞。与没有恒定区的类似双特异性抗体相比,恒定区的存在延长了双特异性抗体的半衰期。

[0325] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代L234A、L235A、G237A和K322A。

[0326] 在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的以下取代中的一个或多个:E233P、L234A、L234V、L235A、G237A、E318A、K320A和K322A,和/或G236的缺失。

[0327] 在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的以下取代中的一个或多个:E233P、L234A、L234V、L235A、G237A和K322A,和/或G236的缺失。

[0328] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代L234A、L235A、G237A、E318A、K320A和K322A。

[0329] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代L234A、L235A、G237A和K322A。

[0330] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代E233P、L234V、L235A、G237A和K322A。

[0331] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代E233P、L234V、L235A、G237A和K322A,和G236的缺失。

[0332] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代E233P、L234A、L235A、G237A和K322A。例如,本发明包括双特异性抗体,其从氨基端到羧基端包含第一scFV;免疫球蛋白铰链;根据EU编号系统包含取代E233P、L234A、L235A、G237A和K322A的IgG1 CH2结构域;IgG1 CH3和第二scFv。在一个实施方案中,第一scFv与人4-1BB特异性结合且第二scFv与人OX40特异性结合。在一个实施方案中,第一scFv与人OX40特异性结合且第二scFv与人OX40特异性结合。

[0333] 在某些实施方案中,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH2结构域,该结构域包含根据EU编号系统的取代E233P、L234A、L235A、G237A和K322A,和G236的缺失。例如,本发明包括双特异性抗体,其从氨基端到羧基端包含第一scFV;免疫球蛋白铰链;根据EU编号系统包含取代E233P、L234A、L235A、G237A和K322A以及G236的缺失的IgG1 CH2;IgG1 CH3和第二scFv。在一个实施方案中,第一scFv与人4-1BB特异性结合且第二scFv与人OX40特异性结合。在一个实施方案中,第一scFv与人OX40特异性结合且第二scFv与人OX40特异性结合。

[0334] 在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含人IgG1 CH3结构域。

[0335] 在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含SEQ ID NO:111、112或114的氨基酸16-231或SEQ ID NO:113或115的氨基酸16-230。在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区包含SEQ ID NO:115的氨基酸16-230。

[0336] 下文更详细地讨论了可存在于本文提供的4-1BB x OX40抗体中的其它免疫球蛋白恒定区。

[0337] 在一些实施方案中,铰链和免疫球蛋白恒定区包含SEQ ID NO:111-115中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,铰链和免疫球蛋白恒定区包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0338] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体不包含免疫球蛋白恒定区。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体不包含铰链并且不包含免疫球蛋白恒定区。

[0339] 如本文所提供的,包含本文提供的任何CDR、VH、VL、scFv、铰链和/或免疫球蛋白恒定区的抗体或多肽还可包含接头。接头可以位于例如免疫球蛋白恒定区和C端结合结构域之间。例如,接头可以位于免疫球蛋白恒定区和C端4-1BB结合结构域之间。接头也可以位于免疫球蛋白恒定区和C端OX40结合结构域之间。在一些实施方案中,多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含免疫球蛋白恒定区、接头和抗原结合结构域。

[0340] 在一些实施方案中,接头(例如,在免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域之间)包含3-30个氨基酸、3-15个氨基酸或约3-10个氨基酸。在一些实施方案中,接头(例如,在免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域之间)包含5-30个氨基酸、5-15个氨基酸或约5-10个氨基酸。在一些实施方案中,接头(例如,在免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域之间)包含氨基酸序列$(Gly_4Ser)_n$,其中n=1-5(SEQ ID NO:117),任选地其中n=1。在一些实施方案中,接头(例如,在免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域之间)包含氨基酸序列GGGSPS(SEQ ID NO:118)。在一些实施方案中,接头(例如,在免疫球蛋白恒定区和抗原结合结构域之间)包含SEQ ID NO:109或110的氨基酸序列。

[0341] 下面表K和L中提供了接头的非限制性实例。

[0342] 表K:示例性的铰链和接头

[0343]

名称	氨基酸序列	SEQ ID NO
sss(s)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPSS	150
csc(s)-hIgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCS	151
ssc(s)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPCS	152
scc(s)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPCS	153
css(s)-hIgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPSS	154
scs(s)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPSS	155
ccc(s)-hIgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCS	156
ccc(p)-hIgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCP	157
sss(p)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPSP	158
csc(p)-hIgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPCP	159
ssc(p)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTSPPCP	160
scc(p)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPCP	161
css(p)-hIgG1 铰链	EPKSCDKTHTSPPSP	162
scs(p)-hIgG1 铰链	EPKSSDKTHTCPPSP	163
Scppcp	SCPPCP	164
STD1	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	165
STD2	NYGGGGSGGGGSGGGGSGNYGGGGSGGGGSGGGGSGNS	166
H1	NS	167
H2	GGGGSGNS	168

[0344]

H3	NYGGGGSGNS	169
H4	GGGGSGGGGSGNS	170
H5	NYGGGGSGGGGSGNS	171
H6	GGGGSGGGGSGGGGSGNS	172
H7	GCPPCPNS	173
$(G_4S)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	174
H105	SGGGGSGGGGSGGGGS	175
$(G_4S)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	176
H75 (NKG2A 四倍突变体)	QRHNNSSLNTGTQMAGHSPNS	177
H83 (NKG2A 来源的)	SSLNTGTQMAGHSPNS	178
H106 (NKG2A 来源的)	QRHNNSSLNTGTQMAGHS	179
H81 (NKG2D 来源的)	EVQIPLTESYSPNS	180
H91 (NKG2D 来源的)	NSLANQEVQIPLTESYSPNS	181
H94	SGGGGSGGGGSGGGGSPNS	182
H111	SGGGGSGGGGSGGGGSPGS	183
H114	GGGGSGGGGSGGGGSPS	184

[0345] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40抗体包含多肽,其按照从氨基端到羧基端的顺序包含:(i)含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH,(ii)接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头),(iii)含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,(iv)包含根据EU编号的C220S取代的IgG_1铰链,(v)包含CH2结构域和野生型CH3结构域的免疫球蛋白恒定区,该CH2结构域包含根据EU编号系统的以下取代:E233P、L234A、L234V、L235A、G237A和K322A,以及G236的缺失,(vi)含有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的VL,(vii)接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头),和(viii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH。在一些实施方案中,4-1BB x OX40抗体包含此类多肽的二聚体。

[0346] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40抗体包含多肽,其按照从氨基端到羧基端的顺序包含:(i)含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH,(ii)接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头),(iii)含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,(iv)包含根据EU编号的C220S取代的IgG_1铰链,(v)包含CH2结构域和野生型CH3结构域的免疫球蛋白恒定区,该CH2结构域包含根据EU编号系统的以下取代:E233P、L234A、L234V、L235A、G237A和K322A,以及G236的缺失,(vi)含有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的VL,(vii)接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头),和(viii)含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的VH。在一些实施方案中,4-1BB x OX40抗体包含此类多肽的二聚体。

[0347] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40抗体包含多肽,其按照从氨基端到羧基端的顺序包含:(i)含有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH,(ii)接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头),(iii)含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL,(iv)包含根据EU编号的C220S取代的IgG_1铰链,(v)包含CH2结构域和野生型CH3结构域的免疫球蛋白恒定区,该CH2结构域包含根据EU编号系统的以下取代:E233P、L234A、L234V、L235A、G237A和K322A,以及G236的缺失,(vi)含

有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的VL,(vii)接头(例如,甘氨酸-丝氨酸接头),和(viii)含有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的VH。在一些实施方案中,4-1BB x OX40抗体包含此类多肽的二聚体。

[0348] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含SEQ ID NO:78-100中任一个的氨基酸序列。

[0349] 表L:FXX抗体SEQ ID NO

[0350]

抗体	完整构建体	4-1BB VH	4-1BB VL	4-1BB scFv	OX40 VH	OX40 VL	OX40 scFv
FXX01066	78	17	18	58	29	28	59
FXX01099	79	17	18	58	29	30	60
FXX01101	80	17	18	58	31	28	61
FXX01102	81	17	18	58	31	30	62
FXX01104	82	32	18	63	29	28	59
FXX01105	83	32	18	63	29	30	60
FXX01107	84	32	18	63	31	28	61
FXX01108	85	32	18	63	31	30	62
FXX01047	86	23	24	44	29	28	59
FXX01055	87	23	24	44	33	28	64
FXX01079	88	17	18	58	33	28	64
FXX01110	89	17	18	58	29	34	65
FXX01111	90	17	18	58	29	35	66

[0351]

FXX01112	91	17	18	58	29	36	67
FXX01113	92	17	18	58	29	37	68
FXX01114	93	17	18	58	31	34	69
FXX01115	94	17	18	58	31	35	70
FXX01116	95	17	18	58	31	36	71
FXX01117	96	17	18	58	31	37	72
FXX01118	97	17	18	58	31	38	73
FXX01119	98	17	18	58	31	39	74
FXX01120	99	17	18	58	31	40	75
FXX01121	100	17	18	58	31	41	76
FXX01028	144	19	20	145	25	26	146

[0352] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含81的氨基酸序列。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体基本上由SEQ ID NO:78的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体基本上由81的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体基本上由SEQ ID NO:90的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体由SEQ ID NO:78的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体由81的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体由SEQ ID NO:90的氨基酸序列组成。

[0353] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是能够与人4-1BB和人OX40结合并且包含两个多肽的同型二聚体,其中每个多肽包含选自由SEQ ID NO:78-100组成的组的

氨基酸序列。

[0354] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是能够与人4-1BB和人OX40结合并且包含两个相同多肽的同型二聚体,每个多肽包含为SEQ ID NO:78的氨基酸序列的至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%或更多的氨基酸序列。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是包含两个多肽的同型二聚体,其中每个多肽包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。在一些实施方案中,与人4-1BB和人OX40结合的双特异性抗体是基本上由或由两个多肽组成的二聚体,其中每个多肽包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0355] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是能够与人4-1BB和人OX40结合并且包含两个相同多肽的同型二聚体,每个多肽包含为SEQ ID NO:81的氨基酸序列的至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%或更多的氨基酸序列。

[0356] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是能够与人4-1BB和人OX40结合并且包含两个多肽的同型二聚体,其中每个多肽包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列。在一些实施方案中,与人4-1BB和人OX40结合的双特异性抗体是基本上由或由两个多肽组成的二聚体,其中每个多肽包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列。

[0357] 在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是能够与人4-1BB和人OX40结合并且包含两个相同多肽的同型二聚体,每个多肽包含为SEQ ID NO:90的氨基酸序列的至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%或更多的氨基酸序列。在一些实施方案中,4-1BB x OX40双特异性抗体是能够与人4-1BB和人OX40结合并且包含两个多肽的同型二聚体,其中每个多肽包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列。在一些实施方案中,与人4-1BB和人OX40结合的双特异性抗体是基本上由或由两个多肽组成的二聚体,其中每个多肽包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列。

[0358] 本发明的双特异性抗体能够溶解肿瘤细胞。“能够”意指双特异性抗体能在适当的实验室条件下发挥活性。可以使用本领域已知的方法在体外和体内确定肿瘤溶解。例如,可以通过将PBMC(或纯化的T细胞)和肿瘤细胞与抗CD3x抗肿瘤相关抗原(TAA)双特异性分子(CD3 x TAA接合剂)一起共同孵育来评估肿瘤溶解。CD3 x TAA接合剂是T细胞的多克隆刺激物,为T细胞提供信号并引起4-1BB和OX40的上调。在这种类型的实验中,将CD3 x TAA接合剂以次优浓度添加到培养物中,同时向培养物中添加抗4-1BB和抗OX40双特异性抗体(例如,包含SEQ ID NO:81的抗体)进一步以剂量依赖性方式增加由CD3 x TAA接合剂诱导的靶细胞溶解。以类似的方式,也可以使用铬51释放测定法评估靶细胞的溶解。

[0359] 也可以使用同基因肿瘤模型,使用表达人4-1BB和人OX40的宿主小鼠(例如,在相应内源性鼠类启动子基因的控制下表达人4-1BB和人OX40的小鼠,例如来自中国Biocytogen的雌性B-hOX40/h4-1BB小鼠(C57BL/6-Tnfrsf4$^{tm1(TNFRSF4)}$CD137$^{tm1(CD137)/}$Bcgen))评估肿瘤溶解。例如,可以给小鼠接种同基因肿瘤细胞,诸如MB49或MC38肿瘤细胞。一旦可见肿瘤生长,例如在第6天左右,就可以施用(例如,腹膜内)抗4-1BB和抗OX40双特异性抗体或对照抗体。与用对照抗体处理的小鼠相比,用抗4-1BB和抗OX40双特异性抗体处理的小鼠的肿瘤大小减小指示双特异性抗体能够溶解肿瘤细胞。肿瘤溶解也可以在异种移植模型中在移植了人T细胞,与CD3双特异性接合剂联合给药以初免T细胞的免疫缺陷小鼠中进行评估。

[0360] 在一个实施方案中,本发明的抗体是热稳定的。本发明的抗体表现出比许多现有

技术抗体(例如,US2018/0118841和US2015/0307620中公开的那些抗体)提高的稳定性。Tm是热稳定性的量度并且可以通过本领域已知的方法(例如,根据实施例中描述的任何方法)来确定。在一个实施方案中,本发明的双特异性抗体具有约63、64、65、66、67、68或69的Tm。例如,本发明包括双特异性抗体,其中人4-1BB结合结构域包含含有与SEQ ID NO:17的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:18的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL,并且其中人OX40结合结构域包含含有与SEQ ID NO:31的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:30的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL,其中所述双特异性抗体具有64至68的Tm。

[0361] 在另一个实施方案中,本发明的抗体具有小于7.5、7.6、7.7、7.8、7.9或8的理论pI。理论pI可以通过本领域已知的方法(例如,根据实施例中描述的任何方法)确定。在一个实施方案中,本发明包括双特异性抗体,其中人4-1BB结合结构域包含含有与SEQ ID NO:17的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:18的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL,并且其中人OX40结合结构域包含含有与SEQ ID NO:31的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:30的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL,其中所述双特异性抗体具有小于7.8的pI。

[0362] E.4-1BB和OX40单特异性抗体

[0363] 本文提供了与人4-1BB或人OX40结合的单特异性抗体。本文提供的抗4-1BB抗体可包含一个或多个本文所述的任何4-1BB结合结构域。本文提供的抗OX40抗体可包含一个或多个本文所述的任何OX40结合结构域。

[0364] 在一些实施方案中,本文提供的抗4-1BB抗体或抗OX40抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,本文提供的抗4-1BB抗体或抗OX40抗体是IgG_1抗体。

[0365] 在一些实施方案中,抗4-1BB抗体包含SEQ ID NO:5-10的六个CDR、SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122的六个CDR,或本文提供的4-1BB结合VH和VL序列的组合以及重链恒定区。在一些实施方案中,抗4-1BB抗体包含SEQ ID NO:5-10的六个CDR、SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122的六个CDR,或本文提供的4-1BB结合VH和VL序列的组合以及轻链恒定区。在一些实施方案中,抗4-1BB抗体包含SEQ ID NO:5-10的六个CDR、SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122的六个CDR,或本文提供的4-1BB结合VH和VL序列的组合以及重链恒定区和重链恒定区。

[0366] 在一些实施方案中,抗OX40抗体包含SEQ ID NO:11-16的六个CDR,或本文提供的OX40结合VH和VL序列的组合以及重链恒定区。在一些实施方案中,抗OX40抗体包含SEQ ID NO:11-16的六个CDR,或本文提供的OX40结合VH和VL序列的组合以及轻链恒定区。在一些实施方案中,抗OX40抗体包含SEQ ID NO:11-16的六个CDR,或本文提供的OX40结合VH和VL序列的组合以及重链恒定区和轻链恒定区。

[0367] 抗4-1BB抗体或OX40抗体的恒定区可以是本文讨论的任何恒定区。下文更详细地讨论了可存在于这些抗体中的恒定区。

[0368] 在一些实施方案中,抗4-1BB抗体或抗OX40抗体是Fab、Fab′、$F(ab')_2$、scFv、二硫化物连接的Fv或scFv-Fc。在一些实施方案中,抗4-1BB抗体或抗OX40抗体包含Fab、Fab′、F

$(ab')_2$、scFv、二硫化物连接的Fv或scFv-Fc。例如,本发明包括如US 9,005,612中公开的SMIP形式(即,scFv-Fc)的抗4-1BB抗体或抗OX40抗体。SMIP抗体从氨基端到羧基端可以包含scFv和经修饰的恒定结构域,该恒定结构域包含免疫球蛋白铰链和CH2/CH3区。本发明还包括如公开的美国专利申请2009/0148447中公开的PIMS形式的抗4-1BB抗体或抗OX40抗体。PIMS抗体从氨基端到羧基端可以包含经修饰的恒定结构域和scFv,该恒定结构域包含免疫球蛋白铰链和CH2/CH3区。

[0369] 抗4-1BB抗体可以对于4-1BB是单价的(即,含有一个4-1BB结合结构域),对于4-1BB是二价的(即,含有两个4-1BB结合结构域),或者可以具有三个或更多个4-1BB结合结构域。

[0370] 抗OX40抗体可以对于OX40是单价的(即,含有一个OX40结合结构域),对于OX40是二价的(即,含有两个OX40结合结构域),或者可以具有三个或更多个OX40结合结构域。

[0371] F.恒定区

[0372] 如以上所讨论的,本文提供的抗体,包括与4-1BB或OX40结合的单特异性抗体以及4-1BB x OX40双特异性抗体,可以包含免疫球蛋白恒定区。在某些实施方案中,免疫球蛋白恒定区不与Fcγ受体相互作用。

[0373] 在一个具体实施方案中,与4-1BB和/或OX40免疫特异性结合的本文所述的抗体包含含有本文所述的任何氨基酸序列的VH结构域和VL结构域,并且其中所述恒定区包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子,或人IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子的恒定区的氨基酸序列。在另一个具体实施方案中,与4-1BB和/或OX40免疫特异性结合的本文所述的抗体包含含有本文所述的任何氨基酸序列的VH结构域和VL结构域,并且其中所述恒定区包含IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子,或任何类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或任何亚类(例如,IgG2a和IgG2b)的免疫球蛋白分子的恒定区的氨基酸序列。在一个特定实施方案中,恒定区包含人IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、任何类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或任何亚类(例如,IgG2a和IgG2b)的免疫球蛋白分子的恒定区的氨基酸序列。

[0374] 在一个实施方案中,重链恒定区是人IgG_1重链恒定区,且轻链恒定区是人IgGκ轻链恒定区。

[0375] 在一些实施方案中,恒定区包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止与FcγR1、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIa和FcγRIIIb结合。

[0376] 在某些实施方案中,恒定区包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止或降低Fc介导的T细胞激活。

[0377] 在一些实施方案中,恒定区包含一个、两个、三个或更多个氨基酸取代以防止或降低CDC和/或ADCC活性。

[0378] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸取代)引入本文所述的抗体或其抗原结合片段的Fc区(例如,CH2结构域(人IgG_1的残基231-340)和/或CH3结构域(人IgG_1的残基341-447)和/或铰链区,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号)以改变抗体或其抗原结合片段的一种或多种功能特性,诸如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。

[0379] 在某些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸取代)引入Fc区(CH1

结构域)的铰链区中,使得铰链区中半胱氨酸残基的数目改变(例如增加或减少),如在例如美国专利第5,677,425号中所述。可以改变CH1结构域铰链区中半胱氨酸残基的数目,例如,以促进轻链和重链的组装,或改变(例如,增加或减少)抗体或其抗原结合片段的稳定性。

[0380] 在一些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,氨基酸取代)引入本文所述的抗体或其抗原结合片段的Fc区(例如,CH2结构域(人IgG1的残基231-340)和/或CH3结构域(人IgG1的残基341-447)和/或铰链区,根据Kabat编号系统(例如,Kabat中的EU索引)编号)以增加或降低抗体或其抗原结合片段对效应细胞表面的Fc受体(例如,激活Fc受体)的亲和力。Fc区中降低或增加对Fc受体的亲和力的突变和将此类突变引入Fc受体或其片段中的技术是本领域技术人员已知的。Fc区中可以产生以改变抗体或其抗原结合片段对Fc受体的亲和力的突变的实例在例如Smith P等人(2012)PNAS 109:6181-6186、美国专利第6,737,056号和国际公开号WO 02/060919、WO 98/23289和WO 97/34631中有描述,其通过引用并入本文。

[0381] 在一个具体实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)以改变(例如,降低或增加)抗体或其抗原结合片段的体内半衰期。参见,例如,国际公布号WO 02/060919;WO 98/23289;和WO 97/34631;以及美国专利第5,869,046、6,121,022、6,277,375和6,165,745号中将会改变(例如,降低或增加)抗体或其抗原结合片段的体内半衰期的突变的实例。在一些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)以降低抗体或其抗原结合片段的体内半衰期。在其它实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(即,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)以增加抗体或其抗原结合片段的体内半衰期。在一个具体实施方案中,抗体或其抗原结合片段可在第二恒定(CH2)结构域(人IgG1的残基231-340)和/或第三恒定(CH3)结构域(人IgG1的残基341-447)中具有一个或多个氨基酸突变(例如,取代),其根据Kabat中的EU索引编号(Kabat EA等人,(1991)同上)。在一个具体实施方案中,IgG1的恒定区包含在位置252处的甲硫氨酸(M)到酪氨酸(Y)的取代,在位置254处的丝氨酸(S)到苏氨酸(T)的取代,以及在位置256处的苏氨酸(T)到谷氨酸(E)的取代,其根据Kabat中的EU索引编号。参见美国专利第7,658,921号,其通过引用并入本文。已经证实这种类型的突变IgG,称为“YTE突变体”,与相同抗体的野生型型式相比,展示出增加四倍的半衰期(参见Dall'Acqua WF等人,(2006)J Biol Chem 281:23514-24)。在某些实施方案中,抗体或其抗原结合片段包含IgG恒定结构域,该恒定结构域包含在根据Kabat中的EU索引编号的位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸取代。

[0382] 在另一实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸取代引入IgG恒定结构域Fc区以改变抗体或其抗原结合片段的效应子功能。例如,选自根据Kabat中的EU索引编号的氨基酸残基234、235、236、237、297、318、320和322的一个或多个氨基酸,可以被不同的氨基酸残基置换,使得抗体或其抗原结合片段对效应配体具有改变的亲和力,但保留亲本抗体的抗原结合能力。亲和力改变的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。这种方法在美国专利第5,624,821和5,648,260号中有更详细的描述。在一些实施方案中,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其它方式引起)可以降低循环抗体或其抗原结合片段的Fc受体结

合,从而增加肿瘤定位。参见,例如,美国专利第5,585,097和8,591,886中关于使恒定结构域缺失或失活并从而增加肿瘤定位的突变的描述。在某些实施方案中,可以将一个或多个氨基酸取代引入Fc区以去除Fc区上的潜在糖基化位点,这样可降低Fc受体结合(参见,例如,Shields RL等人,(2001)J Biol Chem 276:6591-604)。

[0383] 在某些实施方案中,选自根据Kabat中的EU索引编号的恒定区中的氨基酸残基329、331和322的一个或多个氨基酸,可以被不同的氨基酸残基置换,使得抗体或抗原其结合片段具有改变的Clq结合和/或降低或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。这种方法在美国专利第6,194,551号(Idusogie等人)中有更详细的描述。在一些实施方案中,改变CH2结构域N端区域中氨基酸位置231至238内的一个或多个氨基酸残基,从而改变抗体固定补体的能力。这种方法在国际公布号WO 94/29351中有进一步描述。在某些实施方案中,通过使根据Kabat中的EU索引编号的以下位置的一个或多个氨基酸突变(例如,引入氨基酸取代)来修饰Fc区以增加抗体或其抗原结合片段介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的能力和/或增加抗体或其抗原结合片段对Fcγ受体的亲和力:238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、328、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439。这种方法在国际公布号WO 00/42072中有进一步描述。

[0384] 在某些实施方案中,本文所述的抗体或其抗原结合片段包含在根据如Kabat中的EU索引编号的位置267、328或其组合处具有突变(例如,取代)的IgG1恒定结构域。在某些实施方案中,本文所述的抗体或其抗原结合片段包含具有选自由S267E、L328F及其组合组成的组的突变(例如,取代)的IgG1恒定结构域。在某些实施方案中,本文所述的抗体或其抗原结合片段包含具有S267E/L328F突变(例如,替代)的IgG1恒定结构域。在某些实施方案中,包含具有S267E/L328F突变(例如,取代)的IgG1恒定结构域的本文所述的抗体或其抗原结合片段对FcγRIIA、FcγRIIB或FcγRIIA和FcγRIIB具有增加的结合亲和力。

[0385] 在某些实施方案中,可以将本文所述的任何恒定区突变或修饰引入具有两个重链恒定区的本文所述的抗体或其抗原结合片段的一个或两个重链恒定区中。

[0386] III.抗体产生

[0387] 与人4-1BB和/或人OX40免疫特异性结合的抗体可以通过本领域已知的用于合成抗体的任何方法,例如通过化学合成或通过重组表达技术产生。除非另有说明,否则本文所述的方法采用分子生物学、微生物学、遗传分析、重组DNA、有机化学、生物化学、PCR、寡核苷酸合成和修饰、核酸杂交和本领域技术范围内的相关领域中的常规技术。这些技术例如在本文引用的参考文献中有描述并且在文献中进行了充分解释。参见,例如,Maniatis T等人,(1982)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press;Sambrook J等人,(1989),Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版,Cold Spring Harbor Laboratory Press;Sambrook J等人,(2001)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring HarborLaboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Ausubel FM等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons(1987年和每年的更新);Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons(1987年和每年的更新)Gait(编辑)(1984)Oligonucleotide Synthesis:A Practical Approach,IRL

Press;Eckstein(编辑)(1991)Oligonucleotides and Analogues:A Practical Approach,IRL Press;Birren B等人(编辑)(1999)Genome Analysis:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press.。

[0388] 如本文所提供的双特异性抗体可以通过在宿主细胞中表达多核苷酸来制备,其中所述多核苷酸编码多肽,所述多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含第一scFv、铰链区、免疫球蛋白恒定区和第二scFv,其中(a)第一scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,并且第二scFv包含人OX40抗原结合结构域或(b)第一scFv包含人OX40抗原结合结构域且第二scFv包含人4-1BB抗原结合结构域。多肽可以在宿主细胞中作为二聚体表达。

[0389] 如本文所提供的双特异性抗体可以通过化学连接两种不同的单克隆抗体或通过融合两种杂交瘤细胞系以产生杂种杂交瘤来制备。双特异性、二价抗体及其制备方法在例如美国专利号5,731,168、5,807,706、5,821,333和美国申请公布号2003/020734和2002/0155537中有描述;其中的每一个都通过引用整体并入本文。双特异性四价抗体及其制备方法在例如国际申请公布号WO02/096948和WO00/44788中有描述,两者的公开内容通过引用整体并入本文。通常参见,国际申请公布号WO93/17715、WO92/08802、WO91/00360和WO92/05793;Tutt等人,J.Immunol.147:60-69(1991);美国专利第4,474,893、4,714,681、4,925,648、5,573,920和5,601,819号;及Kostelny等人,J.Immunol.148:1547-1553(1992);其中的每一个均通过引用整体并入本文。

[0390] 双特异性抗体可根据DuoBody技术平台(Genmab A/S)生成,例如在国际公布号WO 2011/131746、WO 2011/147986、WO 2008/119353和WO 2013/060867中及Labrijn AF等人,(2013)PNAS 110(13):5145-5150中所述。DuoBody技术可用于将含有两条重链和两条轻链的第一单特异性抗体的一半与含有两条重链和两条轻链的第二单特异性抗体的一半合并。所得异二聚体含有来自第一抗体的一条重链和一条轻链与来自第二抗体的一条重链和一条轻链配对。当两种单特异性抗体识别不同抗原上的不同表位时,所得异二聚体就是双特异性抗体。

[0391] DuoBody技术需要每个单特异性抗体都包含一个重链恒定区,在CH3结构域中有一个单点突变。所述点突变允许所得双特异性抗体中的CH3结构域之间的相互作用比任一单特异性抗体中的CH3结构域之间的相互作用更强。每个单特异性抗体中的单点突变处于重链恒定区CH3结构域中根据EU编号系统编号的残基366、368、370、399、405、407或409处,例如在国际公布号WO 2011/131746中所述。而且,单点突变位于一种单特异性抗体中与另一种单特异性抗体相比不同的残基处。例如,根据EU编号系统编号,一种单特异性抗体可以包含突变F405L(即,在残基405处从苯丙氨酸突变为亮氨酸),而另一种单特异性抗体可以包含突变K409R(即,在残基409处从赖氨酸突变为精氨酸)。单特异性抗体的重链恒定区可以是IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4同种型(例如,人IgG_1同种型),并且通过DuoBody技术产生的双特异性抗体可以保留Fc-介导的效应子功能。

[0392] 用于生成双特异性抗体的另一种方法称为“旋钮入孔”策略(参见,例如,国际公布WO2006/028936)。在该技术中,通过使形成IgG中的CH3结构域界面的选定氨基酸突变来减少Ig重链的错配。在CH3结构域内两条重链直接相互作用的位置,将具有小侧链的氨基酸(孔)引入一条重链的序列中,并将具有大侧链的氨基酸(结节)引入另一条重链上的对应相互作用残基位置。在一些实施方案中,本发明的组合物具有其中CH3结构域已通过使在介于

两个多肽之间的界面处相互作用的选定氨基酸突变而修饰以优先形成双特异性抗体的免疫球蛋白链。双特异性抗体可以由相同亚类(例如,IgG1或IgG3)或不同亚类(例如,IgG1和IgG3或IgG3和IgG4)的免疫球蛋白链组成。

[0393] 在一个实施方案中,与4-1BB和OX40结合的双特异性抗体包含“结节链”中的T366W突变和“孔链”中的T366S、L368A、Y407V突变,以及任选地介于CH3结构域之间例如通过向“结节链”中引入Y349C突变和向“孔链”中引入E356C突变或S354C突变产生的附加链间二硫化物桥;“结节链”中的R409D、K370E突变和“孔链”中的D399K、E357K突变;“结节链”中的R409D、K370E突变和“孔链”中的D399K、E357K突变;“结节链”中的T366W突变和“孔链”中的T366S、L368A、Y407V;“结节链”中的R409D、K370E突变和“孔链”中的D399K、E357K突变;其中一条链中的Y349C、T366W突变和对应链中的E356C、T366S、L368A、Y407V突变;一条链中的Y349C、T366W突变和对应链中的S354C、T366S、L368A、Y407V突变;一条链中的Y349C、T366W突变和对应链中的S354C、T366S、L368A、Y407V突变;以及一条链中的Y349C、T366W突变和对应链中的S354C、T366S、L368A、Y407V突变(根据欧盟编号系统编号)。

[0394] 在一些情况下,与4-1BB和OX40结合的双特异性抗体可以含有IgG4和IgG1、IgG4和IgG2、IgG4和IgG2、IgG4和IgG3或IgG1和IgG3链异二聚体。此类异二聚体重链抗体可以常规地通过例如修饰形成人IgG4和IgG1或IgG3中的CH3结构域界面的选定氨基酸来进行工程改造,以利于异二聚体重链形成。

[0395] 本文所述的双特异性抗体可以通过本领域技术人员已知的任何技术生成。例如,本文所述的$F(ab')_2$片段可以通过使用酶诸如胃蛋白酶对免疫球蛋白分子进行蛋白水解裂解来产生。

[0396] 在某一方面,本文提供了制备与人4-1BB和/或人OX40免疫特异性结合的抗体的方法,其包括培养本文所述的一种或多种细胞。在某一方面,本文提供了制备与人4-1BB和/或人OX40免疫特异性结合的抗体的方法,其包括使用本文所述的细胞或宿主细胞(例如,包含编码本文所述抗体的多核苷酸的细胞或宿主细胞)表达(例如,重组表达)所述抗体。在一个特定实施方案中,细胞是分离的细胞。在一个特定实施方案中,外源多核苷酸已引入细胞中。在一个特定实施方案中,该方法还包括从细胞或宿主细胞中纯化所述抗体的步骤。

[0397] 可以使用杂交瘤技术产生单克隆抗体,包括本领域已知的和例如Harlow E和Lane D,Antibodies:A Laboratory Manual,(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1988年第2版);Hammerling GJ等人在:Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563 681(Elsevier,N.Y.,1981)中教授的那些技术。如本文所用,术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。例如,单克隆抗体可以由外源表达本文所述的抗体的宿主细胞重组产生。本文所述的单克隆抗体可以例如通过如Kohler G和Milstein C(1975)Nature 256:495中所述的杂交瘤方法制备或者可以例如使用如本文所述的技术从噬菌体文库中分离。用于制备克隆细胞系和由此表达的单克隆抗体的其它方法在本领域中是众所周知的(参见,例如,第11章,在Short Protocols in Molecular Biology,(2002)第5版中,Ausubel FM等人,同上)。

[0398] 此外,本文所述的抗体也可以使用本领域已知的各种噬菌体展示方法生成。在噬菌体展示方法中,蛋白质展示在携带编码它们的多核苷酸序列的噬菌体颗粒的表面上。具体而言,编码VH和VL结构域的DNA序列是从动物cDNA文库(例如,受影响组织的人或鼠类

cDNA文库)扩增的。通过PCR将编码VH和VL结构域的DNA用scFv接头重组在一起并克隆到噬菌粒载体中。所述载体在大肠杆菌(E.coli)中电穿孔并将大肠杆菌用辅助噬菌体感染。这些方法中使用的噬菌体通常是丝状噬菌体,包括fd和M13,并且VH和VL结构域通常重组融合到噬菌体基因III或基因VIII中。表达与特定抗原结合的抗体的噬菌体可以用抗原来选择或鉴定,例如使用带标记的抗原或结合或捕获到固体表面或珠粒上的抗原。可用于制备本文所述抗体的噬菌体展示方法的实例包括在Brinkman U等人,(1995)J Immunol Methods182:41-50;Ames RS等人,(1995)J Immunol Methods 184:177-186;Kettleborough CA等人,(1994)Eur J Immunol 24:952-958;Persic L等人,(1997)Gene 187:9-18;Burton DR和Barbas CF(1994)Advan Immunol 57:191-280;PCT申请号PCT/GB91/001134;国际公布号WO 90/02809、WO 91/10737、WO 92/01047、WO 92/18619、WO 93/11236、WO 95/15982、WO 95/20401和WO 97/13844;和美国专利第5,698,426、5,223,409、5,403,484、5,580,717、5,427,908、5,750,753、5,821,047、5,571,698、5,427,908、5,516,637、5,780,225、5,658,727、5,733,743和5,969,108号中公开的那些方法。

[0399] 如上述参考文献中所述,在噬菌体选择之后,可以分离来自噬菌体的抗体编码区并用于生成抗体,包括人抗体,并且在任何所需宿主中表达,包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌,例如如下所述。重组产生抗体诸如Fab、Fab′和$F(ab')_2$片段的技术也可以使用本领域已知的方法采用,例如在PCT公开号WO 92/22324;Mullinax RL等人,(1992)BioTechniques 12(6):864-9;Sawai H等人,(1995)Am J Reprod Immunol 34:26-34;和Better M等人,(1988)Science 240:1041-1043中公开的那些方法。

[0400] 一方面,为了生成抗体,可以使用包括VH或VL核苷酸序列、限制性位点和保护限制性位点的侧翼序列的PCR引物从模板例如scFv克隆扩增VH或VL序列。利用本领域技术人员已知的克隆技术,可以将PCR扩增的VH结构域克隆到表达VH恒定区的载体中,并且可以将PCR扩增的VL结构域克隆到表达VL恒定区(例如人κ或λ恒定区)的载体中。VH和VL结构域也可以克隆到一个表达必需恒定区的载体中。然后使用本领域技术人员已知的技术将重链转化载体和轻链转化载体共转染到细胞系中以生成表达抗体(例如IgG)的稳定或瞬时细胞系。

[0401] 人源化抗体能够与预定抗原结合并且包含基本上具有人免疫球蛋白的氨基酸序列的框架区和基本上具有非人免疫球蛋白(例如,鼠类免疫球蛋白)的氨基酸序列的CDR。在特定实施方案中,人源化抗体还包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常人免疫球蛋白的免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分。抗体还可以包括重链的CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。人源化抗体可以选自任何类别的免疫球蛋白,包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE,以及任何同种型,包括IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。人源化抗体可以使用本领域已知的多种技术产生,包括但不限于CDR移植(欧洲专利号EP 239400;国际公布号WO 91/09967;和美国专利第5,225,539、5,530,101和5,585,089号)、镶面或表面重塑(欧洲专利号EP 592106和EP 519596;Padlan EA(1991)Mol Immunol 28(4/5):489-498;Studnicka GM等人,(1994)Prot Engineering 7(6):805-814;和Roguska MA等人,(1994)PNAS 91:969-973)、链改组(美国专利第5,565,332号)和在以下公开的技术:例如美国专利第6,407,213号、美国专利第5,766,886号、国际公布号WO 93/17105;Tan P等人,(2002)J Immunol 169:1119-25;Caldas C等人,(2000)Protein Eng.13(5):353-60;Morea V等人,(2000)Methods 20(3):267-79;

Baca M等人,(1997)J Biol Chem 272(16):10678-84;Roguska MA等人,(1996)Protein Eng 9(10):895904;Couto JR等人,(1995)Cancer Res.55(23Supp):5973s-5977s;Couto JR等人,(1995)Cancer Res 55(8):1717-22;Sandhu JS(1994)Gene 150(2):409-10和PedersenJT等人,(1994)J Mol Biol 235(3):959-73。还请参见美国申请公布号US 2005/0042664 A1(2005年2月24日),其通过引用整体并入本文。

[0402] IV.编码抗体的多核苷酸

[0403] 在某些实施方案中,本公开涵盖包含编码与4-1BB和/或OX40结合的抗体或此类抗体的多肽的核酸的多核苷酸,所述多肽例如VH、VL、VH与VL(例如,在scFv中)、重链、轻链、具有scFv的重链、具有scFv的轻链、包含scFv的融合蛋白、接头(例如,其中所述接头是铰链)、免疫球蛋白恒定区和scFv、恒定区或具有scFv的恒定区。

[0404] 因此,本文提供的是编码SEQ ID NO:5-10的六个CDR的多核苷酸或多核苷酸的组合。多核苷酸可以包含分别如SEQ ID NO:147的核苷酸76-99、151-174、289-330、502-519、571-579和688-714所示的核苷酸序列。

[0405] 本文还提供了编码SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122的六个CDR的多核苷酸或多核苷酸的组合。

[0406] 本文还提供了编码SEQ ID NO:11-16的六个CDR的多核苷酸或多核苷酸的组合。多核苷酸可包含分别如SEQ ID NO:147的核苷酸1912-1935、1987-2010、2125-2145、1528-1545、1597-1605和1714-1746所示的核苷酸序列。

[0407] 本文还提供了编码SEQ ID NO:5-10的六个CDR和SEQ ID NO:11-16的六个CDR的多核苷酸或多核苷酸的组合。

[0408] 本文还提供了编码SEQ ID NO:5、119、7、120、121和122的六个CDR和SEQ ID NO:11-16的六个CDR的多核苷酸或多核苷酸的组合。

[0409] 本文还提供了编码本文提供的VH,例如,包含SEQ ID NO:17、19、21、23、25、27、29、31-33或143的氨基酸序列的VH的多核苷酸。多核苷酸可包含如SEQ ID NO:147的核苷酸1-363;SEQ ID NO:147的核苷酸1837-2178;SEQ ID NO:148的核苷酸1-363;SEQ ID NO:148的核苷酸1837-2178;SEQ ID NO:149的核苷酸1-363;或SEQ ID NO:149的核苷酸1837-2178所示的核苷酸序列。

[0410] 本文还提供了编码本文提供的VL,例如,包含SEQ ID NO:18、20、22、24、26、28、30或34-41的氨基酸序列的VL的多核苷酸。多核苷酸可包含如SEQ ID NO:147的核苷酸424-744;SEQ ID NO:147的核苷酸1453-1776;SEQ ID NO:148的核苷酸424-744;SEQ ID NO:148的核苷酸1453-1776;SEQ ID NO:149的核苷酸424-744;或SEQ ID NO:149的核苷酸1453-1776所示的核苷酸序列。

[0411] 本文还提供了编码本文提供的4-1BB结合序列(例如,scFv),例如,包含SEQ ID NO:42-45、58、63、77或101的氨基酸序列的4-1BB结合序列的多核苷酸。多核苷酸可包含如SEQ ID NO:147的核苷酸1-744;SEQ ID NO:148的核苷酸1-744;或SEQ ID NO:149的核苷酸1-744所示的核苷酸序列。

[0412] 本文还提供了编码本文提供的OX40结合序列(例如,scFv),例如,包含SEQ ID NO:46-57、59-76或102的氨基酸序列的OX40结合序列的多核苷酸。多核苷酸可包含如SEQ ID NO:147的核苷酸1453-2181;SEQ ID NO:148的核苷酸1453-2181;或SEQ ID NO:149的核苷

酸1453-2181所示的核苷酸序列。

[0413] 本文还提供了编码本文提供的4-1BB x OX40双特异性抗体,例如包含SEQ ID NO:78-100的氨基酸序列的抗体的多核苷酸。多核苷酸可以包含在SEQ ID NO:147-149中的任何一个中所示的核苷酸序列。

[0414] 在某些情况下,多核苷酸编码多肽,所述多肽按照从氨基端到羧基端的顺序包含:第一scFv、接头(例如,其中所述接头是铰链区)、免疫球蛋白恒定区和第二scFv,其中(a)所述第一scFv包含人4-1BB抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人OX40抗原结合结构域,或(b)所述第一scFv包含人OX40抗原结合结构域,并且所述第二scFv包含人4-1BB抗原结合结构域。

[0415] 如下文更详细讨论的,还提供了包含本文公开的多核苷酸的载体。

[0416] 本发明的多核苷酸可以是RNA形式或DNA形式。DNA包括cDNA、基因组DNA和合成DNA;并且可以是双链或单链,并且如果是单链,则可以是编码链或非编码(反义)链。在一些实施方案中,多核苷酸是缺少一个或多个内源性内含子的cDNA或DNA。

[0417] 在一些实施方案中,多核苷酸是非天然存在的多核苷酸。在一些实施方案中,多核苷酸是重组产生的。

[0418] 在某些实施方案中,多核苷酸是分离的。在某些实施方案中,多核苷酸是基本上纯的。在一些实施方案中,多核苷酸是从天然组分中纯化的。

[0419] 在一些实施方案中,本文提供的多核苷酸经密码子优化用于在特定宿主中表达(将人mRNA中的密码子改变为细菌宿主诸如大肠杆菌优选的密码子)。

[0420] V.细胞和载体

[0421] 本文还提供了包含本文所述的多核苷酸的载体和细胞。

[0422] 在某些方面,本文提供了表达(例如,重组表达)与4-1BB和/或OX40特异性结合的本文所述的抗体并包含相关的多核苷酸和表达载体的细胞(例如,宿主细胞)。本文提供了包含多核苷酸的载体(例如,表达载体),所述多核苷酸包含编码与4-1BB和/或OX40特异性结合的抗体的核苷酸序列,用于在宿主细胞,例如哺乳动物宿主细胞中重组表达。本文还提供了包含此类载体的宿主细胞,用于重组表达本文所述的与4-1BB和/或OX40特异性结合的抗体。在一个特定方面,本文提供了用于产生本文所述的与4-1BB和/或OX40特异性结合的抗体的方法,其包括在宿主细胞中表达此类抗体。

[0423] 本文所述的与4-1BB和/或OX40特异性结合的抗体的重组表达牵涉构建含有多核苷酸的表达载体,所述多核苷酸编码抗体或其多肽(例如,包含scFv、接头(例如,其中所述接头是铰链)、免疫球蛋白恒定区的融合蛋白;重链或轻链;包含一个或多个可变结构域的多肽;包含一个或多个任选地融合至接头(例如,其中所述接头是铰链)的抗原结合结构域(例如,scFv)、免疫球蛋白恒定区和/或接头的多肽等)。一旦获得了编码本文所述的抗体或其多肽的多核苷酸,就可以使用本领域众所周知的技术通过重组DNA技术产生用于产生所述抗体或其多肽的载体。因此,本文描述了通过表达包含编码抗体或其片段的核苷酸序列的多核苷酸来制备蛋白质的方法。本领域技术人员众所周知的方法可用于构建含有抗体或其多肽的编码序列和适当的转录和翻译控制元件的表达载体。这些方法包括例如体外重组DNA技术、合成技术和体内基因重组。还提供了可复制载体,其包含可操作地连接至启动子的编码抗体或其片段的核苷酸序列。此类载体可以,例如,包括编码抗体分子恒定区的核苷

酸序列(参见,例如国际公布号WO86/05807和WO 89/01036;和美国专利第5,122,464号),并且可以将抗体的可变结构域克隆到此类载体中以表达整个重链、整个轻链或整个重链和轻链两者。编码附加可变结构域、4-1BB结合结构域(例如,scFv)和/或OX40结合结构域的核苷酸序列,也可以克隆到此类载体中,用于表达融合蛋白,该融合蛋白包含与附加可变结构域、4-1BB结合结构域(例如,scFv)和/或OX40结合结构域融合的重链或轻链。

[0424] 为了将重组蛋白引导到宿主细胞的分泌途径中,可以在表达载体中提供分泌信号序列(也称为前导序列)。分泌信号序列可以是重组蛋白的天然形式的分泌信号序列,或者可以源自另一种分泌蛋白或从头合成。分泌信号序列可以与编码多肽的DNA序列可操作地连接。分泌信号序列通常位于编码目标多肽的DNA序列的5′,但是某些信号序列可以位于目标DNA序列中的其它位置(参见,例如Welch等人,美国专利第5,037,743号;Holland等人,美国专利第5,143,830号)。

[0425] 可以通过常规技术将表达载体转移至细胞(例如,宿主细胞),然后可以通过常规技术培养所得细胞以产生本文所述的抗体或其多肽(例如,包含scFv、接头(例如,其中所述接头是铰链)、免疫球蛋白恒定区的融合蛋白;重链或轻链;包含一个或多个可变结构域的多肽;包含一个或多个任选地融合至铰链的抗原结合结构域(例如,scFv)、免疫球蛋白恒定区和/或接头的多肽等)。因此,本文提供了宿主细胞,所述宿主细胞含有编码本文所述的抗体或其多肽的多核苷酸,该多核苷酸可操作地连接到用于在宿主细胞中表达此类序列的启动子。

[0426] 在某些实施方案中,对于多种多肽抗体的表达,编码所有多肽的载体可以单独地在宿主细胞中共表达以表达整个抗体。

[0427] 在某些实施方案中,宿主细胞含有包含编码本文所述的抗体的所有多肽的多核苷酸的载体。在具体实施方案中,宿主细胞含有编码本文所述的抗体的所有多肽的多种不同载体。

[0428] 载体或载体组合可包含编码两种或更多种相互作用以形成本文所述抗体的多肽的多核苷酸:例如,编码重链的第一多核苷酸和编码轻链的第二多核苷酸;编码包含重链和scFv的融合蛋白的第一多核苷酸与编码轻链的第二多核苷酸;编码包含轻链和scFv的融合蛋白的第一多核苷酸与编码重链的第二多核苷酸;编码包含重链和VH的融合蛋白的第一多核苷酸与编码包含轻链和VL的融合蛋白的第二多核苷酸等。在两个多肽由两个分开的载体中的多核苷酸编码的情况下,可以将所述载体转染到同一宿主细胞中。

[0429] 可以利用多种宿主表达载体系统来表达抗体或其多肽(例如,包含scFv、接头(例如,其中所述接头是铰链)、免疫球蛋白恒定区的融合蛋白;重链或轻链;包含一个或多个可变结构域的多肽;包含一个或多个任选地融合至铰链的抗原结合结构域(例如,scFv)、免疫球蛋白恒定区和/或接头的多肽等)。此类宿主表达系统代表可以产生并随后纯化目标编码序列的载体,但也代表当用适当的核苷酸编码序列转化或转染时可以原位表达本文所述的抗体或其多肽的细胞。这些包括但不限于微生物,诸如用含有抗体编码序列的重组噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的细菌(例如大肠杆菌(E.coli)和枯草芽孢杆菌(B.subtilis));用含有抗体编码序列的重组酵母表达载体转化的酵母(例如毕赤酵母(Saccharomyces Pichia));用含有抗体编码序列的重组病毒表达载体(例如,杆状病毒(baculovirus))感染的昆虫细胞系统;用重组病毒表达载体(例如,花椰菜花叶病毒,CaMV;

烟草花叶病毒,TMV)感染或用含有抗体编码序列的重组质粒表达载体(例如,Ti质粒)转化的植物细胞系统(例如,绿藻,诸如莱茵衣藻(Chlamydomonas reinhardtii));或隐匿重组表达构建体的哺乳动物细胞系统(例如,COS(例如,COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7030、HsS78Bst、HeLa和NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20和BMT10细胞),所述构建体含有源自哺乳动物细胞基因组的启动子(例如,金属硫蛋白启动子)或源自哺乳动物病毒的启动子(例如,腺病毒晚期启动子;牛痘病毒7.5K启动子)。

[0430] 一旦如本文所述的抗体或其多肽(例如,包含scFv,接头(例如,其中所述接头是铰链)、免疫球蛋白恒定区的融合蛋白;重链或轻链;包含一个或多个可变结构域的多肽;包含一个或多个任选地融合至铰链的抗原结合结构域(例如,scFv)、免疫球蛋白恒定区和/或接头的多肽等)已经通过重组表达产生,它就可以通过本领域已知的用于纯化抗体的任何方法进行纯化,例如通过色谱法(例如,离子交换色谱法、亲和色谱法,特别是通过对蛋白A后的特异性抗原的亲和力,以及大小尺寸柱色谱法)、离心、差异溶解度,或通过任何其它用于纯化蛋白质的标准技术。此外,本文所述的抗体可融合至本文所述的异源多肽序列(例如,FLAG标签、his标签或亲和素)或本领域已知的其它序列以促进纯化。

[0431] VI.组合物和试剂盒

[0432] 本文提供了包含在生理学可接受的载剂、赋形剂或稳定剂中具有所需纯度的本文所述的抗体的组合物(Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)Mack Publishing Co.,Easton,PA)。可接受的载剂、赋形剂或稳定剂在采用的剂量和浓度下对接受者无毒。

[0433] 可以配制药物组合物以用于向受试者施用的特定途径。例如,可以配制药物组合物用于肠胃外,例如静脉内施用。将用于体内施用的组合物可以是无菌的。这易于通过例如无菌过滤膜过滤来实现。

[0434] 本文所述的药物组合物在一个实施方案中用作药物。本文所述的药物组合物可用于增强免疫响应。本文所述的药物组合物可用于增加自然杀伤(NK)细胞和/或T细胞(例如,CD4 T细胞和/或CD8 T细胞)在受试者中的增殖。本文所述的药物组合物可用于激动受试者中的T细胞共刺激途径。

[0435] 本文所述的药物组合物可用于治疗诸如癌症的病状。可如本文所述治疗的癌症的实例包括但不限于黑素瘤、肾癌、胰腺癌、肺癌、肠癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、脑癌和血液学癌症。在某些实施方案中,所述癌症是实体瘤。

[0436] VII.方法和用途

[0437] 本公开的与4-1BB和/或OX40结合的抗体可用于多种应用,包括但不限于治疗性治疗方法,诸如癌症的治疗。在某些实施方案中,药剂可用于抑制肿瘤生长和/或减小肿瘤体积。使用方法可以是体外或体内方法。本发明包括任何公开的抗体(和包含公开的抗体的药物组合物)用于疗法中的用途。

[0438] 本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的与4-1BB和/或OX40结合的抗体。本发明包括任何公开的抗体用于治疗癌症的用途。

[0439] 在某些实施方案中,所述癌症是包括但不限于以下的癌症:黑素瘤、肾癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌/肠癌、胃癌、前列腺癌、卵巢癌、乳腺癌、肝癌、脑癌和血液学癌症。癌症可以是原发性肿瘤或者可以是晚期或转移性癌症。在某些实施方案中,所述癌症是实体瘤。例如,

本公开包括双特异性抗体用于治疗肉瘤、癌和淋巴瘤的用途。本发明包括,例如,通过向受试者施用治疗有效量的本发明的药物组合物(例如,包含双特异性抗体的药物组合物,所述双特异性抗体特异性结合人4-1BB和人OX40的并且包含与选自由SEQ ID NO:78-100和144组成的组的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列)来治疗患有肉瘤、癌或淋巴瘤的人类受试者。

[0440] 本发明包括治疗患有含有肿瘤浸润淋巴细胞的肿瘤或癌组织的人类受试者的方法。本发明包括治疗患有含有表达4-1BB和OX40的淋巴细胞的肿瘤的人类受试者。在一个实施方案中,本发明包括向患有实体瘤的人类受试者施用治疗有效量的包含抗4-BB x抗OX40双特异性抗体的药物组合物,其中人4-1BB结合结构域包含含有与SEQ ID NO:17的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:18的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL,并且其中人OX40结合结构域包含含有与SEQ ID NO:31的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:30的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL。例如,本发明包括向患有肿瘤的人类受试者施用治疗有效量的包含抗4-BB x抗OX40双特异性抗体的药物组合物,其中人4-1BB结合结构域包含与SEQ ID NO:58的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列,并且其中人OX40结合结构域包含与SEQ ID NO:62的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,本发明包括向患有肿瘤的人类受试者施用治疗有效量的包含抗4-BB x抗OX40双特异性抗体的药物组合物,所述双特异性抗体包含与SEQ ID NO:81的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列。

[0441] 本公开提供了增强受试者中的免疫响应的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的与4-1BB和/或OX40结合的抗体。

[0442] 本公开提供了激动受试者中的T细胞共刺激途径的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的与4-1BB和/或OX40结合的抗体。

[0443] 本公开提供了增加受试者中的NK细胞和/或T细胞(例如,CD4+ T细胞和/或CD8+ T细胞)的增殖的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的与4-1BB和/或OX40结合的抗体。本公开提供了增加受试者中的NK细胞、CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的增殖的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的与4-1BB和/或OX40结合的抗体。例如,本发明包括用于增加受试者中的NK细胞、CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的增殖的方法,其包括施用治疗有效量的包含双特异性抗体的药物组合物,所述双特异性抗体特异性结合人4-1BB和人OX40的并且包含与选自由SEQ ID NO:78-100和144组成的组的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列。

[0444] 本发明包括通过向受试者施用治疗有效量的本发明的药物组合物来增加受试者中肿瘤浸润淋巴细胞的数目的方法。例如,本发明包括通过施用包含双特异性抗体的药物组合物来增加受试者中肿瘤浸润淋巴细胞的数目的方法,所述双特异性抗体特异性结合人4-1BB和人OX40并且包含与选自由SEQ ID NO:78-100和144组成的组的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列。

[0445] 本发明包括通过向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体或药物组合物来增加受试者中肿瘤浸润淋巴细胞的颗粒酶表达的方法。例如,本发明包括通过向受试者施用治

疗有效量的本文提供的抗体或药物组合物来增加受试者中肿瘤浸润淋巴细胞的颗粒酶表达的方法。

[0446] 在某些实施方案中,受试者是人。

[0447] 与4-1BB和/或OX40结合的抗体的施用可以是肠胃外(包括静脉内)施用。

[0448] 在一些实施方案中,本文提供了与4-1BB和/或OX40结合的抗体,或包含所述抗体的药物组合物,用作药物。在一些实施方案中,本文提供了与4-1BB和/或OX40结合的抗体,或包含所述抗体的药物组合物,用于治疗癌症的方法中。例如,本发明包括包含双特异性抗体的药物组合物,所述双特异性抗体含有的人4-1BB结合结构域包含含有与SEQ ID NO:17的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:18的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL,并且其中人OX40结合结构域包含含有与SEQ ID NO:31的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VH和含有与SEQ ID NO:30的氨基酸序列有至少85%、90%、95%或99%同一性的氨基酸序列的VL。

[0449] 在一方面,本文提供的与4-1BB和/或OX40结合的抗体可用于检测例如生物样品中4-1BB和/或OX40的存在。如本文所用的术语“检测”涵盖定量或定性检测。在某些实施方案中,生物样品包含细胞或组织。在某些实施方案中,检测生物样品中4-1BB和/或OX40的存在的方法包括在容许抗体结合的条件下使生物样品与本文提供的与4-1BB和/或OX40结合的抗体接触,并且检测在抗体与4-1BB和/或OX40之间是否形成复合物。

[0450] 在某些实施方案中,本文提供的与4-1BB和/或OX40结合的抗体是标记的。标记包括但不限于直接检测的标记或部分(诸如荧光、发色团、电子致密、化学发光和放射性标记)以及间接(例如,通过酶促反应或分子相互作用)检测的部分(诸如酶或配体)。

[0451] 本公开的实施方案可以通过参考以下非限制性实施例来进一步定义,所述实施例详细描述了本公开的某些抗体的制备和使用本公开的抗体的方法。对本领域的技术人员还将显而易见的是在不脱离本公开的范围的情况下可以实践对材料和方法的许多修改。

[0452] 实施例

[0453] 应理解,本文所述的实施例和实施方案仅为了说明的目的,并且本领域技术人员将想到根据本发明的各种修改或变化并且其均包括在本申请的精神和权限范围之内。

[0454] 实施例1.表达OX40和4-1BB的CHO细胞及重组OX40和4-1BB胞外结构域蛋白的生成

[0455] 定义人和食蟹猴OX40和4-1BB全长和胞外结构域(ECD)的核苷酸序列从Genbank数据库获得并列于表1。

[0456] 表1.用于产生细胞系和重组蛋白的构建体的SEQ ID

[0457]

构建体名称	构建体描述	SEQ ID 蛋白质
FOB005	全长人 4-1BB	1
FOB006	全长食蟹猴 4-1BB	2
OXF001	全长人 OX40	3
OXF004	全长食蟹猴 OX40	4
FOB003	人 4-1BB ECD-AFH	103
FOB001	人 4-1BB ECD-mFc	104
FOB004	食蟹猴 4-1BB ECD-AFH	105
FOB002	食蟹猴 4-1BB ECD-mFc	106
OXF003	人 OX40 ECD-AFH	107
OXF005	食蟹猴 OX40-AFH	108

[0458] 人和食蟹猴ECD含有用于纯化、检测和基于生物素的标记目的的C端标签。合成含有表1中的核苷酸序列的DNA并将其插入适于哺乳动物细胞表达和分泌的表达载体中。使用非人灵长类动物OX40和4-1BB ECD蛋白评估结合结构域与要用于潜在毒理学评估的物种的交叉反应性和亲和力。这些蛋白质也用于免疫和筛选以分离与两个靶标的结合结构域。使用编码ECD的DNA表达载体瞬时转染悬浮培养生长的HEK-293细胞。培养几天后,经由离心和无菌过滤澄清条件培养基。利用适当的亲和纯化步骤(通常是固定化金属亲和色谱法、蛋白A或蛋白G色谱法),接着是尺寸排阻色谱法(SEC)的组合进行蛋白质纯化,以去除聚集和截短产物和其它宿主细胞污染物。还使用SEC将蛋白质缓冲液交换为磷酸盐缓冲盐水(PBS)。样品的最终纯度通过分析SEC确定并且通常超过90%的最终纯度。将蛋白质批次无菌过滤并储存在4℃下直至需要。

[0459] 实施例2.用于筛选的表达全长OX40和4-1BB的CHO细胞系的生成

[0460] 将编码两个靶标(OX40:OXF 001(人)和OXF004(食蟹猴);4-1BB:FOB 005(人)和FOB006(食蟹猴))的质粒DNA用PvuI消化并进行乙醇沉淀,并且将OX40构建体溶于超纯水中,然后溶于Maxcyte电穿孔缓冲液中。使用MaxCyte电穿孔仪器将线性化DNA转染到CHO-K1SV细胞(CDACF-CHO-K1 SV细胞(ID代码269-W3),Lonza Biologics)中。将转染的细胞从电穿孔比色皿转移到T150培养瓶中,静置,然后轻轻重悬于T150瓶中补充有6mM L-谷氨酰胺的40mL CD CHO培养基中。将瓶放入37℃、5%CO_2孵育箱中并在放入选择条件之前使其恢复24小时。在转染后那天,将细胞以1000RPM离心5分钟并重悬于含1X GS补充剂和50μM MSX的CD CHO培养基中。在大量群体从初始选择中恢复后,用市售试剂评价细胞的表面表达,并冷冻代表小瓶。为了获得具有不同表达水平的克隆,将细胞通过流式细胞仪进行分选,通过有限稀释进行涂铺,并使其生长2周。在涂铺后3小时、24小时、48小时、7天和14天,通过用CLDCell Metric(Solentim)成像鉴定来自FOB005和FOB006分选池的克隆。仅选择在涂铺后3小时具有良好图像质量和已鉴定的单细胞的孔用于进一步扩增和通过流式细胞术表征表面表达(图1A和图1B)。来自OXF001和OXF004分选池的克隆在涂铺后14天进行成像。仅选择在涂铺后第14天具有良好图像质量的孔用于进一步扩增和通过流式细胞术表征表面表达(图2A-2C)。所有克隆都在库中冷冻,每个克隆最多30小瓶。

[0461] 实施例3. 4-1BB和OX40结合分子和抗体的一般表达和纯化

[0462] 本文公开的单特异性和双特异性4-1BB和OX40结合分子是通过瞬时转染人HEK293

或中国仓鼠卵巢(CHO)细胞产生的。通过离心和/或过滤澄清培养物中的细胞、细胞碎片和不溶性物质。使用蛋白A亲和色谱法从澄清的条件培养基中纯化重组蛋白。通常进行制备级尺寸排阻色谱法(Prep SEC)以进一步将蛋白质纯化至均质并将缓冲液交换为PBS。在每个蛋白A和Prep SEC纯化步骤之后,在Agilent HPLC上通过分析尺寸排阻色谱法(分析SEC)检验蛋白质纯度。使用Endosafe PTS仪器根据制造商的指示,测定内毒素水平以确保体外活性测定结果不会因内毒素的存在而受到混淆。作为SEC纯化过程的一部分,将所得蛋白质缓冲液交换为PBS,浓缩至1mg/mL,无菌过滤并储存在4℃下,直至需要或另有说明。从280nm下的吸光度并使用从氨基酸序列计算的理论消光系数来确定蛋白质浓度。

[0463] 实施例4.杂交瘤生成OX40抗体

[0464] 从用编码人OX40蛋白的DNA(Aldevron Freiburg,Germany)免疫的Omni大鼠和Omni小鼠(Ligand Inc,San Diego,CA)后生成的杂交瘤文库中分离出抗OX40特异性抗体。通过对用OX40的人和食蟹猴变体转染的CHO细胞使用流式细胞术测试结合来确认单个克隆的结合特异性,并其通过缺乏与未转染的CHO细胞的结合而进一步确认。在分离总RNA后,通过RT-PCR获得选定杂交瘤克隆的可变重链(VH)和轻链(VL)结构域序列。简言之,使用Qiagen的RNeasy Plus试剂盒(Qiagen,Venlo Netherlands)从杂交瘤克隆细胞库中分离总RNA。然后使用Superscript IV(Thermo Fisher Scientific Waltham,MA)按照制造商的方案,将200ng总RNA用于第一链cDNA合成反应。使用2μl的cDNA作为模板和由Ligand/OMT限定的特定引物混合物进行PCR以扩增VH或VL区。使用恒定结构域中的反向引物和标准Sanger测序方法直接对每种克隆的PCR产物进行测序。然后将序列通过使用含重叠序列的特定引物扩增可变结构域转换为scFv并使用NEBuilder HiFi DNA组装克隆试剂盒(New England Biolabs,Beverly MA)组装到哺乳动物表达载体中。

[0465] 实施例5.确定OX40和4-1BB结合结构域与重组人、小鼠和食蟹猴胞外结构域的结合亲和力的表面等离子共振(SPR)方法

[0466] 单特异性和双特异性蛋白与重组单体人和食蟹猴OX40和4-1BB胞外域(ECD)结合的SPR结合亲和力研究在25℃下在含0.2%BSA缓冲液的HBS-EP+中在Biacore T200或Biacore 8K系统上进行。在10mM醋酸钠pH 5.0中25μg/ml的小鼠抗人IgG(GE,BR-1008-39),通过标准胺偶联化学以~10,000个响应单位(RU)的密度固定在CM5研究级传感器芯片(GE)的每个流动室上。在含0.2%BSA缓冲液的HBS-EP+中大约100nM的每种结合蛋白以10μL/min的流速捕获在具有固定的抗人IgG的流动室中,持续20秒,留下一个未修饰的流动室表面作为参考。使用单循环动力学模式,将五种不同浓度的ECD依次通过每个流动室以30μL/min注射300秒,然后是600秒的解离期。通过以30μL/min的流速注射3M $MgCl_2$持续30秒,然后注射含0.2%BSA缓冲液的HBS-EP+稳定1分钟实现再生。

[0467] 通过双减法分析从动力学SPR测量获得的传感图。从具有固定或捕获的配体的流动室获得的分析物结合响应中减去来自参考流动室的信号。然后从多次注射中平均缓冲液参考响应。然后从分析物结合响应中减去平均缓冲液参考响应,并用Biacore T200评价软件(2.0,GE)分析最终的双参考数据,从而全局拟合数据以得出动力学参数。所有传感图均使用简单的一对一结合模型进行拟合。

[0468] 实施例6.针对细胞结合和活性对在N端具有对照scFv且在C端具有OX40 scFv的ADAPTIR™形式的OX40结合结构域进行筛选

[0469] 基于通过筛选杂交瘤上清液获得的细胞结合数据,将选定的抗OX40抗体转化为scFv并在C端位置并入ADAPTIR™双特异性形式(N端scFv-IgG1 Fc-C端scFv)中,并且在OX40报告子测定中针对细胞结合和活性进行筛选。在N端位置,使用对照抗肿瘤抗原scFv并在整个集合中保持恒定。评价抗OX40 scFv可变结构域的两个取向(VH-VL和VL-VH),以及用于将Fc区连接到C端scFv的两种不同接头长度(单个Gly4Ser接头,或一系列的三个Gly4Ser重复序列)。

[0470] 使用流式细胞术定量和确认OX40特异性scFv与转染细胞表面上表达的人和食蟹猴OX40的结合。对稳定表达全长人或食蟹猴OX40蛋白的CHO-K1细胞进行结合研究,所述细胞是在内部开发并随后克隆的。通常,将100,000个细胞与双特异性构建体在50μl含有0.2%BSA和2mM EDTA的PBS缓冲液中的稀释液在4℃下孵育40分钟,接着进行洗涤。在4℃下用PE标记的最小跨物种反应性二抗,山羊抗人IgG Fcγ,F(ab')2(Jackson ImmunoResearch)后续孵育30分钟。将来自结合分子的信号使用LSR-II或FACSymphony A3流式细胞仪(BD Biosciences)检测,并通过FlowJo流式细胞术分析软件进行分析。在排除双重峰后测定细胞上结合分子的平均荧光强度(MFI)。在GraphPad Prism7®绘图和统计软件中进行非线性回归分析以确定EC_{50}值。

[0471] 图3A和图3B示出了4种不同的双特异性抗ROR243 x抗OX40构建(OXF169、OXF170、OXF171和OXF172)与稳定表达人OX40或食蟹猴OX40蛋白的CHO细胞的结合。观察到的EC_{50}在表2中报告。

[0472] 表2.检查scFv取向和接头长度的影响的细胞结合和活性数据

[0473]

构建体详情	OX40 报告子测定		与人 OX40/CHO 的结合		与食蟹猴 OX40CHO 的结合	
名称	EC50 pM	最大诱导	EC50 nM	最大 MFI	EC50 nM	最大 MFI
OXF169 抗肿瘤 scFv-Fc-3X(G4S)-抗 OX40 VHVL	12	481003	1.9	25068	3.2	30168
OXF170 抗肿瘤 scFv-Fc-1X(G4S)-抗 OX40 VHVL	10	557623	2.3	22733	4.2	28248
OXF171 抗肿瘤 scFv-Fc-3X(G4S)-抗 OX40 VLVH	4	582852	1.6	28371	1.9	31803
OXF172 抗肿瘤 scFv-Fc-1X(G4S)-抗 OX40 VLVH	7	540132	1.5	27698	2.0	32481

[0474] 为了比较不同OX40结合双特异性构建体诱导OX40的靶标依赖性激活的活性,使用

荧光素酶报告子测定。将转染至表达的人OX40,携带受NFκB启动子控制的荧光素酶报告子(内部生成)的三万个Jurkat细胞,在96孔板中与120,000个表达ROR的MDA-MB-231癌症(靶标)细胞一起培养。添加五倍稀释的双特异性构建体。将细胞在总体积为100μL的补充了5%胎牛血清、丙酮酸钠、抗生素和非必需氨基酸的RPMI 1640培养基中培养。将板在加湿孵育箱中在37℃、5%CO_2下孵育5小时。将一百微升Bio-Glow缓冲液(Promega)添加到每个孔中,混合并孵育10分钟。在MicroBeta^2 2450微孔板计数器(Perkin Elmer)中测量发光。在GraphPad Prism6®绘图和统计软件中进行非线性回归分析以确定EC_{50}值。结果示于图4,其中y轴以相对荧光单位(RLU)显示值。

[0475] 图3A和图3B以及表2展示了使用表达OX40的NFκB Jurkat报告子系的ROR243 x OX40构建体(OXF169、OXF170、OXF171和OXF172)的活性。MDA-MB-231靶细胞用于交联。观察到的活性的EC_{50}值范围介于4.4和12.2pM。

[0476] 总的来说,一系列ADAPTIR™构建体是从相同的抗OX40杂交瘤克隆(含有SEQ ID NO:25的VH和SEQ ID NO:26的VL)生成的。基于报告子测定,接头长度似乎不会影响活性(OXF171对比OXF172,或OXF169对比OXF170)。然而,当抗OX40scFv处于VL-VH取向时,活性似乎更高(表2、图3和图4)。

[0477] 实施例7.OXF171抗OX40scFv的热稳定性优化

[0478] 为了提高OXF171中使用的抗OX40结合结构域(VL-VH取向的BZG-12C3 scFv)的热稳定性,进行了优化活动。使用易错PCR为OXF171 scFv生成随机诱变噬菌体文库,并在轻度变性条件下从噬菌体展示文库中淘选用于富集稳定性提高的克隆。使用了成熟的分子生物学和噬菌体展示方案的组合。简言之,使用商用诱变试剂盒(GeneMorph II Random Mutagenesis Kit,Agilent Technologies,USA)按照制造商的方案,将编码OXF171中使用的抗OX40 scFv结合结构域的基因用作易错PCR反应的模板。将PCR产物通过限制酶消化并连接到噬菌粒载体中以创建pIII噬菌体外壳蛋白N端融合文库。将该文库转化到大肠杆菌SS320/M13KO7感受态细胞中以生成噬菌体文库。使用生物素化OX40 ECD(SEQ ID NO:107作为诱饵,对该文库进行五轮淘选。通过降低抗原浓度和增加洗涤时间,连续每轮使用增加的淘选严格性。进行另外几轮淘选,将标准PBS-T洗涤液替换为盐酸胍或氯化镁洗涤液,或者使用已在高温下预孵育的噬菌体作为用于选择更稳定结合剂的方法。在最后一轮淘选之后,将噬菌体输出物涂铺并准备用于将scFv库批量克隆到制备好的表达载体中,用于哺乳动物表达和筛选。挑选大约600个单独的菌落并测序。分离大约200个独特序列的质粒DNA,并用于高通量293瞬时转染(~0.6mL培养体积)。培育3天后,纯化细胞上清液,并使用差示扫描荧光法(DSF)测量热稳定性。鉴定了两个具有与亲本OXF171序列相比改善热稳定性的氨基酸变化:可变轻链中的H40N和可变重链中的V55A。接下来,将H40N和V55A突变单独组合或与可变轻链中的框架种系突变A51V(转换为IGLV3-21*02)以及可变重链中的D92N和L101V(转换为IGHV3-30*03)组合。种系突变与H40N的组合存在于分子OXF01099、FXX01055和FXX01079中。种系突变与H40N和V55A的组合存在于分子OXF01115、FXX01047和FXX01066中。

[0479] 实施例8.OXF171抗OX40 scFv变体的生物物理特征的产生和评价

[0480] 在噬菌体淘选之后,通过将抗OX40 scFv附接到野生型IgG1 Fc区(wtFc抗OX40 scFv)的C端,对分离的scFv进行测序并并入到单特异性构建体中。从中国仓鼠卵巢细胞瞬

时表达和纯化后,对这些构建体,表征表达,通过差示扫描量热法(DSC)表征热稳定性,通过SPR表征与人OX40 ECD的结合亲和力,及在OX40报告子测定中表征细胞结合和活性。

[0481] 使用MicroCal VP-毛细管DSC系统(Malvern Instrument)进行DSC以确定抗OX40 scFv的温度诱导解链(Tm)的中点。精确匹配的缓冲液PBS pH 7.4用作参考。将500μL的每种蛋白质样品的0.5mg/mL溶液与参考上样到仪器上,并以每分钟1摄氏度的速率从25℃加热到100℃。使用Origin 7平台软件MicroCal VP-毛细管DSC自动分析软件分析解链曲线以得出Tm值。如实施例5中所述,使用表面等离子体共振来确定OX40结合结构域的结合亲和力。

[0482] 如表3所示,与未修饰的亲本构建体(OXF01022)相比,用两种变体(OXF01099和OXF01115)获得表达显著增加。热稳定性从55.7℃提高到大于60℃,同时保持与亲本结合结构域相似的结合亲和力。改善的表达和Tm值表明变体具有改善的稳定性和溶解性,这被认为是治疗性蛋白质药物的有益特性。

[0483] 表3.与亲本序列相比优选的抗OX40变体的表达、热稳定性和亲和力汇总

[0484]

构建体详情	表达滴度	DSC	通过 SPR 测定的对人 OX40 ECD 的亲和力		
名称	μg / mL	Tm1 (℃)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)
OXF01122 (亲本)	163	55.7	3.4E+05	2.1E-04	0.6
OXF01099	285	61.4	5.3E+05	1.4E-04	0.3
OXF01115	326	66.6	3.9E+05	2.6E-04	0.7

[0485] 实施例9.OXF171抗OX40 scFv变体的细胞结合和体外活性的评价

[0486] 使用结合研究确认优选的抗OX40变体与人和食蟹猴OX40的结合。如图5A和图5B所示,各种抗OX40构建体(OXF01122、OXF01099和OXF01115)与稳定表达人OX40或食蟹猴OX40蛋白的CHO细胞的结合。亲本与抗OX40 scFv变体之间的结合没有可检测到的差异。

[0487] 为了比较不同OX40结合构建体诱导OX40的靶标依赖性激活的能力,使用荧光素酶报告子测定。实验设置在实施例6中进行了描述,并进行了修改。表达CD64(Fc γ RI)的CHO-K1用于交联这些构建体的野生型Fc。图6展示抗OX40构建体的活性是相似的。结合和报告子测定的汇总如表4所示。

[0488] 表4.与亲本序列相比优选的抗OX40变体的细胞结合和报告子测定数据的汇总。

[0489]

构建体详情	OX40 报告子测定		与人 OX40/CHO 的结合		与食蟹猴 OX40CHO 的结合	
名称	EC50 pM	最大诱导	EC50 nM	最大 MFI	EC50 nM	最大 MFI
OXF01122 (亲本)	89	1519155	2.2	13783	1.8	15269
OXF01099	182	1427969	4.0	14647	4.0	13336
OXF01115	88	1313128	2.1	14806	1.8	17019

[0490] 实施例10.通过野生型小鼠免疫生成4-1BB抗体

[0491] 从用重组人4-1BB蛋白抗原(ImmunoPrecise Antibodies Victoria,B.C.CAN)免疫BABLB/c和NZB/W小鼠后产生的杂交瘤文库中分离出4-1BB特异性抗体。通过ELISA测定来自杂交瘤克隆的上清液,并使用流式细胞术确认鉴定的孔中经人和食蟹猴4-1BB转染的CHO细胞上的特异性结合。选择阳性克隆进行扩增,并冷冻活细胞用于RNA提取和可变结构域分析。保存上清液用于另外的分析。

[0492] 在分离总RNA后,通过RT-PCR获得选定杂交瘤克隆的可变重链(VH)和轻链(VL)结构域序列。简言之,使用Qiagen的RNeasy Plus试剂盒(Qiagen,Venlo Netherlands)从杂交瘤克隆细胞库中分离总RNA,并且使用寡聚dT和Superscript IV(Thermo Fisher Scientific Waltham,MA)按照制造商的方案,将400ng总RNA用于第一链cDNA合成反应。cDNA合成后,使用1μL cDNA和小鼠IgG VH、Vκ和Vλ的一系列引物混合物(Novagen Mouse Ig-Primer Set,EMD Millipore Temecula,CA)扩增可变区cDNA。使用反相(恒定结构域)PCR引物和标准Sanger测序方法直接对每个克隆的PCR产物进行测序。然后将序列通过使用含重叠序列的特定引物扩增可变结构域转换为scFv并使用NEBuilder HiFi DNA组装克隆试剂盒(New England Biolabs,Beverly MA)组装到哺乳动物表达载体中。

[0493] 实施例11.scFv形式的克隆6,41BB抗体的人源化

[0494] 在评价杂交瘤来源的抗体后,选择克隆6进行人源化和进一步优化。主要目的是消除尽可能多的小鼠来源的序列,以最大限度减少潜在的免疫原性并优化结合结构域的结合和稳定性特性。克隆6抗41BB鼠单克隆抗体(VH SEQ ID NO:19;VL SEQ ID NO:20;还参见图7)分3个阶段进行人源化。第1阶段使用BioLuminate软件包2018-2版本(Schrodinger,LLC,New York,USA)。基于PDB ID 1JV5创建小鼠克隆6的同源模型,并使用软件的默认设置和修改设置鉴定用于CDR移植的几何上最合适和同源的人类框架。产生19个CDR移植分子并测试其与表达全长人或食蟹猴41BB的细胞的结合(数据未示出)。经证实分子FOB01143(FOBW006HLH20)SEQ ID NO:43,基于PDB ID 5I17的移植物与亲本mAb克隆6具有相似的结合特性(数据未示出)。在第2阶段,框架残基以集合和集合组合发生突变,以将FOB01143的小鼠残基转换为人种系序列IGHV1-46*01和IGHJ4*01(对于重链)及IGKV3D-7*01和IGKJ1*01(对于轻链)。分子FOB01188(FOBW006HLH26),SEQ ID NO:45,经鉴定带有结合、功能性和可开发性特性的最佳组合(数据未示出)。在第3阶段,不同于人类V基因种系的每个单独残基突变为种系,并且首先使用Biacore 8K(GE Healthcare Life Sciences,USA)表征突变分子集合与人-和食蟹猴-41BB重组蛋白(分别为SEQ ID NO:1和2)的结合,然后通过使用Uncle仪器(Unchained Labs,USA)测量Tm和Tagg来表征其稳定性(数据未示出)。通过将所有良性的小鼠-至-人种系氨基酸变化并入到FOB01188分子中,创建最终分子FOBW006HLH40。该分子的序列与IGHV1-46*01 92%同一且与IGKV3D-7*01 94%同一。所有非种系残基对于任一稳定性结合都是必不可少的。图7示出了在氨基酸比对中从小鼠到人源化序列的进展(从小鼠克隆6到人源化FOBW006HLH40)。

[0495] 实施例12.部分人源化型式的抗41BB克隆6的产生和生物物理评价

[0496] 通过以VH-VL取向将scFv序列连接到野生型IgG1 Fc的C端,产生克隆6 scFv的不同人源化型式作为单特异性DNA构建体。在瞬时表达和纯化后,表征这些构建体的热稳定性(通过差示扫描荧光法(DSF))以及与人和食蟹猴41BB ECD的结合亲和力。对样品进行DSF,并且在7500快速实时PCR系统(Thermo Fisher Scientific)上在dPBS中以0.125 mg/mL一

式三份进行检查,其中添加SYPRO橙(Life Technologies)达到5X的最终浓度。以0.9℃/min的扫描速率将样品从25℃加热到95℃。使用ProteoStat®ProProtein Thermal Shift™软件v1.0(Thermo Fisher Scientific)测定平均转变中点值(Tm)。结合亲和力如上所述进行。

[0497] 该数据证实结合和热稳定性没有受到消除小鼠序列的负面影响。将人源化构建体(FOB01188)与由人IgG1 Fc和小鼠scFv序列组成的嵌合分子(FOB01143)进行比较。小鼠和人源化scFv的Tm值均为69℃,表明分子的稳定性未发生变化(表5)。通过SPR确定的结合亲和力指示,作为人源化过程的结果实现了与人和食蟹猴4-1BB ECD更紧密的结合(表5)。

[0498] 表5.克隆6抗41BB scFv的部分人源化变体的热稳定性和结合亲和力汇总

[0499]

构建体 ID	DSF	对人 4-1BB 的亲和力			与食蟹猴 4-1BB 的亲和力		
	Tm1 (℃)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)
FOB01143(小鼠)	69.4	38	6.8E+04	2.6E-03	89	4.4E+04	3.9E-03
FOB01188(部分人源化)	69.0	25	8.2E+04	2.1E-03	61	5.3E+04	3.2E-03

[0500] 实施例13.部分人源化型式的抗41BB克隆6 scFv的细胞结合和体外活性

[0501] 使用实施例6中描述的一般方法,使用稳定表达全长人或食蟹猴4-1BB蛋白的Jurkat细胞,证实对FOB01143进行的人修饰,产生构建体FOB01188,不会负面抑制与人4-1BB或食蟹猴4-1BB蛋白的结合亲和力(表6、图8A和图8B)。

[0502] 为了比较不同4-1BB结合构建体诱导4-1BB的靶标依赖性激活的活性,使用荧光素酶报告子测定。实验设置如实施例6中所述,但使用表达CD64(FcγRI)的CHO-K1作为靶细胞以经由与这些构建体的野生型Fc结合来交联4-1BB。表达人4-1BB的NFκB报告子系在内部生成并在本文中用于测定活性。观察到的两种构建体活性的EC_{50}值为28pM。这些数据(表6、图9)表明,消除小鼠序列不会影响活性。

[0503] 表6.克隆6抗41BB scFv的人源化变体的细胞结合和报告子测定数据汇总

[0504]

构建体详情	报告子测定 CD64/CHO		报告子测定 CD64/CHO		与人 41BB/CHO 的结合		与食蟹猴 41BB/CHO 的结合	
名称	EC50 pM	最大诱导	EC50 pM	最大诱导	EC50 nM	最大 MFI	EC50 nM	最大 MFI
FOB01143 (小鼠)	28	1307559	54	1098725	1.2	1338	2.4	561
FOB01188 (部分人源化)	28	1336019	59	1081756	1.4	1268	2.2	533

[0505] 实施例14:41BB x OX40双特异性蛋白的组装

[0506] 41BB和OX40结合结构域的子集组合成双特异性蛋白FXX01047、FXX01055、FXX01066和FXX01079(参见表7;SEQ ID NO:86、87、78、88)。将单个结合结构域通过PCR扩

增,并使用标准分子生物学技术与编码Fc的DNA片段和线性化表达载体组装。

[0507] 实施例15:具有附加人源化突变和改变OX40和4-1BB结合结构域位置的4-1BB和OX40双特异性蛋白的产生和生物物理表征

[0508] 在CHO细胞中瞬时表达和纯化后,检查4-1BB x OX40双特异性蛋白向抗4-1BB scFv(FOB01188)中并入附加人类序列的影响,以及确定优选取向。这些比较是用表7中描述的构建体集合进行的。

[0509] 表7.对抗OX40和抗4-1BB scFv的优选位置进行评价的双特异性构建体的描述

[0510]

构建体名称	N端scFv	C端scFv	41BB结合结构域中的其它人源化突变?	OX40结合结构域中的附加Tm稳定突变?
FXX01047	抗4-1BB	抗OX40	否	是
FXX01055	抗OX40	抗4-1BB	否	否
FXX01066	抗4-1BB	抗OX40	是	是
FXX01079	抗OX40	抗4-1BB	是	否

[0511] 构建体的比较指示,当抗OX40结合结构域位于蛋白质的N端时,瞬时CHO表达水平得到提高(表8,FXX01055对比FXX01047和FXX01079对比FXX01066)。与没有这些变化的蛋白质对相比,FXX01066和FXX01079中附加人类残基的存在引起靶结合结构域的两个取向的更好表达。基于在4℃和40℃下储存一周后纯度的变化%,通过对在分析SEC上的产物峰面积求积分确定,FXX01066和FXX01079也具有更好的聚集抗性。具有相同取向但在包含人源化突变方面不同的构建体的比较显示,在越多的人类构建体的情况下,形成越少量的聚集体(FXX01066对比FXX01047,FXX01079对比FXX01055),表明它们更稳定。靶结合结构域的位置影响在进行初始ProA纯化步骤后测量的降解产物的量。ProA洗脱液样品也在分析型尺寸排阻超高效液相色谱法(分析型SE-UPLC)上进行分析,因为该方法具有更高的分辨率。在Waters ACQUITY UPLC仪器上,并且利用两个串联的BEH SEC柱(200Å,1.7μm,4.6mm X300mm),使用磷酸钾/氯化钾运行缓冲液进行分析。通常,进样10μg且以0.15mL/min的流速运行方法75分钟。在求积分获得峰面积之后,数据指示在N端位置具有抗4-1BB scFv的构建体更能抵抗截短产物的形成。这是基于与FXX01047和FXX01066相比,FXX01055和FXX01079中存在的低分子量污染物的百分比更高。

[0512] 表8.选定的4-1BB x OX40双特异性蛋白的表达、同质性和稳定性的比较

[0513]

构建体	表达(μg/mL)	第7天在4℃下%MP的变化	第7天在40℃下%MP的变化	低分子量污染物%
FXX01047	109	-0.3	-1.8	0.0
FXX01055	155	-2.3	0.0	12.0
FXX01066	179	-0.2	-2.0	0.0
FXX01079	242	0.6	-0.1	19.9

[0514] 测定了这四种变体对OX40和4-1BB的人胞外结构域的结合亲和力(表9)。对OX40的结合亲和力不受FXX01066和FXX01079中包含的抗靶scFv或附加的人源化突变体的相对位置的显著影响。当抗4-1BB scFv位于双特异性构建体的N端时,对4-1BB的亲和力经确定更

为紧密。

[0515] 表9.选定的4-1BB x OX40双特异性蛋白的结合亲和力

[0516]

	通过 SPR 测定的对人 41BB ECD 的亲和力(T200)			通过 SPR 测定的对人 OX40 ECD 的亲和力(T200)		
构建体名称	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)
FXX01047	7	2.8E+05	2.0E-03	0.4	4.0E+05	1.6E-04
FXX01055	21	8.4E+04	1.8E-03	0.3	4.4E+05	1.3E-04
FXX01066	14	3.0E+05	4.4E-03	0.4	3.8E+05	1.4E-04
FXX01079	37	1.0E+05	3.8E-03	0.3	4.5E+05	1.2E-04

[0517] 实施例16:具有附加人源化突变和改变OX40和4-1BB结合结构域位置的4-1BB和OX40双特异性蛋白的细胞结合和体外活性

[0518] 使用表达人或食蟹猴OX40和人或食蟹猴4-1BB的细胞系,使用流式细胞术定量和确认4-1BB x OX40双特异性蛋白的结合。如图10A-D和表10所示,变体未显示由于附加人源化或结合结构域的位置引起的结合差异。由于FXX01047和FXX01066的EC50略低于FXX01055和FXX01079,因此抗4-1BB scFv存在位于N端的偏好。另外,在FXX01079中食蟹猴OX40结合降低。

[0519] 为了比较4-1BB x OX40双特异性蛋白的活性,在分开的测定法中利用两个荧光素酶报告子系。使用表达OX40-或4-1BB的细胞经由双特异性抗体另一端上的抗受体结合结构域进行结合和诱导交联。为了定量4-1BB活性,将人4-1BB NFκB荧光素酶报告子系与表达OX40的CHO-K1靶细胞一起孵育。相反,为了检查OX40活性,将人OX40 NFκB荧光素酶报告子系与表达4-1BB的靶Jurkat细胞一起添加。在两项测定中,将30,000个报告细胞和靶细胞添加到稀释的4-1BB x OX40蛋白中并在含有5%FBS的报告子培养基中孵育5小时。如图11A所示,FXX01047、FXX01055、FXX01066和FXX01079的4-1BB活性无法区分且不受抗4-1BB结合结构域中的scFv位置或序列修饰影响。OX40报告子测定指示抗OX40scFv存在位于C端的偏好(图11B),而序列的改变不影响活性。表10中显示了人类结合和报告子测定的汇总。

[0520] 表10.克隆6抗41BB scFv的人源化变体的细胞结合和报告子测定数据汇总

[0521]

构建体详情	4-1BB报告子测定		OX40 报告子测定		与人 41BB/Jurkat 的结合		与人 OX40/CHO 的结合	
名称	EC50 pM	最大诱导	EC50 pM	最大诱导	EC50 nM	最大 MFI	EC50 nM	最大 MFI
FXX01047	14	6581841	10	1968922	0.32	4945	0.35	10487
FXX01055	13	6818255	13	2029136	0.27	4747	0.40	10407
FXX01166	19	6104367	12	533567	0.27	4542	1.5	8621
FXX01179	25	6264343	23	470294	0.53	4115	1.4	9822

[0522] 实施例17:评价4-1BB scFv的取向和抗OX40scFv的框架序列修饰以改变等电点(pI)

[0523] 为了进一步优化双特异性分子,评价抗41BB scFv中结构域的顺序,并且包括种系来源的突变以增加抗OX40 scFv的等电点。scFv形式的抗41BB克隆6mAb在所有阶段以VH-VL

形式人源化。产生变体集合来评价抗41BB呈VL-VH和VH-VL取向时的行为。作为这一构建体集合的一部分,还包括改变抗OX40 scFv的pI的修饰。这些是通过首先分析IGHV3-30*03和IGLV3-21*02的高度同源的种系人类框架并鉴定远离CDR的电荷变化和表面暴露的位置而构建。T86R存在于IGHV3-30*13且Q17K存在于IGLV3-21*01中并且包括在内以增加蛋白质的整体pI。进行定点诱变以单独和组合产生T86R和Q17K变化。

[0524] 实施例18:产生和表征抗4-1BB x抗OX40双特异性抗体以评价4-1BB scFv的取向和抗OX40 scFv的框架序列修饰以改变等电点(pI)

[0525] 通过瞬时表达产生蛋白质,通过ProA色谱法和制备级SEC纯化。纯化后,将每份样品的蛋白质浓度调整为在PBS中1mg/mL,并经由对稳定性和结合亲和力的几项评估进行检查。抗4-1BB scFv的取向,当在双特异性构建体的N端位置时,对对人4-1BB ECD的结合亲和力没有显著影响,如通过SPR测量的(表11)。类似地,在抗OX40结合结构域的框架区中产生的变化并未改变与人OX40 ECD的紧密结合。蛋白质稳定性的评估没有显示出由于这些变化引起的显著差异(数据未示出)。

[0526]

表 11. 在抗 4-1BB 两个取向情况下的 4-1BB x OX40 双特异性蛋白的结合亲和力

	构建体组成			对人 41BB ECD 的亲和力			对人 OX40 ECD 的亲和力		
构建体名称	OXF pI 变化 Q -> k	OXF pI 变化 T-> R	抗 41BB scFv 取向	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)
FXX01066	否	否	HL	15	2.9E+05	4.5E-03	0.5	6.8E+05	3.1E-04
FXX01099	是	否	HL	14	3.3E+05	4.6E-03	0.4	7.7E+05	2.8E-04
FXX01101	否	是	HL	16	2.9E+05	4.6E-03	0.6	6.3E+05	4.1E-04
FXX01102	是	是	HL	15	2.9E+05	4.3E-03	0.4	7.1E+05	3.0E-04
FXX01104	否	否	LH	17	3.2E+05	5.5E-03	0.5	7.1E+05	3.2E-04
FXX01105	是	否	LH	19	2.9E+05	5.5E-03	0.4	7.1E+05	2.7E-04
FXX01107	否	是	LH	18	3.1E+05	5.6E-03	0.5	6.3E+05	2.9E-04
FXX01108	是	是	LH	18	3.1E+05	5.5E-03	0.8	4.8E+05	3.9E-04

[0527] 实施例19:4-1BB和OX40双特异性蛋白的细胞结合和体外活性以评价4-1BB scFv的取向和抗OX40 scFv的框架序列修饰以改变等电点(pI)

[0528] 完成细胞结合研究以证明ADAPTIR™ scFv结合结构域与表达人或食蟹猴4-1BB或OX40的细胞充分结合。使用上述基于流式细胞术的染色程序进行结合研究。这些数据显示，人(图12A和图12B)或食蟹猴(图12C和图12D)对蛋白质FXX01066、FXX01099、FXX01101、FXX01102、FXX01104、FXX01105、FXX01107和FXX01108的结合几乎没有变化。另外，这些蛋白质未显示出与亲本CHO-K1 SV的任何非特异性结合(图13)。因此，向抗OX40 scFv添加pI变化或以抗4-1BB scFv的替代取向，对结合没有损害。

[0529] 利用活性测定证明在4-1BB或OX40报告子测定中分别交联OX40或4-1BB时诱导NFκB信号传导的能力。在这一实验集合中，在该筛选中对人和食蟹猴表达4-1BB或OX40 NFκB的报告子系进行评估。食蟹猴报告子系在内部生成和克隆。图14A中的数据显示，蛋白质中人4-1BB活性的最大活性有小量增加高于亲本FXX01066生成的那些。相比之下，食蟹猴4-1BB报告子(图14C)中的活性显示出最大RLU的变化，因此具有VLVH取向的抗4-1BB scFv且具有T86R pI突变的构建体略低于VHVL取向的任何构建体且显著低于没有T86R pI突变的构建体。图14B和图14D显示在人或食蟹猴OX40报告子测定中EC50或最大RLU没有差异。表12中显示了人类结合和报告子测定的汇总。

[0530] 为了确定由这些不同构建体诱导的非特异性活性，进行4-1BB和OX40报告子测定。不使用表达OX40或4-1BB的细胞系(分别)进行交联，而使用亲本CHO-K1 SV细胞代替它们。在没有交联的情况下，这些构建体应不会诱导NFκB信号传导。在没有交联的情况下，VLVH取向的4-1BB会诱导显著的NFκB信号传导(图15A)。当4-1BB呈VHVL取向时，非特异性活性显著较低。在人OX40报告子测定中当与亲本CHO-K1 SV交联时，这些蛋白质不诱导非特异性活性(图15B)。

[0531] 表12.克隆6抗41BB scFv的人源化变体的细胞结合和报告子测定数据汇总

[0532]

构建体详情	4-1BB 报告子测定		OX40 报告子测定		与人 41BB/Jurkat 的结合		与人 OX40/CHO 的结合	
名称	EC50 pM	最大诱导	EC50 pM	最大诱导	EC50 nM	最大 MFI	EC50 nM	最大 MFI
FXX01066	18	5498052	12	1988345	0.23	4712	0.29	10356
FXX01099	17	6650047	10	1934075	0.25	4903	0.36	10407
FXX01101	19	6957507	11	2028891	0.25	4850	0.31	10452
FXX01102	14	6936322	10	2052673	0.18	4847	0.34	10549
FXX01104	11	6106857	13	1991890	0.31	4855	0.32	10418
FXX01105	14	6581841	10	1968922	0.33	4945	0.35	10487
FXX01107	16	6847288	13	2137685	0.26	4703	0.29	10254
FXX01108	13	6613976	13	2069456	0.29	4766	0.32	10337

[0533] 实施例20:抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™双特异性治疗与体外用抗4-1BB加抗OX40单特异性蛋白治疗相比具有协同作用

[0534] 已证明在克隆扩增过程中OX40的共刺激可促进激活T细胞的存活率增加(Rogers,P.R.等人,Immunity,15(3):445-55(2001)和Weatherill,A.R.等人,Cell Immunol,209(1):63-75(2001))。因此,检查了抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体增加体外T细胞和NK细胞数目的能力。从正常供体中分离外周血单个核细胞(PBMC),并在α-CD3的存在下与连续稀释浓度的ADAPTIR™一起孵育(信号1),从而上调4-1BB和OX40的表达(信号2)。在这个特定的实验中,比较了在野生型IgG1的Fc区的N端具有scFv的抗OX40单特异性构建体(OXF01070)和在野生型IgG1的Fc区的C端具有scFv的抗4-1BB单特异性构建体(FOB01173)诱导PBMC增殖的能力。将单特异性疗法与具有OX40和4-1BB协同效应的双特异性疗法一起进行比较。将PBMC使用标准的密度梯度分离方法从人体血液中分离,并用5μM CellTrace™ Violet(Molecular Probes)按照制造商的建议染色。将120,000个PBMC与10倍浓度的试验分子(范围从10μM到1pM)一起孵育并添加到96孔板中的细胞混合物中,在每孔补充有10%FBS和5ng/ml的α-CD3的完全RPMI 1640培养基中达到200μl/孔的最终体积。将板在加湿孵育箱中在37℃、5%CO_2下孵育24至6天。

[0535] 通过流式细胞术评估NK细胞和T细胞增殖。用7AAD(Sigma)、PE/Cy7-αhCD25、APC/Cy7-αhCD5、BV605-αhCD56、BV650αhCD8和BV510-α-hCD4(Biolegend)对细胞进行荧光标记并在4℃下孵育30分钟。将细胞洗涤两次、重悬并在BD FACSymphony™流式细胞仪上采集。使用FlowJo软件分析所有样品以计算已经经由CellTrace™Violet(CTV)的稀释增殖的NK、$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘制图形。

[0536] 如图16所示,4-1BB x OX40双特异性蛋白FXX01047和FXX01055促进$CD8^+$ T、$CD4^+$ T和NK细胞的剂量依赖性扩增(灰色符号)。3个细胞亚群的EC_{50}值范围为13至41nM。该实验清楚地证明单独的单特异性构建体OXF01070或FOB01173不能促进增殖(空心符号)。重要的是,两种单特异性构建体的组合不足以诱导T细胞或NK细胞增殖(黑色菱形)。这些结果具有临床相关性,因为含有野生型Fc的4-1BB和OX40单特异性疗法具有明显受损的功能性。只有4-1BB x OX40抗体的协同双特异性形式才促进稳健增殖。

[0537] 实施例21:响应于体外抗4-1BBx抗OX40 ADAPTIR™双特异性蛋白处理的人T细胞增殖

[0538] 在初级PBMC测定中分析了另外的双特异性构建体的功能。方法类似于实施例20中使用的那些,有修改。另外将细胞进行PE/Cy7-αhCD25(Biolegend)染色。分析所有样品以计算已经增殖的NK、$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞的百分比并经由CD25+百分比计算激活状态。

[0539] 另外,使用基于多重的测定(Milliplex)评估IFN-γ、IL-2和TNF-α从1:3稀释于测定缓冲液中的72小时上清液的细胞因子分泌,之后在Magpix上进行分析。使用GraphPad Prism 7通过非线性回归确定EC_{50}。使用两个单独的健康供体PBMC测试构建体。

[0540] 这些数据证明,用4-1BB x OX40构建体处理的抗CD3刺激的PBMC可以以剂量依赖性方式稳健增加96小时培养过程中增殖$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞的百分比(图17)。另外,来自经过刺激的T细胞的细胞因子诱导NK细胞的增殖(图18A)和激活(图18B)。此外,当外源添加构建体时,在72小时取自培养物的上清液展现出IFN-γ、IL-2和TNF-α的明显剂量依赖性分泌(图19)。测试的4-1BB x OX40双特异性蛋白的体外功能没有差异。总之,这些结果证明将4-

1BB x OX40构建体添加到经过刺激的PBMC时,存在剂量依赖性的体外NK和T细胞增殖和细胞因子产生。由顶部构建体诱导的最大增殖水平在增殖细胞的最大百分比和ADAPTIR™诱导峰值增殖的浓度方面是相似的。

[0541] 实施例22.优化抗OX40 scFv的附加框架序列修饰的评价

[0542] 在分析实验数据并与结合结构域的表面特性建模组合后,构建并测试了几种变体。设计突变以模拟人种系框架的序列和结构。不久,亲本IGLV3-21*01氨基酸序列IPE(IMGT编号71-74)突变为IPA、VPN、VPS和IPK。双特异性分子FXX01110至01121(SEQ ID NO:89-100)代表OX40结构域的其它变体。

[0543] 实施例23.对抗OX40 scFv具有附加修饰的双特异性抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体的表征

[0544] 在使用上述方法进行瞬时转染和纯化后,评价含有改变计算的等电点(pI)的变化的其它构建体对表达水平、纯度和稳定性特征的影响。pI的变化是经由抗OX40 scFv的氨基酸变化生成的。使用Genedata BiologicsPlatform®中的算法计算等电点。理论pI值可因方法而异。这些值用于寻找一般趋势,因为pI(蛋白质净电荷的量度)可以影响蛋白质在不同条件下的溶解度和稳定性。基于从纯化的上清液体积中纯化蛋白质回收的质量计算表达水平(假设100%的蛋白被蛋白A捕获)。如下表13所示,没有观察到表达和对改变pI的氨基酸序列所做出的变化的特定趋势。在这个蛋白质集合中,FXX01111显示出最高的表达水平。在蛋白A亲和捕获步骤之后进行制备级SEC,该步骤去除高分子量聚集体(HMW)和一些低分子材料(LMW)(如果存在),以及同时将样品缓冲液交换为PBS。通过分析型SE-HPLC和SE-UPLC分析每种构建体的样品,以评价产物均质性。表13所示的所有构建体都具有高纯度水平,通过SE-HPLC或SE-UPLC检测到的HMW产物最少。使用SE-UPLC方法,具有更高的分辨率,对于这些蛋白质没有测量到显著的截短/低分子量物质峰面积。

[0545] 表13.具有不同计算等电点的双特异性抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体的表达水平和纯度

[0546]

名称	理论pI	滴度μg/mL	SE-HPLC	SE-UPLC	SE-UPLC	SE-UPLC
			% MP	% HMW	% MP	% LMW
FXX01066	7.42	69	98.3	1.89	98.1	未检测到
FXX01101	7.61	80	97.8	2.6	97.4	未检测到
FXX01102	7.79	93	97.8	2.29	97.7	未检测到
FXX01110	7.61	127	97.8	2.1	97.9	未检测到
FXX01111	7.61	153	99.0	1.0	99.0	未检测到
FXX01112	7.61	99	98.8	0.9	99.1	未检测到
FXX01113	7.79	71	97.4	3.3	96.7	未检测到
FXX01114	7.79	62	97.7	2.7	97.3	未检测到
FXX01115	7.79	97	95.6	4.2	95.8	未检测到
FXX01116	7.79	93	97.5	2.0	98.0	未检测到
FXX01117	7.93	87	96.0	4.8	95.2	未检测到

[0547]

FXX01118	7.93	89	96.4	3.9	96.1	未检测到
FXX01119	7.93	108	95.6	3.9	96.1	未检测到
FXX01120	7.93	136	97.5	2.2	97.8	未检测到
FXX01121	8.06	86	94.3	5.3	94.7	未检测到

[0548] 在纯化和测量纯度后,将每种蛋白质的样品储存在多种条件下,以评估它们仅在PBS中以1mg/mL配制时,在不同的储存条件下不存在任何附加赋形剂的情况下的聚集倾向。这包括在4℃和40℃下储存。另外,在冷冻后,然后从-20℃冰箱中解冻蛋白质,测试每种变体的聚集体的形成。计算产物峰面积的百分比变化并反映紧接在纯化后和在下表14中所示的处理后样品中存在的聚集蛋白质的增加。所有构建体处于4℃下一周后显示出最小的变化,在40℃的加速稳定性条件下储存的样品中检测到更大的变化。样品在从-20℃储存进行单次冻/融循环后显示出细微变化。这些值和理论pI似乎没有相关性。

[0549] 表14.具有不同计算等电点的双特异性抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体在4℃和40℃及-20℃冻/融下的储存稳定性的评价

[0550]

名称	理论 pI	第 7 天在 4°C 下%MP 的变化	第 7 天在 40°C 下%MP 的变化	在-20°C冻/融下 %MP 的变化
FXX01066	7.42	-0.5	-2.3	-1.5
FXX01101	7.61	-0.4	-2.2	-1.4
FXX01102	7.79	-0.7	-7.1	-1.8
FXX01110	7.61	-0.3	-4.1	-0.9
FXX01111	7.61	-0.2	-2.6	-1.1
FXX01112	7.61	-0.2	-2.1	-1.1
FXX01113	7.79	-1	-8.5	-1.5
FXX01114	7.79	-0.7	-4.5	-1.3
FXX01115	7.79	-0.1	-1.0	-1.1
FXX01116	7.79	-0.3	-1.6	-1.1
FXX01117	7.93	-1	-8.3	-1.5
FXX01118	7.93	-0.6	-9.9	-1.9
FXX01119	7.93	-0.2	-3.8	-1.5
FXX01120	7.93	-0.2	-2.7	-1.0
FXX01121	8.06	-2.1	-8.9	-1.9

[0551] 使用来自Unchained Labs的Uncle仪器测量这些构建体的Tm1(第一次解链转变的中点)和Tagg(基于动态光散射的聚集开始的温度)。表15中所示的所有构建体都具有超过60℃的Tm1和Tagg值,指示具有高热稳定性。与计算的蛋白质pI相关的热稳定性值似乎没有具体趋势。

[0552] 表15.具有不同计算等电点的双特异性抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体的Tm1和Tagg值

[0553]

名称	pI	Tm1(℃)	Tagg(℃)
FXX01066	7.42	66.8	64.1
FXX01101	7.61	64.3	62.1

FXX01102	7.79	64.6	61.6
FXX01110	7.61	66.5	62.1
FXX01111	7.61	67.5	63.7
FXX01112	7.61	67.5	64.0
FXX01113	7.79	67.0	63.5
FXX01114	7.79	65.5	62.1
FXX01115	7.79	66.1	63.6
FXX01116	7.79	66.8	64.1
FXX01117	7.93	67.1	63.1
FXX01118	7.93	65.5	61.5
FXX01119	7.93	65.6	62.5
FXX01120	7.93	65.7	63.4
FXX01121	8.06	65.7	62.7

[0554] 使用BIACORE 8K SPR系统,使用上述方法确定了这些构建体对人和食蟹猴4-1BB以及人和食蟹猴OX40 ECD的亲和力。通过将ADAPTIR™双特异性构建体捕获在芯片上并以多种浓度注入靶标的单价ECD来确定单价结合亲和力。OX40 scFv的亲和力不受为改变pI所进行的变化的可测量影响,因为所有值都保持在亚nM范围内(表16)。由于在这一构建体集合中抗4-1BB scFv不变,因此与人和食蟹猴4-1BB的结合不受影响。

[0555]

表 16. 具有不同计算等电点的 ADAPTIR™双特异性抗-4-1BB x 抗 OX40 ADAPTIR™构建体通过表面等离子体共振测定的亲和力值

TPP 名称	对人 4-1BB ECD 的亲和力			对人 OX40 ECD 的亲和力			对食蟹猴 41BB ECD 的亲和力			对食蟹猴OX40 ECD 的亲和力		
	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)
FXX01066	16	2.7E+05	4.3E-03	< 1	1.1E+06	2.7E-04	92	1.0E+05	9.2E-03	< 1	1.5E+06	1.9E-04
FXX01101	17	2.7E+05	4.6E-03	< 1	9.8E+05	2.9E-04	76	1.0E+05	7.7E-03	< 1	1.1E+06	2.7E-04
FXX01102	16	2.9E+05	4.7E-03	< 1	1.0E+06	2.5E-04	75	9.8E+04	7.4E-03	< 1	1.1E+06	2.3E-04
FXX01110	18	2.6E+05	4.8E-03	< 1	9.1E+05	3.6E-04	70	1.1E+05	7.7E-03	< 1	1.1E+06	2.9E-04
FXX01111	17	2.7E+05	4.5E-03	< 1	9.3E+05	3.8E-04	81	9.9E+04	8.0E-03	< 1	1.1E+06	2.9E-04
FXX01112	17	2.6E+05	4.5E-03	< 1	7.9E+05	5.7E-04	77	1.0E+05	8.0E-03	< 1	8.7E+05	3.1E-04
FXX01113	15	3.0E+05	4.6E-03	< 1	8.9E+05	3.1E-04	82	9.5E+04	7.8E-03	< 1	9.8E+05	2.8E-04
FXX01114	17	2.7E+05	4.5E-03	< 1	1.1E+06	2.6E-04	116	7.9E+04	9.1E-03	< 1	1.1E+06	2.8E-04
FXX01115	16	2.6E+05	4.1E-03	< 1	9.8E+05	3.0E-04	72	1.0E+05	7.4E-03	< 1	1.1E+06	2.1E-04
FXX01116	17	2.7E+05	4.6E-03	< 1	8.8E+05	4.4E-04	81	9.8E+04	7.9E-03	< 1	1.0E+06	2.7E-04
FXX01117	17	2.5E+05	4.2E-03	< 1	9.7E+05	3.0E-04	76	9.6E+04	7.2E-03	< 1	1.0E+06	2.0E-04
FXX01118	17	2.7E+05	4.6E-03	< 1	8.4E+05	3.1E-04	80	9.6E+04	7.7E-03	< 1	1.1E+06	2.4E-04
FXX01119	18	2.6E+05	4.6E-03	0.3	9.2E+05	3.1E-04	79	9.5E+04	7.5E-03	0.2	1.0E+06	2.3E-04
FXX01120	18	2.6E+05	4.6E-03	0.4	1.0E+06	3.9E-04	77	9.7E+04	7.5E-03	0.2	9.5E+05	2.3E-04
FXX01121	9	3.9E+05	3.6E-03	0.1	1.2E+06	1.3E-04	30	4.2E+05	1.3E-02	0.2	1.0E+06	1.8E-04

[0556] 实施例24:Fc受体与具有不同计算等电点的双特异性抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体的结合的表征

[0557] 在室温下,在Biacore 8K仪器上通过表面等离子体共振测量Fcγ受体与双特异性蛋白质的结合。具有经修饰的Fc区以减少与Fcγ受体结合的双特异性蛋白质直接固定在CM5传感器芯片的表面上达到4000RU的表面密度。具有野生型Fc的双特异性ADAPTIR™蛋白类似地固定到表面上作为阳性对照并用作比较物以评价由于并入Fc区氨基酸序列的变化而引起的结合减少。Fcγ受体(购自R&DSystems)在HBS-EP+缓冲液中稀释到100nM(FcγRI)或2μM(所有其它Fcγ受体),然后以30μL/min在制备的传感器芯片表面注入60秒。使用每次注入的缔合阶段的最大RU值比较经修饰的Fc结合程度与野生型值,并在下表17中报告。与测试的所有受体的结合有显著降低,与FcγRIIA和RIIB/C受体有一些明显的残留结合。正如预期的那样,不同的FXX双特异性抗体显示出相似的结合水平,因为它们全部共有相同的Fc序列。

[0558] 表17.具有经修饰的Fc序列的ADAPTIR™双特异性构建体与不同Fc受体的结合

[0559]

样品	Fc类型	固定水平(RU)	缔合期间的最大RU值						
			RI	RIIA R167	RIIA H167	RIIB/C	RIIIA	RIIIA V176F	RIIIB
FXX 01028	野生型	4756	1085	430	378	231	532	203	91
FXX 01066	PAA (del)	4063	0	92	14	21	5	3	3
FXX 01101	PAA (del)	4318	0	94	14	21	3	2	2
FXX 01102	PAA (del)	4135	1	88	13	19	2	2	1
FXX 01111	PAA (del)	3923	0	86	13	20	3	3	2
FXX 01115	PAA (del)	4179	1	89	12	19	0	1	0
FXX 01119	PAA (del)	4854	1	103	14	22	0	1	1

[0560] 实施例25:具有改变的等电点(pI)的抗4-1BB x抗OX40ADAPTIRTM构建体的细胞结合和功能活性的评价

[0561] 使用我们基于流式细胞术的标准染色程序完成了人和食蟹猴结合研究以证明我们优化的ADAPTIR™ scFv结合结构域与细胞充分结合。这些数据显示,在人(图20A和图20B)或食蟹猴(图20C和图20D)中构建体与克隆细胞系表达的4-1BB或OX40的结合存在最小变化。另外,当检查非特异性时,这些构建体不与亲本CHO-K1 SV结合(图21)。因此,在向抗OX40 scFv中添加这些pI变化的情况下,没有不利的结合改变。

[0562] 使用表达4-1BB或OX40的人和食蟹猴报告子系在报告子测定中运行所有筛选构建体以证明功能性。如图22所示,在这些报告子测定中,EC50或最大RLU几乎没有差异。另外,当与亲本CHO-K1 SV交联时,这些蛋白质在人4-1BB(图23A)或OX40(图23B)报告子测定中不诱导非特异性活性。因此,这些优化的ADAPTIR™构建体的功能性不随着pI突变的引入而改变。表18汇总了在人类结合和报告子测定中的EC50和最大结合/诱导。

[0563] 表18.具有不同计算等电点的抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体的人类细胞结合和报告子测定数据的汇总

[0564]

构建体详情	4-1BB 报告子测定		OX40 报告子测定		与人 41BB/Jurkat 的结合		与人 OX40/CHO 的结合	
名称	EC50 pM	最大诱导	EC50 pM	最大诱导	EC50 nM	最大 MFI	EC50 nM	最大 MFI
FXX01066	17	1365666	21	5863939	0.57	11601	0.57	11601
FXX01101	18	1435671	17	5889413	0.60	11898	0.60	11898
FXX01102	21	1397056	16	5784185	0.54	12115	0.54	12115
FXX01110	21	1379619	17	5904888	0.50	11774	0.50	11774
FXX01111	19	1429221	17	6092237	0.69	12442	0.69	12442
FXX01112	14	1449547	19	6167694	0.53	12390	0.53	12390
FXX01113	19	1367842	16	6099691	0.56	12177	0.56	12177
FXX01114	18	1433016	18	6077716	0.58	12314	0.58	12314
FXX01115	18	1357853	19	6288476	0.62	12119	0.62	12119
FXX01116	19	1394988	17	5951223	0.65	11894	0.65	11894

[0565]

FXX01117	20	1405760	18	6222166	0.65	12667	0.65	12667
FXX01118	18	1384094	16	6283088	0.58	12382	0.58	12382
FXX01119	11	1374727	12	6067294	0.61	12207	0.61	12207
FXX01120	15	1380059	12	6115030	0.53	12235	0.53	12235
FXX01121	16	1428053	16	6191687	0.42	11105	0.42	11105

[0566] 实施例26:响应于体外抗4-1BBx抗OX40ADAPTIR™双特异性蛋白处理的人T细胞增殖和细胞因子产生

[0567] 在初级PBMC测定中分析ADAPTIR™双特异性构建体的功能差异。与上述方法类似,将分离的PBMC用10ug/mL的αCD3,连同滴定的测试构建体一起处理96小时。96小时后,经由流式细胞术分析所有样品以计算已经增殖的NK、$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞的百分比。如图24所示,每种抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™构建体都能够以剂量依赖性方式稳健地增加培养中增殖的$CD8^+$和$CD4^+$ T细胞的数目。这些抗体的功能略有不同,但它们与其计算出的pI差异无关。有趣的是,NK细胞增殖和激活加强,如分别通过CTV稀释和CD25表达所测量的(图25)。此外,如图26所示,从用抗4-1BB x抗OX40双特异性蛋白处理的72小时培养物中收获的上清液均促进IFN-γ、IL-2和TNF-α的剂量依赖性分泌。计算的构建体pI的变化不会改变它们诱导细胞因子分泌的能力。总之,这些结果证明将抗4-1BB x抗OX40构建体添加到经过刺激的PBMC时,存在剂量依赖性的体外NK和T细胞增殖和细胞因子产生。

[0568] 实施例27:消除与Fc受体和补体的结合的Fc突变

[0569] 在ADAPTIR™双特异性分子中,有利的是对Fc区进行突变以消除与Fc受体和补体进行相互作用和通过与Fc受体和补体的相互作用进行信号传导的能力。下表19示出了与野生型Fc(WT)的序列相比,可以对ADAPTIR™双特异性构建体中包含的Fc区进行的不同突变(Null2、K322A Fc、TSC1004、TSC1005、TSC1006和TSC1007)。

[0570]

表 19. ADAPTIR™ 双特异性构建体的 Fc 突变

根据 EU/Kabat/IMGT 的 Fc 氨基酸位置	233/246/3	234/247/4	235/248/5	236/249/6	237/250/7	318/337/88	320/339/90	322/341/92
WT IgG1	**Glu**	**Leu**	**Leu**	**Gly**	**Gly**	**Glu**	**Lys**	**Lys**
Null2 Fc	**Glu**	***Ala***	***Ala***	**Gly**	***Ala***	***Ala***	***Ala***	***Ala***
EU-1		L234A	L235A		G237A	E318A	K320A	K322A
EU-3		Leu234Ala	Leu235Ala		Gly237Ala	Glu318Ala	Lys320Ala	Lys322Ala
Kabat-1		L247A	L248A		G250A	E337A	K339A	K341A
Kabat-3		Leu247Ala	Leu248Ala		Gly250Ala	Glu337Ala	Lys339Ala	Lys341Ala
IMGT-1		4	5		7	88	90	92
IMGT-3		4	5		7	88	90	92
K322A Fc	**Glu**	***Ala***	***Ala***	**Gly**	***Ala***	**Glu**	**Lys**	***Ala***
EU-1		L234A	L235A		G237A			K322A
EU-3		Leu234Ala	Leu235Ala		Gly237Ala			Lys322Ala
Kabat-1		L247A	L248A		G250A			K341A
Kabat-3		Leu247Ala	Leu248Ala		Gly250Ala			Lys341Ala
IMGT-1		4	5		7			92
IMGT-3		4	5		7			92
TSC 1004	***Pro***	***Val***	***Ala***	**Gly**	***Ala***	**Glu**	**Lys**	***Ala***
EU-1	E233P	L234V	L235A		G237A			K322A
EU-3	Glu233Pro	Leu234Val	Leu235Ala		Gly237Ala			Lys322Ala
Kabat-1	E246E	L247V	L248A		G250A			K341A
Kabat-3	Glu246Pro	Leu247Val	Leu248Ala		Gly250Ala			Lys341Ala
IMGT-1	3	4	5		7			92
IMGT-3	3	4	5		7			92

[0571]

根据EU/Kabat/IMGT的Fc氨基酸位置	233/246/3	234/247/4	235/248/5	236/249/6	237/250/7	318/337/88	320/339/90	322/341/92
TSC 1005	***Pro***	***Val***	***Ala***	***缺失***	***Ala***	**Glu**	**Lys**	***Ala***
EU-1	E233P	L234V	L235A		G237A			K322A
EU-3	Glu233Pro	Leu234Val	Leu235Ala	Gly	Gly237Ala			Lys322Ala
Kabat-1	E246E	L247V	L248A		G250A			K341A
Kabat-3	Glu246Pro	Leu247Val	Leu248Ala	Gly	Gly250Ala			Lys341Ala
IMGT-1	3	4	5	6	7			92
IMGT-3	3	4	5	6	7			92
TSC 1006	***Pro***	***Ala***	***Ala***	**Gly**	***Ala***	**Glu**	**Lys**	***Ala***
EU-1	E233P	L234A	L235A		G237A			K322A
EU-3	Glu233Pro	Leu234Ala	Leu235Ala		Gly237Ala			Lys322Ala
Kabat-1	E246E	L247A	L248A		G250A			K341A
Kabat-3	Glu246Pro	Leu247Ala	Leu248Ala		Gly250Ala			Lys341Ala
IMGT-1	3	**4**	5	6	**7**	88	90	92
IMGT-3	3	**4**	5	6	**7**	88	90	92
TSC 1007	***Pro***	***Ala***	***Ala***	***缺失***	***Ala***	**Glu**	**Lys**	***Ala***
EU-1	E233P	L234A	L235A		G237A			K322A
EU-3	Glu233Pro	Leu234Ala	Leu235Ala	Gly	Gly237Ala			Lys322Ala
Kabat-1	E246E	L247A	L248A		G250A			K341A
Kabat-3	Glu246Pro	Leu247Ala	Leu248Ala	Gly	Gly250Ala			Lys341Ala
IMGT-1	3	**4**	5	6	7			92
IMGT-3	3	**4**	5	6	7			92

[0572] 实施例28:Fc突变对与Fc受体和补体的结合的影响的SPR分析

[0573] 对可能整合到ADAPTIR™双特异性构建体中的Fc突变针对与常见Fc受体(人和食蟹

猴)和C1Q的结合进行分析,后者是补体激活系统的组分。在25℃下在Biacore T200系统上在HBS-EP+缓冲液中进行SPR实验。

[0574] 对于这些实验,CM5传感器芯片的所有四个流动室都用山羊F(ab′)$_2$抗人Fc(Jackson ImmunoResearch)固定达到~4000RU的响应水平。Fc变体和野生型Fc在HBS-EP+中稀释至100nM并以10μL/min的流速捕获在芯片表面持续120秒。Fcγ受体(人和食蟹猴,全部购自R&DSystems)和补体(C1Q,购自Quidel Corporation和Complement Technology,Inc)稀释于HBS-EP+中,然后作为分析物以30μL/min流动120秒,接着解离120秒。通过使10mM甘氨酸pH 1.7以30μL/min流动30秒,接着稳定60秒来实现再生。出于本底信号减法的目的,流动室1始终保留为空白(无捕获的蛋白质)。检查每种捕获的Fc变体的减去空白的传感图是否存在与任何Fcγ受体蛋白或补体的结合。人Fc受体IIA和RIIIA存在多态性,因此测试了这两个序列的结合。如下所示,所有突变集合都导致C1Q、RIIAH167变体、RIIB/C和RIIIB结合的的消除。一些突变变体显示出与RI、RIIA R167或RIIIAV176的残留结合。

[0575] 表20.人Fcγ受体和C1Q结合的结果汇总

[0576]

样品	结合强度(相对于野生型人 Fc)							
	RI	RIIA R167	RIIA H167	RIIB/C	RIIIA V176	RIIIA F176	RIIIB	C1Q
野生型 IgG1 Fc	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
TSC 421	BLOD	+	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD
TSC 1004	BLOD	+	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD
TSC 1005	+	BLOD	BLOD	BLOD	+	BLOD	BLOD	BLOD
TSC 1006	BLOD	+	BLOD	BLOD	+	BLOD	BLOD	BLOD
TSC 1007	BLOD	+	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD	BLOD

[0577] 还评价了这些Fc变体与来自食蟹猴的重组Fc受体胞外结构域的结合,以验证这些突变也消除了可用于评价ADAPTIR™蛋白治疗剂毒性的物种中的结合。如下表中的结果指示,所述突变集合消除与食蟹猴RIIB和食蟹猴RIII的结合。两个变体TSC1004和TSC1007显示出与食蟹猴RI受体的一定残留结合。

[0578] 表21.食蟹猴Fcγ受体结合的结果汇总

[0579]

样品	结合强度 (相对于野生型人 IgG1 Fc)		
	食蟹猴 RI	食蟹猴 RIIB	食蟹猴 RIII
野生型 Fc	+++	+++	+++
TSC 421	BLOD	BLOD	BLOD
TSC 1004	+	BLOD	BLOD
TSC 1005	BLOD	BLOD	BLOD
TSC 1006	+	BLOD	BLOD
TSC 1007	BLOD	BLOD	BLOD

[0580] 实施例29:评估Fc突变对热稳定性的影响的差示扫描量热法(DSC)

[0581] 使用差示扫描量热法(DSC)评估可用于构建ADAPTIR™双特异性抗体的不同Fc区的热稳定性。DSC测量以恒定速率加热时与分子热变性相关的热容量变化。仅含铰链、CH2和CH3结构域的Fc蛋白经由瞬时转染表达,然后经由蛋白A纯化和SEC进行纯化。没有附加结构域附接到蛋白质的N端或C端,因此可以清楚地鉴定各个结构域的解链温度。目的是鉴定Fc区中消除与不同Fc受体和补体的结合但保持野生型IgG1 Fc区的热稳定性的突变。

[0582] 使用MicroCal VP-毛细管DSC系统(Malvern Instrument)进行DSC。精确匹配的缓冲液PBS pH 7.4用作参考。将500μL的每种蛋白质样品的0.5mg/mL溶液与参考上样到仪器上,并以每分钟1摄氏度的速率从25℃加热到100℃。使用Origin 7平台软件MicroCal VP-毛细管DSC自动分析软件分析解链曲线。

[0583] 表22示出了与野生型IgG1序列相比,在希望消除Fc受体和补体结合的情况下双特异性构建体中可以使用的Fc结构域的热稳定性。测试的所有变体都具有与WT Fc区相当的Tm值。

[0584] 表22.与野生型IgG1 Fc相比不同Fc区的热稳定性

[0585]

ID	CH2 Tm(℃)	CH3 Tm(℃)
野生型IgG1 Fc	70	82
TSC 421	68	82
TSC 1004	71	83
TSC 1005	72	83
TSC 1006	71	83
TSC 1007	71	83

[0586] 实施例30:使用表达Fcγ受体的细胞系评价Fc突变的细胞结合数据

[0587] 为了确认不存在FcγR结合,在对FcγR转染子集合的结合测定中测试了Fc突变构建体。将用一系列FcγR受体稳定转染的CHO-K1SV细胞与表23中列出的每种转染子一起孵育。典型的实验在96孔板中每孔标记大约100,000个细胞,在100μl含0.2%BSA和2mM EDTA的PBS缓冲液中结合分子浓度的范围为1至1000 nM,在冰上30分钟,接着洗涤和与PE标记的最小跨物种反应性二抗即山羊抗人IgGFcγ、F(ab′)2(Jackson Laboratory)在冰上孵育30分钟至1小时。将来自结合分子的信号使用LSR-II™流式细胞仪(BD Biosciences)检测,并通过FlowJo流式细胞术分析软件进行分析。在排除双重峰后测定细胞上结合分子的平均荧光强度(MFI)。

[0588] 如表23中所列,野生型Fc构建体与FcγR转染子结合:正如预期的那样,在FcγR1细胞上观察到最紧密的结合。与其余Fcγ受体的结合未显示饱和,但可测量。几乎检测不到与FcγRIIB的结合。相反,当使用1003、1004、1005、1006或1007 Fc突变体时未检测到结合。

[0589] 表23:与人Fcγ受体表达细胞系结合的汇总

[0590]

样品	与以下的结合

[0591]

	RI	RIIA R131	RIIA H131	RIIB/C	RIIIA F158	RIIIA V158	RIIIB
野生型 Fc	+++	+	+	+	+	+	-
TSC1004	-	-	-	-	-	-	-
TSC1005	-	-	-	-	-	-	-
TSC1006	-	-	-	-	-	-	-
TSC1007	-	-	-	-	-	-	-

[0592] 实施例31:与新生儿Fc受体(FcRn)的结合的SPR实验

[0593] 新生儿Fc受体FcRn负责通过减少细胞溶酶体区室中的降解来延长免疫球蛋白和含Fc的蛋白的血清半衰期。为了使FcRn正确地与免疫球蛋白结合,它必须与另一种蛋白质即β-2-巨球蛋白复合。为简单起见,该复合物在文件的其余部分将仅称为FcRn。IgG和其它血清蛋白通过胞饮作用不断地被细胞内化。它们从内体转运到溶酶体进行降解。然而,血清白蛋白和IgG在囊泡中存在的酸性条件下与FcRn结合并避开溶酶体。回到细胞表面后,IgG在中性pH下无法与FcRn结合并且被释放回循环中。这种循环导致IgG的血清半衰期>7天,但可受其它血清清除机制(靶标介导的处置、降解、聚集等)的影响。

[0594] 对于含有Fc区的抗体样蛋白治疗剂,至关重要的是它们能够在酸性条件下与FcRn结合。评价仅由具有不同突变的Fc区(无scFv附接)组成的蛋白质构建体与FcRn的结合,以在pH 6.0下使用SPR验证突变不影响酸性条件下的FcRn结合。

[0595] 经由用含有FcRn和β-2-巨球蛋白基因两者的双顺反子载体瞬时转染HEK-293细胞来生成重组FcRn/b2M蛋白。使用IMAC色谱法纯化复合物,随后在通过分析SEC验证IMAC洗脱液的纯度后将其缓冲液更换为IMAC洗脱缓冲液。在10mM乙酸钠(pH 4.5)中10μg/ml的hFcRn/b2M通过直接胺偶联化学法固定在CM5芯片上,达到~600RU的水平。参考流动室保留为空白。

[0596] 将包含运行缓冲液作为空白的不同浓度的Fc变体蛋白(5-80nM,在pH 6.0运行缓冲液中稀释2倍)以随机化顺序以30μL/min注入180秒,接着是120秒的解离期。

[0597] 通过含有0.05%吐温20(Tween-20)的杜尔贝科PBS的两次注入并以30μL/min的流速调节至pH 7.5持续30秒,接着进行运行缓冲液稳定化1分钟,实现最佳再生。

[0598] 通过双减法分析从动力学SPR测量获得的传感图。从具有固定配体的流动室获得的分析物结合响应中减去来自参考流动室的信号。从分析物结合响应中减去缓冲液参考,并用Biacore T200评价软件(2.0,GE)分析最终的双参考数据,从而全局拟合数据以得出动力学参数。如Weirong Wang等人,Drug Metab Dispos.:39(9):1469-77(2011)中所述,所有传感图均使用二态反应模型进行拟合。

[0599] 如下表24所示,含有不同Fc突变集合的ADAPTIR™双特异性抗体的KD值全部在与文献中对于含有野生型IgG1 Fc的单克隆抗体报道的范围一致的范围内。

[0600] 表24:含有不同Fc突变的ADAPTIR™双特异性抗体的解离常数(KD)

[0601]

Fc变体	KD(nM)
Null2	33
K322A	22
TSC1004	20

TSC1005	20
TSC1006	19
TSC1007	19

[0602] 实施例32.结合结构域向其它蛋白质形式的并入,生物物理、稳定性、

[0603] 结合和活性的表征

[0604] 除了利用ADAPTIR™/scFv-Fc-scFv形式的抗OX40和抗41BB结合结构域外,它们也可以并入其它蛋白质结构中,这些蛋白质结构能够单独或同时与OX40和4-1BB结合并且可以经由两种受体引起信号传导。这些其它形式包括但不限于Spiess等人,Mol.Immun.67:95-106(2015)描述的那些。这还包括诸如RUBY™、Azymetric™和TriTAC™双特异性平台的形式。生成本文公开的抗OX40和抗4-1BB结合结构域的替代组合物可以通过使用分子生物学技术扩增编码可变重链和/或可变轻结构域或抗4-1BB和抗OX40结合结构域的CDR区的基因序列来进行。然后可以将这些基因片段剪接到适于蛋白质表达的DNA质粒中的预期双特异性形式的适当框架中。在表达之后,可以采用纯化技术来分离双特异性蛋白。这些技术可以包括亲和纯化步骤,诸如蛋白A、蛋白L、蛋白G、阴离子交换、阳离子交换或疏水相互作用色谱法。蛋白质纯化后,可以通过生物物理技术(诸如前面描述的那些技术,包括差示扫描荧光法或差示扫描量热法)来检查分子。还可以通过在来自不同物种的血清、不同盐浓度、机械力中孵育来评估这些替代蛋白质结构的溶解度和聚集抗性。可以评估替代蛋白质形式与表达一种或两种靶标的细胞的结合。另外,可以通过测量表达OX40和/或4-1BB的细胞的刺激来评价替代蛋白质形式的生物活性。除了其它输出之外,这些细胞群的刺激或激活可以通过确定干扰素γ或其它细胞因子浓度的增加、测量指示激活的其它细胞表面标志物(诸如CD25或CD69)的表达来测量。在体外分析之后,这些形式也可以开发为用于治疗人类疾病诸如癌症的治疗剂。

[0605] 实施例33:T细胞中响应于体外抗4-1BBx抗OX40 ADAPTIR™双特异性蛋白处理的颗粒酶B的表达

[0606] T细胞和NK细胞通过在淋巴细胞:靶细胞间期分泌颗粒酶和穿孔素直接溶解肿瘤细胞。穿孔素和颗粒酶通过诱导靶细胞的细胞死亡来介导CD8 T和NK细胞的细胞毒性响应(Martinze-Lostao等人,Clin Cancer Re;21(22)2015年11月15日)。颗粒酶B的表达通常是在刺激CD8 T细胞和NK细胞后获得的,因为它们分化为效应细胞毒性细胞。因此,颗粒酶B的表达是CD8 T细胞和NK细胞的细胞毒性潜力的量度。除了IFN-γ的分泌之外,已证实通过4-1BB受体刺激T细胞和NK细胞会加强颗粒酶B的表达。因此,使用来自单个健康供体的血细胞确定了抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™双特异性(scFv-Fc-scFv)蛋白FXX01102加强颗粒酶B表达的能力。

[0607] 使用标准密度梯度分离方法从正常供体中分离外周血单核细胞(PBMC)。将PBMC用抗CD3激活,以诱导4-1BB和OX40的表达。这是通过在α-CD3抗体的存在下将分离的PBMC与连续稀释浓度的双特异性多肽一起孵育来完成的。将120,000个PBMC与10倍连续稀释的测试分子一起在96孔板中补充有每孔10%FBS和5ng/ml的α-CD3的完全RPMI 1640培养基中以200ml/孔的最终体积孵育。将板在加湿孵育箱中在37℃、5%CO_2下孵育72小时。收获细胞,用APC/Cy7-αhCD5、BV605-αhCD56、BV650αhCD8和BV510-α-hCD4(Biolegend)进行荧光标记并在4℃下孵育30分钟。将细胞洗涤两次,并且固定并透化用于细胞内染色(InVitrogen)。

透化后,用APC-α-颗粒酶B抗体标记细胞并洗涤。将样品重悬并在BD FACSymphony™流式细胞仪上采集。使用FlowJo软件分析所有样品以计算表达颗粒酶B的NK、CD8+和CD4+ T细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘制图形。

[0608] 如图28A和图28B所示,单独的抗CD3刺激(以0nM显示)可以在一小部分CD8 T细胞中诱导颗粒酶B表达,并且通常在一小部分CD4 T细胞中诱导颗粒酶B表达。添加4-1BB x OX40双特异性蛋白FXX01102(SEQ ID NO:81)增进CD8+ T细胞中颗粒酶B的表达。此外,FXX01102(SEQ ID NO:81)还增进CD4+ T细胞中颗粒酶B的表达。结果在两个单独的供体样品中是一致的。对第三个供体进行该实验,其中包括对NK细胞的分析:除了CD4和CD8 T细胞外,4-1BB x OX40双特异性蛋白FXX01102(SEQ ID NO:81)还增进NK细胞群上的颗粒酶B表达(图29)。

[0609] 这些结果与4-1BB在刺激参与CD8 T细胞和NK细胞的细胞毒性功能的分子表达方面描述的功能一致。另外,这些结果证明通过双特异性分子共同靶向4-1BB和OX40可以加强CD4 T细胞的细胞毒性潜力。

[0610] 实施例34:响应于抗4-1BBx抗OX40 ADAPTIR™双特异性蛋白处理加强的体外肿瘤细胞溶解

[0611] 由于抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™双特异性蛋白加强颗粒酶B的表达和INF-γ的分泌,因此预计会加强T细胞的细胞毒性功能。一种引发抗肿瘤响应的方法是将外周血单核细胞(PBMC)和肿瘤细胞与抗CD3 x抗肿瘤相关抗原(TAA)双特异性分子(CD3 x TAA接合剂)一起共同孵育。CD3 x TAA接合剂是T细胞的多克隆刺激物,为T细胞提供信号1并引起4-1BB和OX40的上调(信号2)。

[0612] 将PBMC使用标准密度梯度分离方法从人血中分离出,并用荧光Cell Trace进行标记。将120,000个PBMC在CD3 x TAA接合剂(0.5或2pM)的存在下与30,000个TAA+靶细胞共同培养。将八倍浓度的抗4-1BB x抗OX40 ADAPTIR™双特异性蛋白FXX01102(SEQ ID NO:81)(范围从5μM到1.2pM)添加到96孔板中补充有10%FBS的完全RPMI 1640培养基中的细胞培养物中,最终体积为200μl/孔。将板在加湿孵育箱中在37℃、5%CO_2下孵育72小时。收获细胞,用针对CD5、CD4、CD8、NK细胞、肿瘤细胞的抗体和活/死区别染料(7AAD)在4℃下荧光标记30分钟。洗涤细胞并重悬,以在BDFACSymphony™流式细胞仪上采集。分别基于Cell Trace和肿瘤细胞标志物区分免疫细胞和肿瘤细胞。使用FlowJo软件分析所有样品以计算活的或死的肿瘤细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘制图形。

[0613] 如图30所示,当使用CD3 x TAA接合剂激活时,PBMC可以以剂量依赖性方式杀伤TAA+靶细胞。这组数据证明,通过双特异性分子共同靶向4-1BB和OX40可以加强来自PBMC的淋巴细胞的细胞毒性能力(Qui HZ等人,J.Immunol.187:3555-64(2011))。

[0614] 实施例35:响应于抗4-1BBx抗OX40 ADAPTIR™双特异性蛋白处理加强的体内肿瘤细胞溶解

[0615] 来自中国Biocytogen的雌性B-hOX40/h4-1BB小鼠(C57BL/6-Tnf rsf4$^{tm1(TNFRSF4)}$ CD137$^{tm1(CD137)}$/Bcgen)在研究开始前已经适应两周。每天检查动物的总体健康状况。研究动物的处理符合《实验动物护理和使用指南》中指定的条件,且研究方案得到机构动物护理和使用委员会(IACUC)的批准。

[0616] 将小鼠膀胱癌细胞系MB49(Millipore)解冻并在培养中扩增。B-hOX40/h4-1BB小

鼠在第0天通过在小鼠右胁腹皮下注射100μL中5x10^{5}个MB49鼠膀胱癌细胞进行攻击。

[0617] 从肿瘤攻击后第6天开始,将处理组通过分级随机分配针对肿瘤负荷进行归一化并接受媒介物(PBS)或FXX01102(SEQ ID NO:81)以0.3μg/只小鼠至30μg/只小鼠的剂量(n=8只/组)或乌瑞芦单抗类似物以20μg/只小鼠(n=4)进行处理。每三天腹膜内施用一次处理,直到第24天。对肿瘤生长进行观察并用卡尺测量,三次/周。使用下式计算肿瘤体积:体积=1/2[长度X(宽度)2]。实验终点为肿瘤体积≥1500cm^3、受伤或影响小鼠健康。

[0618] 为了评价处理对循环的外周T细胞数目的影响,小鼠在处理14天后放血。将血样收集到Sarstedt Microvette K3E管(#20-1278-100)中。添加500μl的1X BD Pharm Lyse™溶解溶液,并将内容物转移到15mL离心管中。10分钟后,添加9.5mL PBS并离心。将所得细胞沉淀重悬于200μL PBE(DPBS+0.5%BSA+2mM EDT A)中并转移到96孔板中。通过离心沉淀细胞并倾析。将细胞沉淀重悬于200μL1 X BD Pharm Lyse™溶解溶液中并在室温下孵育5分钟。将细胞洗涤一次并用LIVE/DEAD™可固定的Aqua死细胞染色剂(Invitrogen)染色。洗涤细胞一次并通过将细胞与100μg/ml抗CD16/CD32克隆2.4G2(内部)孵育来阻断与细胞的非特异性结合。细胞用PE@CD62L(eBioscience)、PE-cy7@CD25(Biolegend)、BV421@CD3(Biolegend)、BV605@CD8a(Biolegend)、APC@CD335(Biolegend)、AF700@CD44(Biolegend)和APC-eF780@CD4(eBioscience)进行表面染色。将细胞洗涤两次,并且固定和针对细胞内染色Foxp3/转录因子染色缓冲液(eBioscience)进行透化。透化后,用AF488@Ki-67标记细胞并洗涤。将样品重悬并在BD FAC LSRII流式细胞仪上采集。使用FlowJo软件分析所有样品以计算表达Ki67的NK、CD8+和CD4+T细胞的百分比。使用GraphPad Prism 7.0绘制图形。

[0619] 使用SAS/JMP软件(SAS Institute)进行统计分析。使用拟合模型标准最小二乘法拟合重复测量ANOVA模型,以评价体内研究的处理、天数和按天数计的处理相互作用对肿瘤体积的总体影响。使用LSMeans平台通过Tukey多重比较检验来评价皮下异种移植模型的处理组之间肿瘤大小的显著差异,并根据需要使用针对每个按天数计的处理的组合的LSMeans Tukey多重比较检验来评价其它的时间和处理组合。采用Kaplan-Meier存活分析和对数秩(Mantel-Cox)检验确定处理小鼠组之间肿瘤进展时间(定义为肿瘤体积≥1500cm^{3}的中位时间)的显著差异,以比较肿瘤进展曲线。

[0620] 用FXX01102以30μg/小鼠的剂量处理引起B-hOX40/h4-1BB小鼠中MB49肿瘤生长在统计学上显著降低(参见图31、表25)。肿瘤减小的水平与用乌瑞芦单抗类似物所见的水平相似。

[0621] 表25:到第26天平均肿瘤体积的统计学比较

[0622]

用 Tukey-Kramer HSD 方法进行 JMP 单因素 ANOVA 分析	
处理	**p 值**
PBS 对照对比 FXX01102 30 μg	0.0232
PBS 对照对比 FXX01102 3 μg	0.9965
PBS 对照对比 FXX01102 0.3 μg	0.9662
PBS 对照对比乌瑞芦单抗类似物 20 μg	0.2450
FXX01102 30 μg 对比 FXX01102 3 μg	0.0096
FXX01102 30 μg 对比 FXX01102 0.3 μg	0.0045
FXX01102 3 μg 对比 FXX01102 0.3 μg g	0.9983
FXX01102 30 μg 对比乌瑞芦单抗类似物 20 μg	0.9837
FXX01102 3 μg 对比乌瑞芦单抗类似物 20 μg	0.1452

[0623]

FXX01102 0.3 μg 对比乌瑞芦单抗类似物 20 μg	0.0895

[0624] 以30μg/小鼠的FXX01102进行处理引起处理的8只小鼠中有2只完全肿瘤排斥和1只短暂性肿瘤排斥(图32)。除了对肿瘤生长的影响外,用FXX01102以30μg/小鼠的剂量进行处理与媒介物对照组相比,产生显著延长的存活期(图33、表26)。

[0625] 表26:到第34天的存活统计分析

[0626]

组	**中位存活时间(天)**	**相对于 PBS 对照的 P 值**	
		对数秩	**Wilcoxon**
PBS	24.5		
FXX01102 30 μg	不明确	<0.0001	0.0003
FXX01102 3 μg	23	0.2851	0.4812
FXX01102 0.3 μg	20	0.9120	0.598

[0627] 核蛋白Ki-67在增殖细胞中强烈表达并且可用作增殖细胞的流式细胞标志物。在CD3阳性、CD4阳性和CD8阳性T细胞以及CD335阳性NK细胞中30μg/小鼠的FXX01102处理14天后增殖性Ki67阳性T细胞的频率增加(图34)。

[0628] ***

[0629] 本发明在范围上不受本文所述的具体实施方案的限制。实际上,除了描述的那些以外对本发明的各种修改对于本领域的技术人员从前面的描述和附图将变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求范围之内。

[0630] 本文引用的所有参考文献(例如,出版物或专利或专利申请)通过引用整体并入本文用于所有目的,其程度如同明确且单独地指示每个单独的参考文献(例如,出版物或专利或专利申请)通过引用整体并入用于所有目的。

[0631] 其它实施方案在以下权利要求范围内。

[0632] 序列

[0633] SEQ ID NO:1

[0634] LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNA
ECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVL
VNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKR
GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0635] SEQ ID NO:2

[0636] LQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTRKECSSTSNA ECDCISGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVL VNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSATPPAPAREPGHSPQIIFFLALTSTVVLFLLFFLVLRFSVVKR SRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0637] SEQ ID NO:3

[0638] LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTW CNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLA GKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVA AILGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI

[0639] SEQ ID NO:4

[0640] KLHCVGDTYPSNDRCCQECRPGNGMVSRCNRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSAKPCKACT WCNLRSGSERKQPCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCT LAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPPTQPQETQGPPARPTTVQPTEAWPRTSQRPSTRPVEVPRGPA VAAILGLGLALGLLGPLAMLLALLLLRRDQRLPPDAPKAPGGGSFRTPIQEEQADAHSALAKI

[0641] SEQ ID NO:42

[0642] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKF KSRATLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLIYYT SRLHSGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKR

[0643] SEQ ID NO:43

[0644] SSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPSEVQLVQS GAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSRATLT VDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLHSGI PDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKR

[0645] SEQ ID NO:44:

[0646] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSTTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG

[0647] GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLI YYTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKR

[0648] SEQ ID NO:45

[0649] SSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPSEVQLVQS GAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSTTNYAQKFQGRVT MTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLH SGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKR

[0650] SEQ ID NO:46

[0651] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPS GIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLR

[0652] SEQ ID NO:47

[0653] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0654] SEQ ID NO:48

[0655] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSG
SGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVK
GRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTH
TCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSPSQVQLVESGGGVVQPGR
SLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTL
YLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPP
SVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTI
SRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLR

[0656] SEQ ID NO:49

[0657] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSG
SGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVK
GRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTH
TCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSPSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF

[0658] TLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAE
DTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSYVLTQPPSVSVAPGQTA
RITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEAD
YYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLR

[0659] SEQ ID NO:50

[0660] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSG
SGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVK
GRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTH
TCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQT
ARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEA
DYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRS
LRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0661] SEQ ID NO:51

[0662] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSIDSNLAWFQQKPGQPPKLLIYRASNLASGVPDRFSGSG
SGTDFTLTISSLEAEDVATYYCLGGVGAVSYRTSFGGGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGSDINDYPITWVRQAPGQGLEWIGFINSGGSTWYASWVK
GRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGYSTYYRDFNIWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTH
TCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIG
SKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDS
SSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF
TLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAE
DTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0663] SEQ ID NO:52

[0664] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0665] SEQ ID NO:53

[0666] SSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARI
TCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADY
YCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLR
LSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0667] SEQ ID NO:54

[0668] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0669] SEQ ID NO:55

[0670] SSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARI
TCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADY
YCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLR
LSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0671] SEQ ID NO:56

[0672] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0673] SEQ ID NO:57

[0674] SSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARI
TCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADY
YCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLR
LSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ
MDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0675] SEQ ID NO:58

[0676] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ
KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI
YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIK

[0677] SEQ ID NO:59

[0678] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0679] SEQ ID NO:60

[0680] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ

[0681] VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0682] SEQ ID NO:61

[0683] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0684] SEQ ID NO:62

[0685] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0686] SEQ ID NO:63

[0687] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ
LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQ
GRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTV

[0688] SEQ ID NO:64

[0689] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTV

[0690] SEQ ID NO:65

[0691] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0692] SEQ ID NO:66

[0693] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0694] SEQ ID NO:67

[0695] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0696] SEQ ID NO:68

[0697] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0698] SEQ ID NO:69

[0699] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0700] SEQ ID NO:70

[0701] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0702] SEQ ID NO:71

[0703] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0704] SEQ ID NO:72

[0705] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0706] SEQ ID NO:73

[0707] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0708] SEQ ID NO:74

[0709] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0710] SEQ ID NO:75

[0711] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0712] SEQ ID NO:76

[0713] SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGST
SGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYAD
SVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0714] SEQ ID NO:77

[0715] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCEASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKF
KSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSSGGGGSG
GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYT
SRLHSGVPSRFSGGGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPYTFGGGTKLEIKR

[0716] SEQ ID NO:78

[0717] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0718] SEQ ID NO:79

[0719] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0720] SEQ ID NO:80

[0721] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

[0722] PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0723] SEQ ID NO:81

[0724] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0725] SEQ ID NO:82

[0726] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ
LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQ
GRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVEPKSSDKTH
TCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKS
VNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSD
HVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLS
YYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0727] SEQ ID NO:83

[0728] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ
LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQ
GRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVEPKSSDKTH
TCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKS
VNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSD
HVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLS
YYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0729] SEQ ID NO:84

[0730] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ
LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQ
GRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVEPKSSDKTH
TCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKS
VNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSD
HVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLS
YYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTA
VYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0731] SEQ ID NO:85

[0732] EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQ
LVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQ
GRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVEPKSSDKTH
TCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKS
VNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSD
HVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLS
YYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAEDTA
VYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0733] SEQ ID NO:86

[0734] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSTTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLI YYTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDKT HTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSK SVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSS DHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTL SYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0735] SEQ ID NO:87

[0736] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVEPKSSDKTHTCPPCP APPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF

[0737] SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM NWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSTTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA SFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERA TLSCRASQDISNYLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAV YFCQQGYTLPYTFGQGTKVEIKR

[0738] SEQ ID NO:88

[0739] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVEPKSSDKTHTCPPCP APPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM NWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC ASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGER ATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA VYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKR

[0740] SEQ ID NO:89

[0741] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0742] SEQ ID NO:90

[0743] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDS SSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0744] SEQ ID NO:91

[0745] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0746] SEQ ID NO:92

[0747] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0748] SEQ ID NO:93

[0749] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0750] SEQ ID NO:94

[0751] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS

[0752] KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDS SSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAE DTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0753] SEQ ID NO:95

[0754] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0755] SEQ ID NO:96

[0756] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0757] SEQ ID NO:97

[0758] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGS KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPARFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0759] SEQ ID NO:98

[0760] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ
KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI
YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK
THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGS
KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPNRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDS
SSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF
TLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAE
DTAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0761] SEQ ID NO:99

[0762] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ
KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI
YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK
THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGS
KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGVPSRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS
SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT
LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED
TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0763] SEQ ID NO:100

[0764] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQ
KFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCASFSDGYYAYAMDYWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQQKPGQAPRLLI
YYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLPYTFGQGTKVEIKEPKSSDK
THTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGS
KSVNWFQQKPGQAPVLVVYDDSGRPSGIPKRFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSS
SDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT
LSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAAISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNRLYLQMNSLRAED
TAVYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0765] SEQ ID NO:101

[0766] SSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSPSQVQLQQPGAELVKPGASVK
LSCEASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLS
SLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT
QTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGGGSGTD
YSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPYTFGGGTKLEIKR

[0767] SEQ ID NO:102

[0768] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS
GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ
VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSSEPKSSDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0769] SEQ ID NO:103(人CD137 ECD-AVI-FLAG-HIS)

[0770] LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCT PGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTK ERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQSSSLNDIFEAQKIEWHEDYKDDDDKDYKDDD DKDYKDDDDKHHHHHHHHHH

[0771] SEQ ID NO:104(人CD137 ECD-mFc)

[0772] LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCT PGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTK ERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQSSSEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK

[0773] sEQ ID NO:105(食蟹猴CD137 ECD-avi-flag-his)

[0774] LQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTRKECSSTSNAECDCI SGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTK ERDVVCGPSPADLSPGASSATPPAPAREPGHSPQSSSLNDIFEAQKIEWHEDYKDDDDKDYKDDD DKDYKDDDDKHHHHHHHHHH

[0775] sEQ ID NO:106(食蟹猴CD137 ECD-mFc)

[0776] LQDLCSNCPAGTFCDNNRSQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFKTRKECSSTSNAECDCI SGYHCLGAECSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTK ERDVVCGPSPADLSPGASSATPPAPAREPGHSPQSSSEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMP EDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK

[0777] SEQ ID NO:107(人OX40 ECD-avi-flag-his)

[0778] LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRS GSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHT LQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRATGLNDI FEAQKIEWHEDYKDDDDKDYKDDDDKDYKDDDDKHHHHHH

[0779] SEQ ID NO:108(食蟹猴OX40 ECD-avi-flag-his)

[0780] KLHCVGDTYPSNDRCCQECRPGNGMVSRCNRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSAKPCKACTWCNL RSGSERKQPCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGK HTLQPASNSSDAICEDRDPPPTQPQETQGPPARPTTVQPTEAWPRTSQRPSTRPVEVPRGPATGLN DIFEAQKIEWHEDYKDDDDKDYKDDDDKDYKDDDDKHHHHHH

[0781] SEQ ID NO:109(接头)

[0782] AGGGGSGGGGSGGGGSPS

[0783] SEQ ID NO:110(接头)

[0784] AGGGGSPS

[0785] SEQ ID NO:111(K332A)

[0786] EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0787] SEQ ID NO:112(PVAG TSC01004)

[0788] EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0789] SEQ ID NO:113(PVAdel TSC01005)

[0790] EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0791] SEQ ID NO:114(PAAG TSC01006)

[0792] EPKSSDKTHTCPPCPAPPAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0793] SEQ ID NO:115(PAAdel TSC01007)

[0794] EPKSSDKTHTCPPCPAPPAAAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCAVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

[0795] SEQ ID NO:143

[0796] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCEASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKF KSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSS

[0797] SEQ ID NO:144

[0798] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKF KSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYT SRLHSGVPSRFSGGGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPYTFGGGTKLEIKSSSEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSPSSYVLTQPPSVSVAPGQT ARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTSGNTATLTISRVEAGDEA DYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRS LRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0799] SEQ ID NO:145

[0800] QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKF KSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCASFSDGYYAYAMDYWVQGTSVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYT SRLHSGVPSRFSGGGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPYTFGGGTKLEIKSSS

[0801] SEQ ID NO:146

[0802] SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWFQQKPGQAPALVVYDDSGRPSGIPERFSGSTS GNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSYYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISHDGSDKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMDSLRAEDTALYYCSNDQFDPWGQGTLVTVSSR

[0803] SEQ ID NO:147(FXX01066抗4-1BB SCFVx抗Ox40 SCFVADAPTIR核苷酸序列)

[0804]

GAGGTGCAACTGGTGCAATCAGGAGCTGAGGTGAAAAAACCGGGTGCCAGTGTTAAAGTTA
GCTGTAAGGCATCCGGGTACACGTTTACATCTTACTGGATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCA
GGCCAAGGGTTGGAATGGATGGGAAATATTTATCCGTCCGGAGGTAGCACCAATTACGCTCA
AAAATTTCAGGGAAGGGTGACAATGACGGTGGACACTAGCACCAGTACTGTGTACATGGAG
TTGTCAAGTCTTCGCTCCGAAGATACTGCCGTGTATTACTGTGCTTCATTTAGTGATGGGTAT
TATGCGTACGCTATGGATTATTGGGGTCAGGGGACCTTGGTGACGGTGTCCAGTGGTGGTGG
AGGTAGTGGTGGAGGCGGATCTGGCGGCGGCGGTTCAGGAGGTGGTGGATCCGAGATAGTG
ATGACTCAATCTCCGGCTACTTTGTCTCTCAGTCCAGGGGAGCGAGCCACTCTGAGCTGCAG
GGCAAGTCAGTCCGTCTCCAGCTATCTTAATTGGTACCAACAGAAGCCGGGACAGGCTCCAC
GATTGTTGATCTACTACGCTAGTCGCAGGCACACAGGCATACCTGCTCGCTTTTCTGGAAGC
GGGTCAGGAACAGACTTCACTTTGACAATCTCATCACTTCAGCCGGAGGACTTTGCTGTGTA
TTACTGCCAACAAGGCTACAACCTCCCCTATACGTTTGGGCAGGGCACAAAAGTAGAGATTA
AGGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTCCAGCCGCT
GCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAA
TACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC

[0805]

CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGCGGCGGGGGATCCCCGTCATCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG
TCGGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAA
GTGTGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTACTGGTCGTCTATGATGATAGC
GGCCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGT
AGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGGAGGCGGTTC
AGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGCGGCGGATCTCAGGTGCAACTGGTG
GAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCCTCAGTTACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT
GGGTGGCAGCTATATCACATGATGGAAGTGATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG
CTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTTCGAATGACCAGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGAACC
CTGGTCACCGTCTCCTCGCGC

[0806] SEQ ID NO:148(FXX01102抗4-1BB SCFV x抗OX40 SCFV ADAPTIR核苷酸序列)

GAGGTGCAACTGGTGCAATCAGGAGCTGAGGTGAAAAAACCGGGTGCCAGTGTTAAAGTTA
GCTGTAAGGCATCCGGGTACACGTTTACATCTTACTGGATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCA
GGCCAAGGGTTGGAATGGATGGGAAATATTTATCCGTCCGGAGGTAGCACCAATTACGCTCA
AAAATTTCAGGGAAGGGTGACAATGACGGTGGACACTAGCACCAGTACTGTGTACATGGAG
TTGTCAAGTCTTCGCTCCGAAGATACTGCCGTGTATTACTGTGCTTCATTTAGTGATGGGTAT
TATGCGTACGCTATGGATTATTGGGGTCAGGGGACCTTGGTGACGGTGTCCAGTGGTGGTGG
AGGTAGTGGTGGAGGCGGATCTGGCGGCGGCGGTTCAGGAGGTGGTGGATCCGAGATAGTG
ATGACTCAATCTCCGGCTACTTTGTCTCTCAGTCCAGGGGAGCGAGCCACTCTGAGCTGCAG
GGCAAGTCAGTCCGTCTCCAGCTATCTTAATTGGTACCAACAGAAGCCGGGACAGGCTCCAC
GATTGTTGATCTACTACGCTAGTCGCAGGCACACAGGCATACCTGCTCGCTTTTCTGGAAGC
GGGTCAGGAACAGACTTCACTTTGACAATCTCATCACTTCAGCCGGAGGACTTTGCTGTGTA
TTACTGCCAACAAGGCTACAACCTCCCCTATACGTTTGGGCAGGGCACAAAAGTAGAGATTA
AGGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTCCAGCCGCT
GCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
[0807] ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAA
TACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGCGGCGGGGGATCCCCGTCATCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG
TCGGTGGCCCCAGGAAAAACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAA
GTGTGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTACTGGTCGTCTATGATGATAGC
GGCCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGT
AGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGGAGGCGGTTC
AGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGCGGCGGATCTCAGGTGCAACTGGTG
GAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG

ATTCACCCTCAGTTACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT
GGGTGGCAGCTATATCACATGATGGAAGTGATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
[0808] ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAGACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG
CTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTTCGAATGACCAGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGAACC
CTGGTCACCGTCTCCTCGCGC

[0809] SEQ ID NO:149(FXX01111抗4-1BB scFV x抗OX40 scFVADAPTIR核苷酸序列)

[0810]

GAGGTGCAACTGGTGCAATCAGGAGCTGAGGTGAAAAAACCGGGTGCCAGTGTTAAAGTTA
GCTGTAAGGCATCCGGGTACACGTTTACATCTTACTGGATGAATTGGGTCCGACAGGCCCCA
GGCCAAGGGTTGGAATGGATGGGAAATATTTATCCGTCCGGAGGTAGCACCAATTACGCTCA
AAAATTTCAGGGAAGGGTGACAATGACGGTGGACACTAGCACCAGTACTGTGTACATGGAG
TTGTCAAGTCTTCGCTCCGAAGATACTGCCGTGTATTACTGTGCTTCATTTAGTGATGGGTAT
TATGCGTACGCTATGGATTATTGGGGTCAGGGGACCTTGGTGACGGTGTCCAGTGGTGGTGG
AGGTAGTGGTGGAGGCGGATCTGGCGGCGGCGGTTCAGGAGGTGGTGGATCCGAGATAGTG
ATGACTCAATCTCCGGCTACTTTGTCTCTCAGTCCAGGGGAGCGAGCCACTCTGAGCTGCAG
GGCAAGTCAGTCCGTCTCCAGCTATCTTAATTGGTACCAACAGAAGCCGGGACAGGCTCCAC
GATTGTTGATCTACTACGCTAGTCGCAGGCACACAGGCATACCTGCTCGCTTTTCTGGAAGC
GGGTCAGGAACAGACTTCACTTTGACAATCTCATCACTTCAGCCGGAGGACTTTGCTGTGTA
TTACTGCCAACAAGGCTACAACCTCCCCTATACGTTTGGGCAGGGCACAAAAGTAGAGATTA
AGGAGCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTCCAGCCGCT
GCACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT
GAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA
GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAA
TACAAGTGCGCGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAAGCGACATCGCCGTGGA
GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC
GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGCGGCGGGGGATCCCCGTCATCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTG
TCGGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAA
GTGTGAACTGGTTCCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGTACTGGTCGTCTATGATGATAGC
GGCCGGCCCTCAGGGGTTCCTAACCGATTCTCTGGCTCCACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGT
AGTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTGGAGGCGGTTC
AGGCGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGCTCCGGTGGCGGCGGATCTCAGGTGCAACTGGTG
GAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCCTCAGTTACTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT
GGGTGGCAGCTATATCACATGATGGAAGTGATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAG
CTGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTTCGAATGACCAGTTTGACCCCTGGGGCCAGGGAACC
CTGGTCACCGTCTCCTCGCGC

[0001] 序列表

[0002] <110> 阿帕特夫治疗公司(APTEVO THERAPEUTICS)

[0003] <120> 4-1BB和OX40结合蛋白及相关组合物和方法、抗-4-1BB抗体、抗-OX40抗体

[0004] <130> 4897.004PC04

[0005] <150> US 62/885,751

[0006] <151> 2019-08-12

[0007] <150> US 62/902,318

[0008] <151> 2019-09-18

[0009] <150> US 62/911,010

[0010] <151> 2019-10-04

[0011] <150> US 63/056,115

[0012] <151> 2020-07-24

[0013] <160> 184

[0014] <170> PatentIn 3.5版

[0015] <210> 1

[0016] <211> 232

[0017] <212> PRT

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

[0019] <220>

[0020] <223> 合成肽

[0021] <400> 1

[0022] Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn

[0023] 1 5 10 15

[0024] Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser

[0025] 20 25 30

[0026] Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val

[0027] 35 40 45

[0028] Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp

[0029] 50 55 60

[0030] Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu

[0031] 65 70 75 80

[0032] Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp

[0033] 85 90 95

[0034] Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro

[0035] 100 105 110

[0036] Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr

[0037] 115 120 125

[0038] Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro

[0039] 130 135 140

[0040] Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His

[0041] 145 150 155 160

[0042] Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu
[0043] 165 170 175
[0044] Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg
[0045] 180 185 190
[0046] Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
[0047] 195 200 205
[0048] Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
[0049] 210 215 220
[0050] Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
[0051] 225 230
[0052] <210> 2
[0053] <211> 231
[0054] <212> PRT
[0055] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0056] <220>
[0057] <223> 合成肽
[0058] <400> 2
[0059] Leu Gln Asp Leu Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
[0060] 1 5 10 15
[0061] Asn Arg Ser Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
[0062] 20 25 30
[0063] Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
[0064] 35 40 45
[0065] Phe Lys Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
[0066] 50 55 60
[0067] Cys Ile Ser Gly Tyr His Cys Leu Gly Ala Glu Cys Ser Met Cys Glu
[0068] 65 70 75 80
[0069] Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
[0070] 85 90 95
[0071] Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
[0072] 100 105 110
[0073] Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
[0074] 115 120 125
[0075] Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
[0076] 130 135 140
[0077] Gly Ala Ser Ser Ala Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
[0078] 145 150 155 160
[0079] Ser Pro Gln Ile Ile Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Val Val Leu
[0080] 165 170 175
[0081] Phe Leu Leu Phe Phe Leu Val Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Ser
[0082] 180 185 190
[0083] Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val

[0084] 195 200 205

[0085] Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu

[0086] 210 215 220

[0087] Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

[0088] 225 230

[0089] <210> 3

[0090] <211> 249

[0091] <212> PRT

[0092] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0093] <220>

[0094] <223> 合成肽

[0095] <400> 3

[0096] Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His

[0097] 1 5 10 15

[0098] Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln

[0099] 20 25 30

[0100] Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val

[0101] 35 40 45

[0102] Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly

[0103] 50 55 60

[0104] Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg

[0105] 65 70 75 80

[0106] Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp

[0107] 85 90 95

[0108] Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala

[0109] 100 105 110

[0110] Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln

[0111] 115 120 125

[0112] Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro

[0113] 130 135 140

[0114] Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr

[0115] 145 150 155 160

[0116] Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr

[0117] 165 170 175

[0118] Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly

[0119] 180 185 190

[0120] Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala

[0121] 195 200 205

[0122] Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys

[0123] 210 215 220

[0124] Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala

[0125] 225 230 235 240

[0126] Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile
[0127] 245
[0128] <210> 4
[0129] <211> 250
[0130] <212> PRT
[0131] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0132] <220>
[0133] <223> 合成肽
[0134] <400> 4
[0135] Lys Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys
[0136] 1 5 10 15
[0137] Gln Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Asn Arg Ser
[0138] 20 25 30
[0139] Gln Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val
[0140] 35 40 45
[0141] Val Ser Ala Lys Pro Cys Lys Ala Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser
[0142] 50 55 60
[0143] Gly Ser Glu Arg Lys Gln Pro Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys
[0144] 65 70 75 80
[0145] Arg Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val
[0146] 85 90 95
[0147] Asp Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln
[0148] 100 105 110
[0149] Ala Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu
[0150] 115 120 125
[0151] Gln Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro
[0152] 130 135 140
[0153] Pro Pro Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Thr
[0154] 145 150 155 160
[0155] Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Arg Pro Ser
[0156] 165 170 175
[0157] Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Ala Ala Ile Leu
[0158] 180 185 190
[0159] Gly Leu Gly Leu Ala Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Met Leu Leu
[0160] 195 200 205
[0161] Ala Leu Leu Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala Pro
[0162] 210 215 220
[0163] Lys Ala Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln
[0164] 225 230 235 240
[0165] Ala Asp Ala His Ser Ala Leu Ala Lys Ile
[0166] 245 250
[0167] <210> 5

[0168] <211> 8
[0169] <212> PRT
[0170] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0171] <220>
[0172] <223> 重链CDR1
[0173] <400> 5
[0174] Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
[0175] 1 5
[0176] <210> 6
[0177] <211> 8
[0178] <212> PRT
[0179] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0180] <220>
[0181] <223> VH CDR2
[0182] <400> 6
[0183] Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr
[0184] 1 5
[0185] <210> 7
[0186] <211> 14
[0187] <212> PRT
[0188] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0189] <220>
[0190] <223> VH CDR3
[0191] <400> 7
[0192] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
[0193] 1 5 10
[0194] <210> 8
[0195] <211> 6
[0196] <212> PRT
[0197] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0198] <220>
[0199] <223> VL CDR1
[0200] <400> 8
[0201] Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[0202] 1 5
[0203] <210> 9
[0204] <211> 3
[0205] <212> PRT
[0206] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0207] <220>
[0208] <223> VL CDR2
[0209] <400> 9

[0210] Tyr Ala Ser

[0211] 1

[0212] <210> 10

[0213] <211> 9

[0214] <212> PRT

[0215] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0216] <220>

[0217] <223> VL CDR3

[0218] <400> 10

[0219] Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr

[0220] 1 5

[0221] <210> 11

[0222] <211> 8

[0223] <212> PRT

[0224] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0225] <220>

[0226] <223> OX40重链CDR1氨基酸序列

[0227] <400> 11

[0228] Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly

[0229] 1 5

[0230] <210> 12

[0231] <211> 8

[0232] <212> PRT

[0233] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0234] <220>

[0235] <223> OX40重链CDR2氨基酸序列

[0236] <400> 12

[0237] Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys

[0238] 1 5

[0239] <210> 13

[0240] <211> 7

[0241] <212> PRT

[0242] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0243] <220>

[0244] <223> OX40重链CDR3氨基酸序列

[0245] <400> 13

[0246] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro

[0247] 1 5

[0248] <210> 14

[0249] <211> 6

[0250] <212> PRT

[0251] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0252] <220>
[0253] <223> OX40轻链CDR1氨基酸序列
[0254] <400> 14
[0255] Asn Ile Gly Ser Lys Ser
[0256] 1 5
[0257] <210> 15
[0258] <211> 3
[0259] <212> PRT
[0260] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0261] <220>
[0262] <223> OX40轻链CDR2氨基酸序列
[0263] <400> 15
[0264] Asp Asp Ser
[0265] 1
[0266] <210> 16
[0267] <211> 11
[0268] <212> PRT
[0269] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0270] <220>
[0271] <223> OX40轻链CDR3氨基酸序列
[0272] <400> 16
[0273] Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
[0274] 1 5 10
[0275] <210> 17
[0276] <211> 121
[0277] <212> PRT
[0278] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0279] <220>
[0280] <223> 4-1BB可变重链序列
[0281] <400> 17
[0282] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0283] 1 5 10 15
[0284] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0285] 20 25 30
[0286] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0287] 35 40 45
[0288] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0289] 50 55 60
[0290] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0291] 65 70 75 80
[0292] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0293] 85 90 95

[0294] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0295] 100 105 110
[0296] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0297] 115 120
[0298] <210> 18
[0299] <211> 107
[0300] <212> PRT
[0301] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0302] <220>
[0303] <223> 可变轻链氨基酸
[0304] <400> 18
[0305] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0306] 1 5 10 15
[0307] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[0308] 20 25 30
[0309] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[0310] 35 40 45
[0311] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[0312] 50 55 60
[0313] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0314] 65 70 75 80
[0315] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr
[0316] 85 90 95
[0317] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0318] 100 105
[0319] <210> 19
[0320] <211> 121
[0321] <212> PRT
[0322] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0323] <220>
[0324] <223> 4-1BB可变重链序列
[0325] <400> 19
[0326] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0327] 1 5 10 15
[0328] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0329] 20 25 30
[0330] Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0331] 35 40 45
[0332] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[0333] 50 55 60
[0334] Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0335] 65 70 75 80

[0336] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[0337] 85 90 95
[0338] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Val
[0339] 100 105 110
[0340] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0341] 115 120
[0342] <210> 20
[0343] <211> 107
[0344] <212> PRT
[0345] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0346] <220>
[0347] <223> 可变轻链氨基酸
[0348] <400> 20
[0349] Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0350] 1 5 10 15
[0351] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[0352] 20 25 30
[0353] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
[0354] 35 40 45
[0355] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0356] 50 55 60
[0357] Gly Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
[0358] 65 70 75 80
[0359] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr
[0360] 85 90 95
[0361] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0362] 100 105
[0363] <210> 21
[0364] <211> 121
[0365] <212> PRT
[0366] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0367] <220>
[0368] <223> 4-1BB可变重链序列
[0369] <400> 21
[0370] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0371] 1 5 10 15
[0372] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0373] 20 25 30
[0374] Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0375] 35 40 45
[0376] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[0377] 50 55 60

[0378] Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0379] 65 70 75 80
[0380] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0381] 85 90 95
[0382] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0383] 100 105 110
[0384] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0385] 115 120
[0386] <210> 22
[0387] <211> 107
[0388] <212> PRT
[0389] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0390] <220>
[0391] <223> 可变轻链氨基酸
[0392] <400> 22
[0393] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0394] 1 5 10 15
[0395] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[0396] 20 25 30
[0397] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile
[0398] 35 40 45
[0399] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[0400] 50 55 60
[0401] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
[0402] 65 70 75 80
[0403] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr
[0404] 85 90 95
[0405] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0406] 100 105
[0407] <210> 23
[0408] <211> 121
[0409] <212> PRT
[0410] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0411] <220>
[0412] <223> 4-1BB可变重链序列
[0413] <400> 23
[0414] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0415] 1 5 10 15
[0416] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0417] 20 25 30
[0418] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0419] 35 40 45

[0420] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0421] 50 55 60
[0422] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0423] 65 70 75 80
[0424] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0425] 85 90 95
[0426] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0427] 100 105 110
[0428] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0429] 115 120
[0430] <210> 24
[0431] <211> 107
[0432] <212> PRT
[0433] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0434] <220>
[0435] <223> 可变轻链氨基酸
[0436] <400> 24
[0437] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0438] 1 5 10 15
[0439] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[0440] 20 25 30
[0441] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile
[0442] 35 40 45
[0443] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[0444] 50 55 60
[0445] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0446] 65 70 75 80
[0447] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr
[0448] 85 90 95
[0449] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0450] 100 105
[0451] <210> 25
[0452] <211> 114
[0453] <212> PRT
[0454] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0455] <220>
[0456] <223> OX40可变重链氨基酸序列
[0457] <400> 25
[0458] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0459] 1 5 10 15
[0460] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[0461] 20 25 30

[0462] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0463] 35 40 45
[0464] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0465] 50 55 60
[0466] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0467] 65 70 75 80
[0468] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[0469] 85 90 95
[0470] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[0471] 100 105 110
[0472] Ser Ser
[0473] <210> 26
[0474] <211> 108
[0475] <212> PRT
[0476] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0477] <220>
[0478] <223> 可变轻链氨基酸序列
[0479] <400> 26
[0480] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[0481] 1 5 10 15
[0482] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[0483] 20 25 30
[0484] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr
[0485] 35 40 45
[0486] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0487] 50 55 60
[0488] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[0489] 65 70 75 80
[0490] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[0491] 85 90 95
[0492] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0493] 100 105
[0494] <210> 27
[0495] <211> 114
[0496] <212> PRT
[0497] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0498] <220>
[0499] <223> OX40可变重链氨基酸序列
[0500] <400> 27
[0501] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0502] 1 5 10 15
[0503] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr

[0504] 20 25 30

[0505] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0506] 35 40 45

[0507] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[0508] 50 55 60

[0509] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[0510] 65 70 75 80

[0511] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0512] 85 90 95

[0513] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

[0514] 100 105 110

[0515] Ser Ser

[0516] <210> 28

[0517] <211> 108

[0518] <212> PRT

[0519] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0520] <220>

[0521] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0522] <400> 28

[0523] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

[0524] 1 5 10 15

[0525] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0526] 20 25 30

[0527] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0528] 35 40 45

[0529] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

[0530] 50 55 60

[0531] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0532] 65 70 75 80

[0533] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0534] 85 90 95

[0535] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0536] 100 105

[0537] <210> 29

[0538] <211> 114

[0539] <212> PRT

[0540] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0541] <220>

[0542] <223> OX40可变重链氨基酸序列

[0543] <400> 29

[0544] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[0545] 1 5 10 15

[0546] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[0547] 20 25 30
[0548] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0549] 35 40 45
[0550] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0551] 50 55 60
[0552] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0553] 65 70 75 80
[0554] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0555] 85 90 95
[0556] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[0557] 100 105 110
[0558] Ser Ser
[0559] <210> 30
[0560] <211> 108
[0561] <212> PRT
[0562] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0563] <220>
[0564] <223> 可变轻链氨基酸序列
[0565] <400> 30
[0566] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
[0567] 1 5 10 15
[0568] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[0569] 20 25 30
[0570] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[0571] 35 40 45
[0572] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0573] 50 55 60
[0574] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[0575] 65 70 75 80
[0576] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[0577] 85 90 95
[0578] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0579] 100 105
[0580] <210> 31
[0581] <211> 114
[0582] <212> PRT
[0583] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0584] <220>
[0585] <223> OX40可变重链氨基酸序列
[0586] <400> 31
[0587] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[0588] 1 5 10 15
[0589] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[0590] 20 25 30
[0591] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0592] 35 40 45
[0593] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0594] 50 55 60
[0595] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[0596] 65 70 75 80
[0597] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0598] 85 90 95
[0599] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[0600] 100 105 110
[0601] Ser Ser
[0602] <210> 32
[0603] <211> 119
[0604] <212> PRT
[0605] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0606] <220>
[0607] <223> 4-1BB可变重链序列
[0608] <400> 32
[0609] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0610] 1 5 10 15
[0611] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0612] 20 25 30
[0613] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0614] 35 40 45
[0615] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[0616] 50 55 60
[0617] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0618] 65 70 75 80
[0619] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0620] 85 90 95
[0621] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[0622] 100 105 110
[0623] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[0624] 115
[0625] <210> 33
[0626] <211> 112
[0627] <212> PRT
[0628] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0629] <220>

[0630] <223> OX40可变重链氨基酸序列

[0631] <400> 33

[0632] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[0633] 1 5 10 15

[0634] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr

[0635] 20 25 30

[0636] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0637] 35 40 45

[0638] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[0639] 50 55 60

[0640] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[0641] 65 70 75 80

[0642] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0643] 85 90 95

[0644] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

[0645] 100 105 110

[0646] <210> 34

[0647] <211> 108

[0648] <212> PRT

[0649] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0650] <220>

[0651] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0652] <400> 34

[0653] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

[0654] 1 5 10 15

[0655] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0656] 20 25 30

[0657] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0658] 35 40 45

[0659] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

[0660] 50 55 60

[0661] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0662] 65 70 75 80

[0663] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0664] 85 90 95

[0665] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0666] 100 105

[0667] <210> 35

[0668] <211> 108

[0669] <212> PRT

[0670] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0671] <220>

[0672] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0673] <400> 35

[0674] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

[0675] 1 5 10 15

[0676] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0677] 20 25 30

[0678] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0679] 35 40 45

[0680] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser

[0681] 50 55 60

[0682] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0683] 65 70 75 80

[0684] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0685] 85 90 95

[0686] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0687] 100 105

[0688] <210> 36

[0689] <211> 108

[0690] <212> PRT

[0691] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0692] <220>

[0693] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0694] <400> 36

[0695] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

[0696] 1 5 10 15

[0697] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0698] 20 25 30

[0699] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0700] 35 40 45

[0701] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[0702] 50 55 60

[0703] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0704] 65 70 75 80

[0705] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0706] 85 90 95

[0707] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0708] 100 105

[0709] <210> 37

[0710] <211> 108

[0711] <212> PRT

[0712] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0713] <220>

[0714] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0715] <400> 37

[0716] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

[0717] 1 5 10 15

[0718] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0719] 20 25 30

[0720] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0721] 35 40 45

[0722] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser

[0723] 50 55 60

[0724] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0725] 65 70 75 80

[0726] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0727] 85 90 95

[0728] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0729] 100 105

[0730] <210> 38

[0731] <211> 108

[0732] <212> PRT

[0733] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0734] <220>

[0735] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0736] <400> 38

[0737] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

[0738] 1 5 10 15

[0739] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0740] 20 25 30

[0741] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0742] 35 40 45

[0743] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

[0744] 50 55 60

[0745] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0746] 65 70 75 80

[0747] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0748] 85 90 95

[0749] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0750] 100 105

[0751] <210> 39

[0752] <211> 108

[0753] <212> PRT

[0754] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0755] <220>

[0756] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0757] <400> 39

[0758] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

[0759] 1 5 10 15

[0760] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0761] 20 25 30

[0762] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0763] 35 40 45

[0764] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser

[0765] 50 55 60

[0766] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0767] 65 70 75 80

[0768] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0769] 85 90 95

[0770] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0771] 100 105

[0772] <210> 40

[0773] <211> 108

[0774] <212> PRT

[0775] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0776] <220>

[0777] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0778] <400> 40

[0779] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

[0780] 1 5 10 15

[0781] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0782] 20 25 30

[0783] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0784] 35 40 45

[0785] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[0786] 50 55 60

[0787] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0788] 65 70 75 80

[0789] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0790] 85 90 95

[0791] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0792] 100 105

[0793] <210> 41

[0794] <211> 108

[0795] <212> PRT

[0796] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0797] <220>

[0798] <223> 可变轻链氨基酸序列

[0799] <400> 41

[0800] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

[0801] 1 5 10 15

[0802] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[0803] 20 25 30

[0804] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[0805] 35 40 45

[0806] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser

[0807] 50 55 60

[0808] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[0809] 65 70 75 80

[0810] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[0811] 85 90 95

[0812] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0813] 100 105

[0814] <210> 42

[0815] <211> 249

[0816] <212> PRT

[0817] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0818] <220>

[0819] <223> 合成肽

[0820] <400> 42

[0821] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0822] 1 5 10 15

[0823] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0824] 20 25 30

[0825] Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[0826] 35 40 45

[0827] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

[0828] 50 55 60

[0829] Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0830] 65 70 75 80

[0831] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0832] 85 90 95

[0833] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[0834] 100 105 110

[0835] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[0836] 115 120 125

[0837] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

[0838] 130 135 140

[0839] Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[0840] 145 150 155 160
[0841] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
[0842] 165 170 175
[0843] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
[0844] 180 185 190
[0845] Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[0846] 195 200 205
[0847] Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
[0848] 210 215 220
[0849] Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[0850] 225 230 235 240
[0851] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0852] 245
[0853] <210> 43
[0854] <211> 500
[0855] <212> PRT
[0856] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0857] <220>
[0858] <223> 合成肽
[0859] <400> 43
[0860] Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[0861] 1 5 10 15
[0862] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[0863] 20 25 30
[0864] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[0865] 35 40 45
[0866] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[0867] 50 55 60
[0868] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[0869] 65 70 75 80
[0870] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0871] 85 90 95
[0872] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0873] 100 105 110
[0874] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0875] 115 120 125
[0876] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[0877] 130 135 140
[0878] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0879] 145 150 155 160
[0880] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[0881] 165 170 175

[0882] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0883] 180 185 190
[0884] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[0885] 195 200 205
[0886] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[0887] 210 215 220
[0888] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[0889] 225 230 235 240
[0890] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Glu Val Gln Leu Val
[0891] 245 250 255
[0892] Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser
[0893] 260 265 270
[0894] Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Asn Trp Val
[0895] 275 280 285
[0896] Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Pro
[0897] 290 295 300
[0898] Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Ser Arg Ala Thr
[0899] 305 310 315 320
[0900] Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
[0901] 325 330 335
[0902] Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ser Asp
[0903] 340 345 350
[0904] Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[0905] 355 360 365
[0906] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[0907] 370 375 380
[0908] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
[0909] 385 390 395 400
[0910] Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
[0911] 405 410 415
[0912] Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[0913] 420 425 430
[0914] Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[0915] 435 440 445
[0916] Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
[0917] 450 455 460
[0918] Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys
[0919] 465 470 475 480
[0920] Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
[0921] 485 490 495
[0922] Glu Ile Lys Arg
[0923] 500

[0924] <210> 44

[0925] <211> 249

[0926] <212> PRT

[0927] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0928] <220>

[0929] <223> 合成肽

[0930] <400> 44

[0931] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0932] 1 5 10 15

[0933] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0934] 20 25 30

[0935] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0936] 35 40 45

[0937] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[0938] 50 55 60

[0939] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[0940] 65 70 75 80

[0941] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0942] 85 90 95

[0943] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[0944] 100 105 110

[0945] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[0946] 115 120 125

[0947] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

[0948] 130 135 140

[0949] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[0950] 145 150 155 160

[0951] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp

[0952] 165 170 175

[0953] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr

[0954] 180 185 190

[0955] Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

[0956] 195 200 205

[0957] Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

[0958] 210 215 220

[0959] Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly

[0960] 225 230 235 240

[0961] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

[0962] 245

[0963] <210> 45

[0964] <211> 500

[0965] <212> PRT

[0966] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0967] <220>

[0968] <223> 合成肽

[0969] <400> 45

[0970] Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[0971] 1 5 10 15

[0972] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[0973] 20 25 30

[0974] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[0975] 35 40 45

[0976] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[0977] 50 55 60

[0978] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0979] 65 70 75 80

[0980] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

[0981] 85 90 95

[0982] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[0983] 100 105 110

[0984] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[0985] 115 120 125

[0986] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

[0987] 130 135 140

[0988] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[0989] 145 150 155 160

[0990] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[0991] 165 170 175

[0992] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[0993] 180 185 190

[0994] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

[0995] 195 200 205

[0996] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[0997] 210 215 220

[0998] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[0999] 225 230 235 240

[1000] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Glu Val Gln Leu Val

[1001] 245 250 255

[1002] Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser

[1003] 260 265 270

[1004] Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp Val

[1005] 275 280 285

[1006] Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Tyr Pro

[1007] 290 295 300

[1008] Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr
[1009] 305 310 315 320
[1010] Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser
[1011] 325 330 335
[1012] Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ser Asp
[1013] 340 345 350
[1014] Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1015] 355 360 365
[1016] Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[1017] 370 375 380
[1018] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro
[1019] 385 390 395 400
[1020] Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg
[1021] 405 410 415
[1022] Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[1023] 420 425 430
[1024] Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[1025] 435 440 445
[1026] Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
[1027] 450 455 460
[1028] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys
[1029] 465 470 475 480
[1030] Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
[1031] 485 490 495
[1032] Glu Ile Lys Arg
[1033] 500
[1034] <210> 46
[1035] <211> 243
[1036] <212> PRT
[1037] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1038] <220>
[1039] <223> 合成肽
[1040] <400> 46
[1041] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1042] 1 5 10 15
[1043] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1044] 20 25 30
[1045] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1046] 35 40 45
[1047] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1048] 50 55 60
[1049] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[1050] 65 70 75 80
[1051] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1052] 85 90 95
[1053] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1054] 100 105 110
[1055] Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1056] 115 120 125
[1057] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
[1058] 130 135 140
[1059] Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn
[1060] 145 150 155 160
[1061] Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
[1062] 165 170 175
[1063] Pro Ala Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro
[1064] 180 185 190
[1065] Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile
[1066] 195 200 205
[1067] Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp
[1068] 210 215 220
[1069] Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
[1070] 225 230 235 240
[1071] Val Leu Arg
[1072] <210> 47
[1073] <211> 243
[1074] <212> PRT
[1075] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1076] <220>
[1077] <223> 合成肽
[1078] <400> 47
[1079] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[1080] 1 5 10 15
[1081] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1082] 20 25 30
[1083] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr
[1084] 35 40 45
[1085] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1086] 50 55 60
[1087] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1088] 65 70 75 80
[1089] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1090] 85 90 95
[1091] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

[1092] 100 105 110
[1093] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1094] 115 120 125
[1095] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1096] 130 135 140
[1097] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1098] 145 150 155 160
[1099] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1100] 165 170 175
[1101] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1102] 180 185 190
[1103] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1104] 195 200 205
[1105] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1106] 210 215 220
[1107] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1108] 225 230 235 240
[1109] Ser Ser Arg
[1110] <210> 48
[1111] <211> 742
[1112] <212> PRT
[1113] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1114] <220>
[1115] <223> 合成肽
[1116] <400> 48
[1117] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1118] 1 5 10 15
[1119] Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
[1120] 20 25 30
[1121] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1122] 35 40 45
[1123] Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[1124] 50 55 60
[1125] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
[1126] 65 70 75 80
[1127] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
[1128] 85 90 95
[1129] Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
[1130] 100 105 110
[1131] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1132] 115 120 125
[1133] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro

[1134] 130 135 140

[1135] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn

[1136] 145 150 155 160

[1137] Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu

[1138] 165 170 175

[1139] Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp

[1140] 180 185 190

[1141] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala

[1142] 195 200 205

[1143] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[1144] 210 215 220

[1145] Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly

[1146] 225 230 235 240

[1147] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp

[1148] 245 250 255

[1149] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala

[1150] 260 265 270

[1151] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[1152] 275 280 285

[1153] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[1154] 290 295 300

[1155] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[1156] 305 310 315 320

[1157] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[1158] 325 330 335

[1159] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[1160] 340 345 350

[1161] Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[1162] 355 360 365

[1163] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[1164] 370 375 380

[1165] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[1166] 385 390 395 400

[1167] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[1168] 405 410 415

[1169] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[1170] 420 425 430

[1171] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[1172] 435 440 445

[1173] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

[1174] 450 455 460

[1175] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

[1176] 465 470 475 480
[1177] Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1178] 485 490 495
[1179] Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
[1180] 500 505 510
[1181] Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu
[1182] 515 520 525
[1183] Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[1184] 530 535 540
[1185] Glu Trp Val Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala
[1186] 545 550 555 560
[1187] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
[1188] 565 570 575
[1189] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu
[1190] 580 585 590
[1191] Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1192] 595 600 605
[1193] Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[1194] 610 615 620
[1195] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
[1196] 625 630 635 640
[1197] Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
[1198] 645 650 655
[1199] Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Phe Gln Gln Lys Pro
[1200] 660 665 670
[1201] Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser
[1202] 675 680 685
[1203] Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr
[1204] 690 695 700
[1205] Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
[1206] 705 710 715 720
[1207] Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
[1208] 725 730 735
[1209] Lys Leu Thr Val Leu Arg
[1210] 740
[1211] <210> 49
[1212] <211> 732
[1213] <212> PRT
[1214] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1215] <220>
[1216] <223> 合成肽
[1217] <400> 49

[1218] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1219] 1 5 10 15
[1220] Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
[1221] 20 25 30
[1222] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1223] 35 40 45
[1224] Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[1225] 50 55 60
[1226] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
[1227] 65 70 75 80
[1228] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
[1229] 85 90 95
[1230] Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
[1231] 100 105 110
[1232] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1233] 115 120 125
[1234] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[1235] 130 135 140
[1236] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
[1237] 145 150 155 160
[1238] Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
[1239] 165 170 175
[1240] Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
[1241] 180 185 190
[1242] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
[1243] 195 200 205
[1244] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1245] 210 215 220
[1246] Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
[1247] 225 230 235 240
[1248] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
[1249] 245 250 255
[1250] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
[1251] 260 265 270
[1252] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1253] 275 280 285
[1254] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1255] 290 295 300
[1256] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1257] 305 310 315 320
[1258] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1259] 325 330 335

[1260] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1261] 340 345 350
[1262] Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1263] 355 360 365
[1264] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1265] 370 375 380
[1266] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1267] 385 390 395 400
[1268] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1269] 405 410 415
[1270] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1271] 420 425 430
[1272] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1273] 435 440 445
[1274] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1275] 450 455 460
[1276] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1277] 465 470 475 480
[1278] Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
[1279] 485 490 495
[1280] Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[1281] 500 505 510
[1282] Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln
[1283] 515 520 525
[1284] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser His Asp Gly
[1285] 530 535 540
[1286] Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[1287] 545 550 555 560
[1288] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg
[1289] 565 570 575
[1290] Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro
[1291] 580 585 590
[1292] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1293] 595 600 605
[1294] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
[1295] 610 615 620
[1296] Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr
[1297] 625 630 635 640
[1298] Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
[1299] 645 650 655
[1300] Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr Asp
[1301] 660 665 670

[1302] Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr
[1303] 675 680 685
[1304] Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp
[1305] 690 695 700
[1306] Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val
[1307] 705 710 715 720
[1308] Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg
[1309] 725 730
[1310] <210> 50
[1311] <211> 742
[1312] <212> PRT
[1313] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1314] <220>
[1315] <223> 合成肽
[1316] <400> 50
[1317] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1318] 1 5 10 15
[1319] Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
[1320] 20 25 30
[1321] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1322] 35 40 45
[1323] Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[1324] 50 55 60
[1325] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
[1326] 65 70 75 80
[1327] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
[1328] 85 90 95
[1329] Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
[1330] 100 105 110
[1331] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1332] 115 120 125
[1333] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[1334] 130 135 140
[1335] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
[1336] 145 150 155 160
[1337] Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
[1338] 165 170 175
[1339] Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
[1340] 180 185 190
[1341] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
[1342] 195 200 205
[1343] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[1344] 210 215 220
[1345] Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
[1346] 225 230 235 240
[1347] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
[1348] 245 250 255
[1349] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
[1350] 260 265 270
[1351] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1352] 275 280 285
[1353] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1354] 290 295 300
[1355] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1356] 305 310 315 320
[1357] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1358] 325 330 335
[1359] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1360] 340 345 350
[1361] Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1362] 355 360 365
[1363] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1364] 370 375 380
[1365] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1366] 385 390 395 400
[1367] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1368] 405 410 415
[1369] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1370] 420 425 430
[1371] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1372] 435 440 445
[1373] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1374] 450 455 460
[1375] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1376] 465 470 475 480
[1377] Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1378] 485 490 495
[1379] Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala
[1380] 500 505 510
[1381] Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser
[1382] 515 520 525
[1383] Lys Ser Val His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu
[1384] 530 535 540
[1385] Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe

[1386] 545 550 555 560
[1387] Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val
[1388] 565 570 575
[1389] Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
[1390] 580 585 590
[1391] Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[1392] 595 600 605
[1393] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[1394] 610 615 620
[1395] Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
[1396] 625 630 635 640
[1397] Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu
[1398] 645 650 655
[1399] Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[1400] 660 665 670
[1401] Glu Trp Val Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala
[1402] 675 680 685
[1403] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
[1404] 690 695 700
[1405] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu
[1406] 705 710 715 720
[1407] Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1408] 725 730 735
[1409] Val Thr Val Ser Ser Arg
[1410] 740
[1411] <210> 51
[1412] <211> 732
[1413] <212> PRT
[1414] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1415] <220>
[1416] <223> 合成肽
[1417] <400> 51
[1418] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1419] 1 5 10 15
[1420] Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn
[1421] 20 25 30
[1422] Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1423] 35 40 45
[1424] Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[1425] 50 55 60
[1426] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
[1427] 65 70 75 80

[1428] Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Val Gly Ala Val Ser
[1429] 85 90 95
[1430] Tyr Arg Thr Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly
[1431] 100 105 110
[1432] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1433] 115 120 125
[1434] Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[1435] 130 135 140
[1436] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ser Asp Ile Asn
[1437] 145 150 155 160
[1438] Asp Tyr Pro Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
[1439] 165 170 175
[1440] Trp Ile Gly Phe Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ser Trp
[1441] 180 185 190
[1442] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile Ala
[1443] 195 200 205
[1444] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1445] 210 215 220
[1446] Cys Ala Arg Gly Tyr Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Phe Asn Ile Trp Gly
[1447] 225 230 235 240
[1448] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp
[1449] 245 250 255
[1450] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala
[1451] 260 265 270
[1452] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1453] 275 280 285
[1454] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1455] 290 295 300
[1456] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1457] 305 310 315 320
[1458] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1459] 325 330 335
[1460] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1461] 340 345 350
[1462] Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1463] 355 360 365
[1464] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1465] 370 375 380
[1466] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1467] 385 390 395 400
[1468] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1469] 405 410 415

[1470] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1471] 420 425 430
[1472] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1473] 435 440 445
[1474] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1475] 450 455 460
[1476] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1477] 465 470 475 480
[1478] Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro
[1479] 485 490 495
[1480] Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
[1481] 500 505 510
[1482] Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Phe Gln Gln Lys Pro
[1483] 515 520 525
[1484] Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser
[1485] 530 535 540
[1486] Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr
[1487] 545 550 555 560
[1488] Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
[1489] 565 570 575
[1490] Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr
[1491] 580 585 590
[1492] Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[1493] 595 600 605
[1494] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
[1495] 610 615 620
[1496] Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
[1497] 625 630 635 640
[1498] Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln
[1499] 645 650 655
[1500] Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser His Asp Gly
[1501] 660 665 670
[1502] Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
[1503] 675 680 685
[1504] Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg
[1505] 690 695 700
[1506] Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro
[1507] 705 710 715 720
[1508] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[1509] 725 730
[1510] <210> 52
[1511] <211> 243

[1512] <212> PRT
[1513] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1514] <220>
[1515] <223> 合成肽
[1516] <400> 52
[1517] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[1518] 1 5 10 15
[1519] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1520] 20 25 30
[1521] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[1522] 35 40 45
[1523] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1524] 50 55 60
[1525] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1526] 65 70 75 80
[1527] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1528] 85 90 95
[1529] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[1530] 100 105 110
[1531] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1532] 115 120 125
[1533] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1534] 130 135 140
[1535] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1536] 145 150 155 160
[1537] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1538] 165 170 175
[1539] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1540] 180 185 190
[1541] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1542] 195 200 205
[1543] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1544] 210 215 220
[1545] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1546] 225 230 235 240
[1547] Ser Ser Arg
[1548] <210> 53
[1549] <211> 482
[1550] <212> PRT
[1551] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1552] <220>
[1553] <223> 合成肽

[1554] <400> 53

[1555] Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[1556] 1 5 10 15
[1557] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[1558] 20 25 30
[1559] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[1560] 35 40 45
[1561] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[1562] 50 55 60
[1563] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[1564] 65 70 75 80
[1565] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[1566] 85 90 95
[1567] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[1568] 100 105 110
[1569] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[1570] 115 120 125
[1571] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[1572] 130 135 140
[1573] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[1574] 145 150 155 160
[1575] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[1576] 165 170 175
[1577] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[1578] 180 185 190
[1579] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[1580] 195 200 205
[1581] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[1582] 210 215 220
[1583] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Ser
[1584] 225 230 235 240
[1585] Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr
[1586] 245 250 255
[1587] Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val Asn
[1588] 260 265 270
[1589] Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp
[1590] 275 280 285
[1591] Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr
[1592] 290 295 300
[1593] Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp
[1594] 305 310 315 320
[1595] Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val

[1596] 325 330 335
[1597] Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
[1598] 340 345 350
[1599] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
[1600] 355 360 365
[1601] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
[1602] 370 375 380
[1603] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly
[1604] 385 390 395 400
[1605] Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
[1606] 405 410 415
[1607] Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1608] 420 425 430
[1609] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1610] 435 440 445
[1611] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1612] 450 455 460
[1613] Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[1614] 465 470 475 480
[1615] Ser Arg
[1616] <210> 54
[1617] <211> 243
[1618] <212> PRT
[1619] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1620] <220>
[1621] <223> 合成肽
[1622] <400> 54
[1623] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[1624] 1 5 10 15
[1625] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1626] 20 25 30
[1627] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[1628] 35 40 45
[1629] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1630] 50 55 60
[1631] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1632] 65 70 75 80
[1633] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1634] 85 90 95
[1635] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[1636] 100 105 110
[1637] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[1638] 115 120 125
[1639] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1640] 130 135 140
[1641] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1642] 145 150 155 160
[1643] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1644] 165 170 175
[1645] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1646] 180 185 190
[1647] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1648] 195 200 205
[1649] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1650] 210 215 220
[1651] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1652] 225 230 235 240
[1653] Ser Ser Arg
[1654] <210> 55
[1655] <211> 482
[1656] <212> PRT
[1657] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1658] <220>
[1659] <223> 合成肽
[1660] <400> 55
[1661] Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[1662] 1 5 10 15
[1663] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[1664] 20 25 30
[1665] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[1666] 35 40 45
[1667] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[1668] 50 55 60
[1669] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[1670] 65 70 75 80
[1671] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[1672] 85 90 95
[1673] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[1674] 100 105 110
[1675] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[1676] 115 120 125
[1677] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[1678] 130 135 140
[1679] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[1680] 145 150 155 160
[1681] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[1682] 165 170 175
[1683] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[1684] 180 185 190
[1685] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[1686] 195 200 205
[1687] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[1688] 210 215 220
[1689] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Ser
[1690] 225 230 235 240
[1691] Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr
[1692] 245 250 255
[1693] Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val Asn
[1694] 260 265 270
[1695] Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp
[1696] 275 280 285
[1697] Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr
[1698] 290 295 300
[1699] Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp
[1700] 305 310 315 320
[1701] Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val
[1702] 325 330 335
[1703] Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
[1704] 340 345 350
[1705] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
[1706] 355 360 365
[1707] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
[1708] 370 375 380
[1709] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly
[1710] 385 390 395 400
[1711] Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
[1712] 405 410 415
[1713] Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1714] 420 425 430
[1715] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1716] 435 440 445
[1717] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
[1718] 450 455 460
[1719] Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[1720] 465 470 475 480
[1721] Ser Arg

[1722] <210> 56
[1723] <211> 243
[1724] <212> PRT
[1725] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1726] <220>
[1727] <223> 合成肽
[1728] <400> 56
[1729] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[1730] 1 5 10 15
[1731] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1732] 20 25 30
[1733] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr
[1734] 35 40 45
[1735] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1736] 50 55 60
[1737] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1738] 65 70 75 80
[1739] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1740] 85 90 95
[1741] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[1742] 100 105 110
[1743] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1744] 115 120 125
[1745] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1746] 130 135 140
[1747] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1748] 145 150 155 160
[1749] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1750] 165 170 175
[1751] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1752] 180 185 190
[1753] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1754] 195 200 205
[1755] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[1756] 210 215 220
[1757] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1758] 225 230 235 240
[1759] Ser Ser Arg
[1760] <210> 57
[1761] <211> 482
[1762] <212> PRT
[1763] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1764] <220>

[1765] <223> 合成肽

[1766] <400> 57

[1767] Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[1768] 1 5 10 15

[1769] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[1770] 20 25 30

[1771] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[1772] 35 40 45

[1773] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[1774] 50 55 60

[1775] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[1776] 65 70 75 80

[1777] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

[1778] 85 90 95

[1779] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[1780] 100 105 110

[1781] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[1782] 115 120 125

[1783] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

[1784] 130 135 140

[1785] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[1786] 145 150 155 160

[1787] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[1788] 165 170 175

[1789] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[1790] 180 185 190

[1791] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

[1792] 195 200 205

[1793] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[1794] 210 215 220

[1795] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Ser

[1796] 225 230 235 240

[1797] Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr

[1798] 245 250 255

[1799] Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His

[1800] 260 265 270

[1801] Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr Asp

[1802] 275 280 285

[1803] Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Thr

[1804] 290 295 300

[1805] Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp

[1806] 305 310 315 320
[1807] Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val
[1808] 325 330 335
[1809] Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser
[1810] 340 345 350
[1811] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
[1812] 355 360 365
[1813] Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
[1814] 370 375 380
[1815] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr Gly
[1816] 385 390 395 400
[1817] Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
[1818] 405 410 415
[1819] Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1820] 420 425 430
[1821] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1822] 435 440 445
[1823] Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ser
[1824] 450 455 460
[1825] Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[1826] 465 470 475 480
[1827] Ser Arg
[1828] <210> 58
[1829] <211> 248
[1830] <212> PRT
[1831] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1832] <220>
[1833] <223> 合成肽
[1834] <400> 58
[1835] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1836] 1 5 10 15
[1837] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1838] 20 25 30
[1839] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1840] 35 40 45
[1841] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[1842] 50 55 60
[1843] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[1844] 65 70 75 80
[1845] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1846] 85 90 95
[1847] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[1848] 100 105 110
[1849] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[1850] 115 120 125
[1851] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[1852] 130 135 140
[1853] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[1854] 145 150 155 160
[1855] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[1856] 165 170 175
[1857] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[1858] 180 185 190
[1859] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[1860] 195 200 205
[1861] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[1862] 210 215 220
[1863] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[1864] 225 230 235 240
[1865] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1866] 245
[1867] <210> 59
[1868] <211> 243
[1869] <212> PRT
[1870] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1871] <220>
[1872] <223> 合成肽
[1873] <400> 59
[1874] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[1875] 1 5 10 15
[1876] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1877] 20 25 30
[1878] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[1879] 35 40 45
[1880] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1881] 50 55 60
[1882] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1883] 65 70 75 80
[1884] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1885] 85 90 95
[1886] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[1887] 100 105 110
[1888] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1889] 115 120 125

[1890] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1891] 130 135 140
[1892] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1893] 145 150 155 160
[1894] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1895] 165 170 175
[1896] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1897] 180 185 190
[1898] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1899] 195 200 205
[1900] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1901] 210 215 220
[1902] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1903] 225 230 235 240
[1904] Ser Ser Arg
[1905] <210> 60
[1906] <211> 243
[1907] <212> PRT
[1908] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1909] <220>
[1910] <223> 合成肽
[1911] <400> 60
[1912] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
[1913] 1 5 10 15
[1914] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1915] 20 25 30
[1916] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[1917] 35 40 45
[1918] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1919] 50 55 60
[1920] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1921] 65 70 75 80
[1922] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1923] 85 90 95
[1924] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[1925] 100 105 110
[1926] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1927] 115 120 125
[1928] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1929] 130 135 140
[1930] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1931] 145 150 155 160

[1932] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1933] 165 170 175
[1934] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1935] 180 185 190
[1936] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1937] 195 200 205
[1938] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1939] 210 215 220
[1940] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1941] 225 230 235 240
[1942] Ser Ser Arg
[1943] <210> 61
[1944] <211> 243
[1945] <212> PRT
[1946] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1947] <220>
[1948] <223> 合成肽
[1949] <400> 61
[1950] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[1951] 1 5 10 15
[1952] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1953] 20 25 30
[1954] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[1955] 35 40 45
[1956] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1957] 50 55 60
[1958] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1959] 65 70 75 80
[1960] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1961] 85 90 95
[1962] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[1963] 100 105 110
[1964] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1965] 115 120 125
[1966] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1967] 130 135 140
[1968] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[1969] 145 150 155 160
[1970] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1971] 165 170 175
[1972] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1973] 180 185 190

[1974] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[1975] 195 200 205
[1976] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1977] 210 215 220
[1978] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[1979] 225 230 235 240
[1980] Ser Ser Arg
[1981] <210> 62
[1982] <211> 243
[1983] <212> PRT
[1984] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1985] <220>
[1986] <223> 合成肽
[1987] <400> 62
[1988] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
[1989] 1 5 10 15
[1990] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[1991] 20 25 30
[1992] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[1993] 35 40 45
[1994] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[1995] 50 55 60
[1996] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[1997] 65 70 75 80
[1998] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[1999] 85 90 95
[2000] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2001] 100 105 110
[2002] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2003] 115 120 125
[2004] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2005] 130 135 140
[2006] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2007] 145 150 155 160
[2008] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2009] 165 170 175
[2010] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2011] 180 185 190
[2012] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2013] 195 200 205
[2014] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2015] 210 215 220

[2016] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2017] 225 230 235 240
[2018] Ser Ser Arg
[2019] <210> 63
[2020] <211> 246
[2021] <212> PRT
[2022] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2023] <220>
[2024] <223> 合成肽
[2025] <400> 63
[2026] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2027] 1 5 10 15
[2028] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[2029] 20 25 30
[2030] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2031] 35 40 45
[2032] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[2033] 50 55 60
[2034] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2035] 65 70 75 80
[2036] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr
[2037] 85 90 95
[2038] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
[2039] 100 105 110
[2040] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[2041] 115 120 125
[2042] Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
[2043] 130 135 140
[2044] Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
[2045] 145 150 155 160
[2046] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[2047] 165 170 175
[2048] Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[2049] 180 185 190
[2050] Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
[2051] 195 200 205
[2052] Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2053] 210 215 220
[2054] Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2055] 225 230 235 240
[2056] Gly Thr Leu Val Thr Val
[2057] 245

[2058] <210> 64
[2059] <211> 240
[2060] <212> PRT
[2061] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2062] <220>
[2063] <223> 合成肽
[2064] <400> 64
[2065] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2066] 1 5 10 15
[2067] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2068] 20 25 30
[2069] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2070] 35 40 45
[2071] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[2072] 50 55 60
[2073] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2074] 65 70 75 80
[2075] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2076] 85 90 95
[2077] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2078] 100 105 110
[2079] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2080] 115 120 125
[2081] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2082] 130 135 140
[2083] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2084] 145 150 155 160
[2085] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2086] 165 170 175
[2087] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2088] 180 185 190
[2089] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2090] 195 200 205
[2091] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2092] 210 215 220
[2093] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2094] 225 230 235 240
[2095] <210> 65
[2096] <211> 243
[2097] <212> PRT
[2098] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2099] <220>

[2100] <223> 合成肽
[2101] <400> 65
[2102] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2103] 1 5 10 15
[2104] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2105] 20 25 30
[2106] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2107] 35 40 45
[2108] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2109] 50 55 60
[2110] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2111] 65 70 75 80
[2112] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2113] 85 90 95
[2114] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2115] 100 105 110
[2116] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2117] 115 120 125
[2118] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2119] 130 135 140
[2120] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2121] 145 150 155 160
[2122] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2123] 165 170 175
[2124] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2125] 180 185 190
[2126] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2127] 195 200 205
[2128] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2129] 210 215 220
[2130] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2131] 225 230 235 240
[2132] Ser Ser Arg
[2133] <210> 66
[2134] <211> 243
[2135] <212> PRT
[2136] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2137] <220>
[2138] <223> 合成肽
[2139] <400> 66
[2140] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2141] 1 5 10 15

[2142] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2143] 20 25 30
[2144] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2145] 35 40 45
[2146] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser
[2147] 50 55 60
[2148] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2149] 65 70 75 80
[2150] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2151] 85 90 95
[2152] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2153] 100 105 110
[2154] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2155] 115 120 125
[2156] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2157] 130 135 140
[2158] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2159] 145 150 155 160
[2160] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2161] 165 170 175
[2162] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2163] 180 185 190
[2164] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2165] 195 200 205
[2166] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2167] 210 215 220
[2168] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2169] 225 230 235 240
[2170] Ser Ser Arg
[2171] <210> 67
[2172] <211> 243
[2173] <212> PRT
[2174] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2175] <220>
[2176] <223> 合成肽
[2177] <400> 67
[2178] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2179] 1 5 10 15
[2180] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2181] 20 25 30
[2182] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2183] 35 40 45

[2184] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[2185] 50 55 60
[2186] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2187] 65 70 75 80
[2188] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2189] 85 90 95
[2190] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2191] 100 105 110
[2192] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2193] 115 120 125
[2194] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2195] 130 135 140
[2196] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2197] 145 150 155 160
[2198] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2199] 165 170 175
[2200] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2201] 180 185 190
[2202] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2203] 195 200 205
[2204] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2205] 210 215 220
[2206] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2207] 225 230 235 240
[2208] Ser Ser Arg
[2209] <210> 68
[2210] <211> 243
[2211] <212> PRT
[2212] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2213] <220>
[2214] <223> 合成肽
[2215] <400> 68
[2216] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2217] 1 5 10 15
[2218] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2219] 20 25 30
[2220] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2221] 35 40 45
[2222] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser
[2223] 50 55 60
[2224] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2225] 65 70 75 80

[2226] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2227] 85 90 95
[2228] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2229] 100 105 110
[2230] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2231] 115 120 125
[2232] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2233] 130 135 140
[2234] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2235] 145 150 155 160
[2236] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2237] 165 170 175
[2238] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2239] 180 185 190
[2240] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2241] 195 200 205
[2242] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2243] 210 215 220
[2244] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2245] 225 230 235 240
[2246] Ser Ser Arg
[2247] <210> 69
[2248] <211> 243
[2249] <212> PRT
[2250] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2251] <220>
[2252] <223> 合成肽
[2253] <400> 69
[2254] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2255] 1 5 10 15
[2256] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2257] 20 25 30
[2258] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2259] 35 40 45
[2260] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2261] 50 55 60
[2262] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2263] 65 70 75 80
[2264] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2265] 85 90 95
[2266] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2267] 100 105 110

[2268] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2269] 115 120 125
[2270] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2271] 130 135 140
[2272] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2273] 145 150 155 160
[2274] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2275] 165 170 175
[2276] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2277] 180 185 190
[2278] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2279] 195 200 205
[2280] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2281] 210 215 220
[2282] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2283] 225 230 235 240
[2284] Ser Ser Arg
[2285] <210> 70
[2286] <211> 243
[2287] <212> PRT
[2288] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2289] <220>
[2290] <223> 合成肽
[2291] <400> 70
[2292] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2293] 1 5 10 15
[2294] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2295] 20 25 30
[2296] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2297] 35 40 45
[2298] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser
[2299] 50 55 60
[2300] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2301] 65 70 75 80
[2302] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2303] 85 90 95
[2304] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2305] 100 105 110
[2306] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2307] 115 120 125
[2308] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2309] 130 135 140

[2310] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2311] 145 150 155 160
[2312] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2313] 165 170 175
[2314] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2315] 180 185 190
[2316] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2317] 195 200 205
[2318] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2319] 210 215 220
[2320] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2321] 225 230 235 240
[2322] Ser Ser Arg
[2323] <210> 71
[2324] <211> 243
[2325] <212> PRT
[2326] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2327] <220>
[2328] <223> 合成肽
[2329] <400> 71
[2330] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2331] 1 5 10 15
[2332] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2333] 20 25 30
[2334] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2335] 35 40 45
[2336] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[2337] 50 55 60
[2338] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2339] 65 70 75 80
[2340] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2341] 85 90 95
[2342] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2343] 100 105 110
[2344] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2345] 115 120 125
[2346] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2347] 130 135 140
[2348] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2349] 145 150 155 160
[2350] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2351] 165 170 175

[2352] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2353] 180 185 190
[2354] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2355] 195 200 205
[2356] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2357] 210 215 220
[2358] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2359] 225 230 235 240
[2360] Ser Ser Arg
[2361] <210> 72
[2362] <211> 243
[2363] <212> PRT
[2364] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2365] <220>
[2366] <223> 合成肽
[2367] <400> 72
[2368] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[2369] 1 5 10 15
[2370] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2371] 20 25 30
[2372] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2373] 35 40 45
[2374] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser
[2375] 50 55 60
[2376] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2377] 65 70 75 80
[2378] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2379] 85 90 95
[2380] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2381] 100 105 110
[2382] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2383] 115 120 125
[2384] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2385] 130 135 140
[2386] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2387] 145 150 155 160
[2388] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2389] 165 170 175
[2390] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2391] 180 185 190
[2392] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2393] 195 200 205

[2394] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2395] 210 215 220
[2396] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2397] 225 230 235 240
[2398] Ser Ser Arg
[2399] <210> 73
[2400] <211> 243
[2401] <212> PRT
[2402] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2403] <220>
[2404] <223> 合成肽
[2405] <400> 73
[2406] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
[2407] 1 5 10 15
[2408] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2409] 20 25 30
[2410] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2411] 35 40 45
[2412] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[2413] 50 55 60
[2414] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2415] 65 70 75 80
[2416] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2417] 85 90 95
[2418] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2419] 100 105 110
[2420] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2421] 115 120 125
[2422] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2423] 130 135 140
[2424] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2425] 145 150 155 160
[2426] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2427] 165 170 175
[2428] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2429] 180 185 190
[2430] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2431] 195 200 205
[2432] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2433] 210 215 220
[2434] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2435] 225 230 235 240

[2436] Ser Ser Arg
[2437] <210> 74
[2438] <211> 243
[2439] <212> PRT
[2440] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2441] <220>
[2442] <223> 合成肽
[2443] <400> 74
[2444] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
[2445] 1 5 10 15
[2446] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2447] 20 25 30
[2448] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2449] 35 40 45
[2450] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg Phe Ser Gly Ser
[2451] 50 55 60
[2452] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2453] 65 70 75 80
[2454] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2455] 85 90 95
[2456] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2457] 100 105 110
[2458] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2459] 115 120 125
[2460] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2461] 130 135 140
[2462] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2463] 145 150 155 160
[2464] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2465] 165 170 175
[2466] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2467] 180 185 190
[2468] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2469] 195 200 205
[2470] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2471] 210 215 220
[2472] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2473] 225 230 235 240
[2474] Ser Ser Arg
[2475] <210> 75
[2476] <211> 243
[2477] <212> PRT

[2478] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2479] <220>

[2480] <223> 合成肽

[2481] <400> 75

[2482] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys

[2483] 1 5 10 15

[2484] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[2485] 20 25 30

[2486] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[2487] 35 40 45

[2488] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[2489] 50 55 60

[2490] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[2491] 65 70 75 80

[2492] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[2493] 85 90 95

[2494] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

[2495] 100 105 110

[2496] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[2497] 115 120 125

[2498] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[2499] 130 135 140

[2500] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr

[2501] 145 150 155 160

[2502] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2503] 165 170 175

[2504] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[2505] 180 185 190

[2506] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr

[2507] 195 200 205

[2508] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2509] 210 215 220

[2510] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

[2511] 225 230 235 240

[2512] Ser Ser Arg

[2513] <210> 76

[2514] <211> 243

[2515] <212> PRT

[2516] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2517] <220>

[2518] <223> 合成肽

[2519] <400> 76

[2520] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
[2521] 1 5 10 15
[2522] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[2523] 20 25 30
[2524] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[2525] 35 40 45
[2526] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser
[2527] 50 55 60
[2528] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[2529] 65 70 75 80
[2530] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[2531] 85 90 95
[2532] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[2533] 100 105 110
[2534] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2535] 115 120 125
[2536] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2537] 130 135 140
[2538] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[2539] 145 150 155 160
[2540] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2541] 165 170 175
[2542] Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2543] 180 185 190
[2544] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg Leu Tyr
[2545] 195 200 205
[2546] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2547] 210 215 220
[2548] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[2549] 225 230 235 240
[2550] Ser Ser Arg
[2551] <210> 77
[2552] <211> 249
[2553] <212> PRT
[2554] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2555] <220>
[2556] <223> 合成肽
[2557] <400> 77
[2558] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2559] 1 5 10 15
[2560] Ser Val Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2561] 20 25 30

[2562] Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2563] 35 40 45
[2564] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[2565] 50 55 60
[2566] Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[2567] 65 70 75 80
[2568] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[2569] 85 90 95
[2570] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Val
[2571] 100 105 110
[2572] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[2573] 115 120 125
[2574] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
[2575] 130 135 140
[2576] Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val
[2577] 145 150 155 160
[2578] Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
[2579] 165 170 175
[2580] Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
[2581] 180 185 190
[2582] Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser
[2583] 195 200 205
[2584] Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile
[2585] 210 215 220
[2586] Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[2587] 225 230 235 240
[2588] Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[2589] 245
[2590] <210> 78
[2591] <211> 727
[2592] <212> PRT
[2593] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2594] <220>
[2595] <223> 合成肽
[2596] <400> 78
[2597] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2598] 1 5 10 15
[2599] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2600] 20 25 30
[2601] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2602] 35 40 45
[2603] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[2604] 50 55 60

[2605] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[2606] 65 70 75 80

[2607] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2608] 85 90 95

[2609] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[2610] 100 105 110

[2611] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[2612] 115 120 125

[2613] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

[2614] 130 135 140

[2615] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[2616] 145 150 155 160

[2617] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

[2618] 165 170 175

[2619] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala

[2620] 180 185 190

[2621] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

[2622] 195 200 205

[2623] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

[2624] 210 215 220

[2625] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly

[2626] 225 230 235 240

[2627] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

[2628] 245 250 255

[2629] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val

[2630] 260 265 270

[2631] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[2632] 275 280 285

[2633] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[2634] 290 295 300

[2635] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[2636] 305 310 315 320

[2637] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

[2638] 325 330 335

[2639] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[2640] 340 345 350

[2641] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

[2642] 355 360 365

[2643] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

[2644] 370 375 380

[2645] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

385 390 395 400
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
420 425 430
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
465 470 475 480
Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
485 490 495
Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
500 505 510
Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
515 520 525
Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
530 535 540
Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
545 550 555 560
Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
565 570 575
Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
580 585 590
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
595 600 605
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
610 615 620
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
625 630 635 640
Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
645 650 655
Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
660 665 670
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
675 680 685
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
690 695 700
Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
705 710 715 720
Leu Val Thr Val Ser Ser Arg

[2688] 725

[2689] <210> 79

[2690] <211> 727

[2691] <212> PRT

[2692] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2693] <220>

[2694] <223> 合成肽

[2695] <400> 79

[2696] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[2697] 1 5 10 15

[2698] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[2699] 20 25 30

[2700] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[2701] 35 40 45

[2702] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[2703] 50 55 60

[2704] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[2705] 65 70 75 80

[2706] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2707] 85 90 95

[2708] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[2709] 100 105 110

[2710] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[2711] 115 120 125

[2712] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

[2713] 130 135 140

[2714] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[2715] 145 150 155 160

[2716] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

[2717] 165 170 175

[2718] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala

[2719] 180 185 190

[2720] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

[2721] 195 200 205

[2722] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

[2723] 210 215 220

[2724] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly

[2725] 225 230 235 240

[2726] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

[2727] 245 250 255

[2728] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val

[2729] 260 265 270

[2730] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2731] 275 280 285
[2732] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[2733] 290 295 300
[2734] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2735] 305 310 315 320
[2736] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2737] 325 330 335
[2738] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2739] 340 345 350
[2740] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[2741] 355 360 365
[2742] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2743] 370 375 380
[2744] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2745] 385 390 395 400
[2746] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2747] 405 410 415
[2748] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2749] 420 425 430
[2750] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2751] 435 440 445
[2752] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2753] 450 455 460
[2754] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[2755] 465 470 475 480
[2756] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[2757] 485 490 495
[2758] Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[2759] 500 505 510
[2760] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[2761] 515 520 525
[2762] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
[2763] 530 535 540
[2764] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[2765] 545 550 555 560
[2766] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[2767] 565 570 575
[2768] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2769] 580 585 590
[2770] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2771] 595 600 605

[2772] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[2773] 610 615 620
[2774] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[2775] 625 630 635 640
[2776] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[2777] 645 650 655
[2778] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[2779] 660 665 670
[2780] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[2781] 675 680 685
[2782] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2783] 690 695 700
[2784] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[2785] 705 710 715 720
[2786] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[2787] 725
[2788] <210> 80
[2789] <211> 727
[2790] <212> PRT
[2791] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2792] <220>
[2793] <223> 合成肽
[2794] <400> 80
[2795] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2796] 1 5 10 15
[2797] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2798] 20 25 30
[2799] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2800] 35 40 45
[2801] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[2802] 50 55 60
[2803] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2804] 65 70 75 80
[2805] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2806] 85 90 95
[2807] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[2808] 100 105 110
[2809] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[2810] 115 120 125
[2811] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[2812] 130 135 140
[2813] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[2814] 145 150 155 160
[2815] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[2816] 165 170 175
[2817] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[2818] 180 185 190
[2819] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[2820] 195 200 205
[2821] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[2822] 210 215 220
[2823] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[2824] 225 230 235 240
[2825] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[2826] 245 250 255
[2827] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[2828] 260 265 270
[2829] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2830] 275 280 285
[2831] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[2832] 290 295 300
[2833] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2834] 305 310 315 320
[2835] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2836] 325 330 335
[2837] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2838] 340 345 350
[2839] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[2840] 355 360 365
[2841] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2842] 370 375 380
[2843] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2844] 385 390 395 400
[2845] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2846] 405 410 415
[2847] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2848] 420 425 430
[2849] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2850] 435 440 445
[2851] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2852] 450 455 460
[2853] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[2854] 465 470 475 480
[2855] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val

[2856] 485 490 495
[2857] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[2858] 500 505 510
[2859] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[2860] 515 520 525
[2861] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
[2862] 530 535 540
[2863] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[2864] 545 550 555 560
[2865] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[2866] 565 570 575
[2867] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2868] 580 585 590
[2869] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2870] 595 600 605
[2871] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[2872] 610 615 620
[2873] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[2874] 625 630 635 640
[2875] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[2876] 645 650 655
[2877] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[2878] 660 665 670
[2879] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[2880] 675 680 685
[2881] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2882] 690 695 700
[2883] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[2884] 705 710 715 720
[2885] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[2886] 725
[2887] <210> 81
[2888] <211> 727
[2889] <212> PRT
[2890] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2891] <220>
[2892] <223> 合成肽
[2893] <400> 81
[2894] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2895] 1 5 10 15
[2896] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2897] 20 25 30

[2898] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2899] 35 40 45
[2900] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[2901] 50 55 60
[2902] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2903] 65 70 75 80
[2904] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2905] 85 90 95
[2906] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[2907] 100 105 110
[2908] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[2909] 115 120 125
[2910] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[2911] 130 135 140
[2912] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[2913] 145 150 155 160
[2914] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[2915] 165 170 175
[2916] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[2917] 180 185 190
[2918] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[2919] 195 200 205
[2920] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[2921] 210 215 220
[2922] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[2923] 225 230 235 240
[2924] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[2925] 245 250 255
[2926] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[2927] 260 265 270
[2928] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2929] 275 280 285
[2930] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[2931] 290 295 300
[2932] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2933] 305 310 315 320
[2934] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2935] 325 330 335
[2936] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2937] 340 345 350
[2938] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[2939] 355 360 365

[2940] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2941] 370 375 380
[2942] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2943] 385 390 395 400
[2944] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2945] 405 410 415
[2946] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2947] 420 425 430
[2948] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2949] 435 440 445
[2950] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2951] 450 455 460
[2952] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[2953] 465 470 475 480
[2954] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[2955] 485 490 495
[2956] Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[2957] 500 505 510
[2958] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[2959] 515 520 525
[2960] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
[2961] 530 535 540
[2962] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[2963] 545 550 555 560
[2964] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[2965] 565 570 575
[2966] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2967] 580 585 590
[2968] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2969] 595 600 605
[2970] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[2971] 610 615 620
[2972] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[2973] 625 630 635 640
[2974] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[2975] 645 650 655
[2976] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[2977] 660 665 670
[2978] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[2979] 675 680 685
[2980] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2981] 690 695 700

[2982] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[2983] 705 710 715 720
[2984] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[2985] 725
[2986] <210> 82
[2987] <211> 725
[2988] <212> PRT
[2989] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2990] <220>
[2991] <223> 合成肽
[2992] <400> 82
[2993] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2994] 1 5 10 15
[2995] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[2996] 20 25 30
[2997] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[2998] 35 40 45
[2999] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3000] 50 55 60
[3001] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3002] 65 70 75 80
[3003] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr
[3004] 85 90 95
[3005] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
[3006] 100 105 110
[3007] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[3008] 115 120 125
[3009] Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
[3010] 130 135 140
[3011] Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
[3012] 145 150 155 160
[3013] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[3014] 165 170 175
[3015] Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3016] 180 185 190
[3017] Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
[3018] 195 200 205
[3019] Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3020] 210 215 220
[3021] Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[3022] 225 230 235 240
[3023] Gly Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

[3024] 245 250 255
[3025] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu
[3026] 260 265 270
[3027] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[3028] 275 280 285
[3029] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[3030] 290 295 300
[3031] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[3032] 305 310 315 320
[3033] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[3034] 325 330 335
[3035] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala
[3036] 340 345 350
[3037] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[3038] 355 360 365
[3039] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[3040] 370 375 380
[3041] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[3042] 385 390 395 400
[3043] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[3044] 405 410 415
[3045] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[3046] 420 425 430
[3047] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[3048] 435 440 445
[3049] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[3050] 450 455 460
[3051] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser
[3052] 465 470 475 480
[3053] Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
[3054] 485 490 495
[3055] Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys
[3056] 500 505 510
[3057] Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
[3058] 515 520 525
[3059] Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
[3060] 530 535 540
[3061] Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
[3062] 545 550 555 560
[3063] Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser
[3064] 565 570 575
[3065] Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

[3066] 580 585 590
[3067] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[3068] 595 600 605
[3069] Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
[3070] 610 615 620
[3071] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser
[3072] 625 630 635 640
[3073] Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3074] 645 650 655
[3075] Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp
[3076] 660 665 670
[3077] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
[3078] 675 680 685
[3079] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[3080] 690 695 700
[3081] Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3082] 705 710 715 720
[3083] Thr Val Ser Ser Arg
[3084] 725
[3085] <210> 83
[3086] <211> 725
[3087] <212> PRT
[3088] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3089] <220>
[3090] <223> 合成肽
[3091] <400> 83
[3092] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3093] 1 5 10 15
[3094] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[3095] 20 25 30
[3096] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[3097] 35 40 45
[3098] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3099] 50 55 60
[3100] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3101] 65 70 75 80
[3102] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr
[3103] 85 90 95
[3104] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
[3105] 100 105 110
[3106] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[3107] 115 120 125

[3108] Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
[3109] 130 135 140
[3110] Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
[3111] 145 150 155 160
[3112] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[3113] 165 170 175
[3114] Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3115] 180 185 190
[3116] Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
[3117] 195 200 205
[3118] Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3119] 210 215 220
[3120] Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[3121] 225 230 235 240
[3122] Gly Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
[3123] 245 250 255
[3124] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu
[3125] 260 265 270
[3126] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[3127] 275 280 285
[3128] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[3129] 290 295 300
[3130] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[3131] 305 310 315 320
[3132] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[3133] 325 330 335
[3134] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala
[3135] 340 345 350
[3136] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[3137] 355 360 365
[3138] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[3139] 370 375 380
[3140] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[3141] 385 390 395 400
[3142] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[3143] 405 410 415
[3144] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[3145] 420 425 430
[3146] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[3147] 435 440 445
[3148] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[3149] 450 455 460

[3150] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser
[3151] 465 470 475 480
[3152] Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
[3153] 485 490 495
[3154] Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys
[3155] 500 505 510
[3156] Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
[3157] 515 520 525
[3158] Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
[3159] 530 535 540
[3160] Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
[3161] 545 550 555 560
[3162] Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser
[3163] 565 570 575
[3164] Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
[3165] 580 585 590
[3166] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[3167] 595 600 605
[3168] Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
[3169] 610 615 620
[3170] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser
[3171] 625 630 635 640
[3172] Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3173] 645 650 655
[3174] Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp
[3175] 660 665 670
[3176] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
[3177] 675 680 685
[3178] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[3179] 690 695 700
[3180] Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3181] 705 710 715 720
[3182] Thr Val Ser Ser Arg
[3183] 725
[3184] <210> 84
[3185] <211> 725
[3186] <212> PRT
[3187] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3188] <220>
[3189] <223> 合成肽
[3190] <400> 84
[3191] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[3192] 1 5 10 15
[3193] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[3194] 20 25 30
[3195] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[3196] 35 40 45
[3197] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3198] 50 55 60
[3199] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3200] 65 70 75 80
[3201] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr
[3202] 85 90 95
[3203] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
[3204] 100 105 110
[3205] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[3206] 115 120 125
[3207] Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
[3208] 130 135 140
[3209] Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
[3210] 145 150 155 160
[3211] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[3212] 165 170 175
[3213] Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3214] 180 185 190
[3215] Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
[3216] 195 200 205
[3217] Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3218] 210 215 220
[3219] Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[3220] 225 230 235 240
[3221] Gly Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
[3222] 245 250 255
[3223] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu
[3224] 260 265 270
[3225] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[3226] 275 280 285
[3227] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[3228] 290 295 300
[3229] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[3230] 305 310 315 320
[3231] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[3232] 325 330 335
[3233] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala

[3234] 340 345 350
[3235] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[3236] 355 360 365
[3237] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[3238] 370 375 380
[3239] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[3240] 385 390 395 400
[3241] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[3242] 405 410 415
[3243] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[3244] 420 425 430
[3245] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[3246] 435 440 445
[3247] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[3248] 450 455 460
[3249] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser
[3250] 465 470 475 480
[3251] Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
[3252] 485 490 495
[3253] Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys
[3254] 500 505 510
[3255] Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
[3256] 515 520 525
[3257] Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
[3258] 530 535 540
[3259] Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
[3260] 545 550 555 560
[3261] Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser
[3262] 565 570 575
[3263] Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
[3264] 580 585 590
[3265] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[3266] 595 600 605
[3267] Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
[3268] 610 615 620
[3269] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser
[3270] 625 630 635 640
[3271] Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3272] 645 650 655
[3273] Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp
[3274] 660 665 670
[3275] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg

[3276] 675 680 685
[3277] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[3278] 690 695 700
[3279] Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3280] 705 710 715 720
[3281] Thr Val Ser Ser Arg
[3282] 725
[3283] <210> 85
[3284] <211> 725
[3285] <212> PRT
[3286] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3287] <220>
[3288] <223> 合成肽
[3289] <400> 85
[3290] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3291] 1 5 10 15
[3292] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[3293] 20 25 30
[3294] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[3295] 35 40 45
[3296] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[3297] 50 55 60
[3298] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3299] 65 70 75 80
[3300] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr
[3301] 85 90 95
[3302] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
[3303] 100 105 110
[3304] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[3305] 115 120 125
[3306] Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
[3307] 130 135 140
[3308] Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
[3309] 145 150 155 160
[3310] Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[3311] 165 170 175
[3312] Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3313] 180 185 190
[3314] Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
[3315] 195 200 205
[3316] Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3317] 210 215 220

[3318] Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[3319] 225 230 235 240
[3320] Gly Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
[3321] 245 250 255
[3322] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu
[3323] 260 265 270
[3324] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[3325] 275 280 285
[3326] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[3327] 290 295 300
[3328] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[3329] 305 310 315 320
[3330] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[3331] 325 330 335
[3332] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala
[3333] 340 345 350
[3334] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[3335] 355 360 365
[3336] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[3337] 370 375 380
[3338] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[3339] 385 390 395 400
[3340] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[3341] 405 410 415
[3342] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[3343] 420 425 430
[3344] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[3345] 435 440 445
[3346] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[3347] 450 455 460
[3348] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser
[3349] 465 470 475 480
[3350] Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro
[3351] 485 490 495
[3352] Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys
[3353] 500 505 510
[3354] Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val
[3355] 515 520 525
[3356] Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser
[3357] 530 535 540
[3358] Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu
[3359] 545 550 555 560

[3360] Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser
[3361] 565 570 575
[3362] Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
[3363] 580 585 590
[3364] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[3365] 595 600 605
[3366] Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
[3367] 610 615 620
[3368] Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser
[3369] 625 630 635 640
[3370] Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[3371] 645 650 655
[3372] Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp
[3373] 660 665 670
[3374] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Arg
[3375] 675 680 685
[3376] Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
[3377] 690 695 700
[3378] Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3379] 705 710 715 720
[3380] Thr Val Ser Ser Arg
[3381] 725
[3382] <210> 86
[3383] <211> 727
[3384] <212> PRT
[3385] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3386] <220>
[3387] <223> 合成肽
[3388] <400> 86
[3389] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3390] 1 5 10 15
[3391] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3392] 20 25 30
[3393] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3394] 35 40 45
[3395] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3396] 50 55 60
[3397] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[3398] 65 70 75 80
[3399] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3400] 85 90 95
[3401] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[3402] 100 105 110
[3403] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[3404] 115 120 125
[3405] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[3406] 130 135 140
[3407] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[3408] 145 150 155 160
[3409] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
[3410] 165 170 175
[3411] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
[3412] 180 185 190
[3413] Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[3414] 195 200 205
[3415] Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[3416] 210 215 220
[3417] Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[3418] 225 230 235 240
[3419] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[3420] 245 250 255
[3421] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[3422] 260 265 270
[3423] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3424] 275 280 285
[3425] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3426] 290 295 300
[3427] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3428] 305 310 315 320
[3429] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3430] 325 330 335
[3431] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3432] 340 345 350
[3433] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3434] 355 360 365
[3435] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3436] 370 375 380
[3437] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3438] 385 390 395 400
[3439] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3440] 405 410 415
[3441] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3442] 420 425 430
[3443] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

[3444] 435 440 445
[3445] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3446] 450 455 460
[3447] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[3448] 465 470 475 480
[3449] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[3450] 485 490 495
[3451] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[3452] 500 505 510
[3453] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[3454] 515 520 525
[3455] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
[3456] 530 535 540
[3457] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[3458] 545 550 555 560
[3459] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[3460] 565 570 575
[3461] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[3462] 580 585 590
[3463] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3464] 595 600 605
[3465] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[3466] 610 615 620
[3467] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[3468] 625 630 635 640
[3469] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3470] 645 650 655
[3471] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[3472] 660 665 670
[3473] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[3474] 675 680 685
[3475] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[3476] 690 695 700
[3477] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[3478] 705 710 715 720
[3479] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[3480] 725
[3481] <210> 87
[3482] <211> 725
[3483] <212> PRT
[3484] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3485] <220>

[3486] <223> 合成肽

[3487] <400> 87

[3488] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln

[3489] 1 5 10 15

[3490] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val

[3491] 20 25 30

[3492] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr

[3493] 35 40 45

[3494] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

[3495] 50 55 60

[3496] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

[3497] 65 70 75 80

[3498] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His

[3499] 85 90 95

[3500] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

[3501] 100 105 110

[3502] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[3503] 115 120 125

[3504] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[3505] 130 135 140

[3506] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr

[3507] 145 150 155 160

[3508] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[3509] 165 170 175

[3510] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[3511] 180 185 190

[3512] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[3513] 195 200 205

[3514] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3515] 210 215 220

[3516] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

[3517] 225 230 235 240

[3518] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

[3519] 245 250 255

[3520] Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[3521] 260 265 270

[3522] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

[3523] 275 280 285

[3524] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[3525] 290 295 300

[3526] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

[3527] 305 310 315 320

[3528] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3529] 325 330 335
[3530] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3531] 340 345 350
[3532] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3533] 355 360 365
[3534] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[3535] 370 375 380
[3536] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3537] 385 390 395 400
[3538] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3539] 405 410 415
[3540] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3541] 420 425 430
[3542] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3543] 435 440 445
[3544] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3545] 450 455 460
[3546] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Glu Val Gln Leu
[3547] 465 470 475 480
[3548] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
[3549] 485 490 495
[3550] Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp
[3551] 500 505 510
[3552] Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Tyr
[3553] 515 520 525
[3554] Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val
[3555] 530 535 540
[3556] Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
[3557] 545 550 555 560
[3558] Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ser
[3559] 565 570 575
[3560] Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3561] 580 585 590
[3562] Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3563] 595 600 605
[3564] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
[3565] 610 615 620
[3566] Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[3567] 625 630 635 640
[3568] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[3569] 645 650 655

[3570] Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His
[3571] 660 665 670
[3572] Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
[3573] 675 680 685
[3574] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe
[3575] 690 695 700
[3576] Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
[3577] 705 710 715 720
[3578] Val Glu Ile Lys Arg
[3579] 725
[3580] <210> 88
[3581] <211> 725
[3582] <212> PRT
[3583] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3584] <220>
[3585] <223> 合成肽
[3586] <400> 88
[3587] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[3588] 1 5 10 15
[3589] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[3590] 20 25 30
[3591] Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
[3592] 35 40 45
[3593] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[3594] 50 55 60
[3595] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[3596] 65 70 75 80
[3597] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[3598] 85 90 95
[3599] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[3600] 100 105 110
[3601] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[3602] 115 120 125
[3603] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3604] 130 135 140
[3605] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[3606] 145 150 155 160
[3607] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3608] 165 170 175
[3609] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3610] 180 185 190
[3611] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[3612] 195 200 205
[3613] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3614] 210 215 220
[3615] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[3616] 225 230 235 240
[3617] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[3618] 245 250 255
[3619] Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3620] 260 265 270
[3621] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3622] 275 280 285
[3623] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3624] 290 295 300
[3625] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3626] 305 310 315 320
[3627] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3628] 325 330 335
[3629] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3630] 340 345 350
[3631] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3632] 355 360 365
[3633] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[3634] 370 375 380
[3635] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3636] 385 390 395 400
[3637] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3638] 405 410 415
[3639] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3640] 420 425 430
[3641] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3642] 435 440 445
[3643] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3644] 450 455 460
[3645] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Glu Val Gln Leu
[3646] 465 470 475 480
[3647] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val
[3648] 485 490 495
[3649] Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Asn Trp
[3650] 500 505 510
[3651] Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Asn Ile Tyr
[3652] 515 520 525
[3653] Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

[3654] 530 535 540
[3655] Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser
[3656] 545 550 555 560
[3657] Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ser
[3658] 565 570 575
[3659] Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3660] 580 585 590
[3661] Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3662] 595 600 605
[3663] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser
[3664] 610 615 620
[3665] Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
[3666] 625 630 635 640
[3667] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[3668] 645 650 655
[3669] Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His
[3670] 660 665 670
[3671] Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[3672] 675 680 685
[3673] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
[3674] 690 695 700
[3675] Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
[3676] 705 710 715 720
[3677] Val Glu Ile Lys Arg
[3678] 725
[3679] <210> 89
[3680] <211> 727
[3681] <212> PRT
[3682] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3683] <220>
[3684] <223> 合成肽
[3685] <400> 89
[3686] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3687] 1 5 10 15
[3688] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3689] 20 25 30
[3690] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3691] 35 40 45
[3692] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3693] 50 55 60
[3694] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[3695] 65 70 75 80

[3696] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3697] 85 90 95
[3698] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[3699] 100 105 110
[3700] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[3701] 115 120 125
[3702] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[3703] 130 135 140
[3704] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[3705] 145 150 155 160
[3706] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[3707] 165 170 175
[3708] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[3709] 180 185 190
[3710] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[3711] 195 200 205
[3712] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[3713] 210 215 220
[3714] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[3715] 225 230 235 240
[3716] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[3717] 245 250 255
[3718] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[3719] 260 265 270
[3720] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3721] 275 280 285
[3722] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3723] 290 295 300
[3724] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3725] 305 310 315 320
[3726] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3727] 325 330 335
[3728] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3729] 340 345 350
[3730] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3731] 355 360 365
[3732] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3733] 370 375 380
[3734] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3735] 385 390 395 400
[3736] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3737] 405 410 415

[3738] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3739] 420 425 430
[3740] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3741] 435 440 445
[3742] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3743] 450 455 460
[3744] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[3745] 465 470 475 480
[3746] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[3747] 485 490 495
[3748] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[3749] 500 505 510
[3750] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[3751] 515 520 525
[3752] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg
[3753] 530 535 540
[3754] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[3755] 545 550 555 560
[3756] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[3757] 565 570 575
[3758] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[3759] 580 585 590
[3760] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3761] 595 600 605
[3762] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[3763] 610 615 620
[3764] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[3765] 625 630 635 640
[3766] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3767] 645 650 655
[3768] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[3769] 660 665 670
[3770] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[3771] 675 680 685
[3772] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[3773] 690 695 700
[3774] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[3775] 705 710 715 720
[3776] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[3777] 725
[3778] <210> 90
[3779] <211> 727

[3780] <212> PRT
[3781] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3782] <220>
[3783] <223> 合成肽
[3784] <400> 90
[3785] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3786] 1 5 10 15
[3787] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3788] 20 25 30
[3789] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3790] 35 40 45
[3791] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3792] 50 55 60
[3793] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[3794] 65 70 75 80
[3795] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3796] 85 90 95
[3797] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[3798] 100 105 110
[3799] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[3800] 115 120 125
[3801] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[3802] 130 135 140
[3803] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[3804] 145 150 155 160
[3805] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[3806] 165 170 175
[3807] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[3808] 180 185 190
[3809] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[3810] 195 200 205
[3811] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[3812] 210 215 220
[3813] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[3814] 225 230 235 240
[3815] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[3816] 245 250 255
[3817] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[3818] 260 265 270
[3819] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3820] 275 280 285
[3821] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[3822] 290 295 300
[3823] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3824] 305 310 315 320
[3825] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3826] 325 330 335
[3827] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3828] 340 345 350
[3829] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3830] 355 360 365
[3831] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3832] 370 375 380
[3833] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3834] 385 390 395 400
[3835] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3836] 405 410 415
[3837] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3838] 420 425 430
[3839] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3840] 435 440 445
[3841] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3842] 450 455 460
[3843] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[3844] 465 470 475 480
[3845] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[3846] 485 490 495
[3847] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[3848] 500 505 510
[3849] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[3850] 515 520 525
[3851] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg
[3852] 530 535 540
[3853] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[3854] 545 550 555 560
[3855] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[3856] 565 570 575
[3857] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[3858] 580 585 590
[3859] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3860] 595 600 605
[3861] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[3862] 610 615 620
[3863] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

[3864] 625 630 635 640
[3865] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3866] 645 650 655
[3867] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[3868] 660 665 670
[3869] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[3870] 675 680 685
[3871] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[3872] 690 695 700
[3873] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[3874] 705 710 715 720
[3875] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[3876] 725
[3877] <210> 91
[3878] <211> 727
[3879] <212> PRT
[3880] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3881] <220>
[3882] <223> 合成肽
[3883] <400> 91
[3884] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3885] 1 5 10 15
[3886] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3887] 20 25 30
[3888] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3889] 35 40 45
[3890] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3891] 50 55 60
[3892] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[3893] 65 70 75 80
[3894] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3895] 85 90 95
[3896] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[3897] 100 105 110
[3898] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[3899] 115 120 125
[3900] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[3901] 130 135 140
[3902] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[3903] 145 150 155 160
[3904] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[3905] 165 170 175

[3906] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[3907] 180 185 190
[3908] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[3909] 195 200 205
[3910] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[3911] 210 215 220
[3912] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[3913] 225 230 235 240
[3914] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[3915] 245 250 255
[3916] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[3917] 260 265 270
[3918] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3919] 275 280 285
[3920] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3921] 290 295 300
[3922] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3923] 305 310 315 320
[3924] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3925] 325 330 335
[3926] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3927] 340 345 350
[3928] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3929] 355 360 365
[3930] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3931] 370 375 380
[3932] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3933] 385 390 395 400
[3934] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3935] 405 410 415
[3936] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3937] 420 425 430
[3938] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3939] 435 440 445
[3940] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3941] 450 455 460
[3942] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[3943] 465 470 475 480
[3944] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[3945] 485 490 495
[3946] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[3947] 500 505 510

[3948] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[3949] 515 520 525
[3950] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg
[3951] 530 535 540
[3952] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[3953] 545 550 555 560
[3954] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[3955] 565 570 575
[3956] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[3957] 580 585 590
[3958] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3959] 595 600 605
[3960] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[3961] 610 615 620
[3962] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[3963] 625 630 635 640
[3964] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3965] 645 650 655
[3966] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[3967] 660 665 670
[3968] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[3969] 675 680 685
[3970] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[3971] 690 695 700
[3972] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[3973] 705 710 715 720
[3974] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[3975] 725
[3976] <210> 92
[3977] <211> 727
[3978] <212> PRT
[3979] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3980] <220>
[3981] <223> 合成肽
[3982] <400> 92
[3983] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3984] 1 5 10 15
[3985] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3986] 20 25 30
[3987] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3988] 35 40 45
[3989] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[3990] 50 55 60

[3991] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[3992] 65 70 75 80

[3993] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3994] 85 90 95

[3995] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[3996] 100 105 110

[3997] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[3998] 115 120 125

[3999] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

[4000] 130 135 140

[4001] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[4002] 145 150 155 160

[4003] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

[4004] 165 170 175

[4005] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala

[4006] 180 185 190

[4007] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

[4008] 195 200 205

[4009] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

[4010] 210 215 220

[4011] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly

[4012] 225 230 235 240

[4013] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

[4014] 245 250 255

[4015] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val

[4016] 260 265 270

[4017] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[4018] 275 280 285

[4019] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[4020] 290 295 300

[4021] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[4022] 305 310 315 320

[4023] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

[4024] 325 330 335

[4025] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[4026] 340 345 350

[4027] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

[4028] 355 360 365

[4029] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

[4030] 370 375 380

[4031] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

[4032] 385 390 395 400
[4033] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4034] 405 410 415
[4035] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4036] 420 425 430
[4037] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4038] 435 440 445
[4039] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4040] 450 455 460
[4041] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4042] 465 470 475 480
[4043] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4044] 485 490 495
[4045] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4046] 500 505 510
[4047] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4048] 515 520 525
[4049] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg
[4050] 530 535 540
[4051] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4052] 545 550 555 560
[4053] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4054] 565 570 575
[4055] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4056] 580 585 590
[4057] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4058] 595 600 605
[4059] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4060] 610 615 620
[4061] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4062] 625 630 635 640
[4063] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4064] 645 650 655
[4065] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4066] 660 665 670
[4067] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4068] 675 680 685
[4069] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4070] 690 695 700
[4071] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4072] 705 710 715 720
[4073] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg

[4074] 725

[4075] <210> 93

[4076] <211> 727

[4077] <212> PRT

[4078] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4079] <220>

[4080] <223> 合成肽

[4081] <400> 93

[4082] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[4083] 1 5 10 15

[4084] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[4085] 20 25 30

[4086] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[4087] 35 40 45

[4088] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[4089] 50 55 60

[4090] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[4091] 65 70 75 80

[4092] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4093] 85 90 95

[4094] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[4095] 100 105 110

[4096] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

[4097] 115 120 125

[4098] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val

[4099] 130 135 140

[4100] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[4101] 145 150 155 160

[4102] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp

[4103] 165 170 175

[4104] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala

[4105] 180 185 190

[4106] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

[4107] 195 200 205

[4108] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

[4109] 210 215 220

[4110] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly

[4111] 225 230 235 240

[4112] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

[4113] 245 250 255

[4114] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val

[4115] 260 265 270

[4116] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4117] 275 280 285
[4118] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4119] 290 295 300
[4120] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4121] 305 310 315 320
[4122] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4123] 325 330 335
[4124] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4125] 340 345 350
[4126] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4127] 355 360 365
[4128] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4129] 370 375 380
[4130] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4131] 385 390 395 400
[4132] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4133] 405 410 415
[4134] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4135] 420 425 430
[4136] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4137] 435 440 445
[4138] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4139] 450 455 460
[4140] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4141] 465 470 475 480
[4142] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4143] 485 490 495
[4144] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4145] 500 505 510
[4146] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4147] 515 520 525
[4148] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg
[4149] 530 535 540
[4150] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4151] 545 550 555 560
[4152] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4153] 565 570 575
[4154] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4155] 580 585 590
[4156] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4157] 595 600 605

[4158] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4159] 610 615 620
[4160] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4161] 625 630 635 640
[4162] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4163] 645 650 655
[4164] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4165] 660 665 670
[4166] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4167] 675 680 685
[4168] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4169] 690 695 700
[4170] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4171] 705 710 715 720
[4172] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4173] 725
[4174] <210> 94
[4175] <211> 727
[4176] <212> PRT
[4177] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4178] <220>
[4179] <223> 合成肽
[4180] <400> 94
[4181] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4182] 1 5 10 15
[4183] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4184] 20 25 30
[4185] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4186] 35 40 45
[4187] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4188] 50 55 60
[4189] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4190] 65 70 75 80
[4191] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4192] 85 90 95
[4193] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[4194] 100 105 110
[4195] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4196] 115 120 125
[4197] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4198] 130 135 140
[4199] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala

[4200] 145 150 155 160
[4201] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4202] 165 170 175
[4203] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4204] 180 185 190
[4205] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4206] 195 200 205
[4207] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4208] 210 215 220
[4209] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4210] 225 230 235 240
[4211] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[4212] 245 250 255
[4213] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4214] 260 265 270
[4215] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4216] 275 280 285
[4217] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4218] 290 295 300
[4219] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4220] 305 310 315 320
[4221] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4222] 325 330 335
[4223] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4224] 340 345 350
[4225] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4226] 355 360 365
[4227] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4228] 370 375 380
[4229] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4230] 385 390 395 400
[4231] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4232] 405 410 415
[4233] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4234] 420 425 430
[4235] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4236] 435 440 445
[4237] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4238] 450 455 460
[4239] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4240] 465 470 475 480
[4241] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val

[4242] 485 490 495
[4243] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4244] 500 505 510
[4245] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4246] 515 520 525
[4247] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg
[4248] 530 535 540
[4249] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4250] 545 550 555 560
[4251] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4252] 565 570 575
[4253] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4254] 580 585 590
[4255] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4256] 595 600 605
[4257] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4258] 610 615 620
[4259] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4260] 625 630 635 640
[4261] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4262] 645 650 655
[4263] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4264] 660 665 670
[4265] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4266] 675 680 685
[4267] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4268] 690 695 700
[4269] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4270] 705 710 715 720
[4271] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4272] 725
[4273] <210> 95
[4274] <211> 727
[4275] <212> PRT
[4276] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4277] <220>
[4278] <223> 合成肽
[4279] <400> 95
[4280] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4281] 1 5 10 15
[4282] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4283] 20 25 30

[4284] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4285] 35 40 45
[4286] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4287] 50 55 60
[4288] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4289] 65 70 75 80
[4290] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4291] 85 90 95
[4292] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[4293] 100 105 110
[4294] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4295] 115 120 125
[4296] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4297] 130 135 140
[4298] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[4299] 145 150 155 160
[4300] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4301] 165 170 175
[4302] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4303] 180 185 190
[4304] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4305] 195 200 205
[4306] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4307] 210 215 220
[4308] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4309] 225 230 235 240
[4310] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[4311] 245 250 255
[4312] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4313] 260 265 270
[4314] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4315] 275 280 285
[4316] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4317] 290 295 300
[4318] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4319] 305 310 315 320
[4320] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4321] 325 330 335
[4322] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4323] 340 345 350
[4324] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4325] 355 360 365

[4326] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4327] 370 375 380
[4328] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4329] 385 390 395 400
[4330] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4331] 405 410 415
[4332] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4333] 420 425 430
[4334] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4335] 435 440 445
[4336] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4337] 450 455 460
[4338] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4339] 465 470 475 480
[4340] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4341] 485 490 495
[4342] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4343] 500 505 510
[4344] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4345] 515 520 525
[4346] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg
[4347] 530 535 540
[4348] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4349] 545 550 555 560
[4350] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4351] 565 570 575
[4352] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4353] 580 585 590
[4354] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4355] 595 600 605
[4356] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4357] 610 615 620
[4358] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4359] 625 630 635 640
[4360] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4361] 645 650 655
[4362] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4363] 660 665 670
[4364] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4365] 675 680 685
[4366] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4367] 690 695 700

[4368] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4369] 705 710 715 720
[4370] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4371] 725
[4372] <210> 96
[4373] <211> 727
[4374] <212> PRT
[4375] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4376] <220>
[4377] <223> 合成肽
[4378] <400> 96
[4379] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4380] 1 5 10 15
[4381] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4382] 20 25 30
[4383] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4384] 35 40 45
[4385] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4386] 50 55 60
[4387] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4388] 65 70 75 80
[4389] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4390] 85 90 95
[4391] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[4392] 100 105 110
[4393] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4394] 115 120 125
[4395] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4396] 130 135 140
[4397] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[4398] 145 150 155 160
[4399] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4400] 165 170 175
[4401] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4402] 180 185 190
[4403] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4404] 195 200 205
[4405] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4406] 210 215 220
[4407] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4408] 225 230 235 240
[4409] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr

[4410] 245 250 255
[4411] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4412] 260 265 270
[4413] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4414] 275 280 285
[4415] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4416] 290 295 300
[4417] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4418] 305 310 315 320
[4419] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4420] 325 330 335
[4421] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4422] 340 345 350
[4423] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4424] 355 360 365
[4425] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4426] 370 375 380
[4427] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4428] 385 390 395 400
[4429] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4430] 405 410 415
[4431] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4432] 420 425 430
[4433] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4434] 435 440 445
[4435] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4436] 450 455 460
[4437] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4438] 465 470 475 480
[4439] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4440] 485 490 495
[4441] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4442] 500 505 510
[4443] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4444] 515 520 525
[4445] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg
[4446] 530 535 540
[4447] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4448] 545 550 555 560
[4449] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4450] 565 570 575
[4451] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[4452] 580 585 590
[4453] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4454] 595 600 605
[4455] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4456] 610 615 620
[4457] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4458] 625 630 635 640
[4459] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4460] 645 650 655
[4461] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4462] 660 665 670
[4463] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4464] 675 680 685
[4465] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4466] 690 695 700
[4467] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4468] 705 710 715 720
[4469] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4470] 725
[4471] <210> 97
[4472] <211> 727
[4473] <212> PRT
[4474] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4475] <220>
[4476] <223> 合成肽
[4477] <400> 97
[4478] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4479] 1 5 10 15
[4480] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4481] 20 25 30
[4482] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4483] 35 40 45
[4484] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4485] 50 55 60
[4486] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4487] 65 70 75 80
[4488] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4489] 85 90 95
[4490] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[4491] 100 105 110
[4492] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4493] 115 120 125

[4494] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4495] 130 135 140
[4496] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[4497] 145 150 155 160
[4498] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4499] 165 170 175
[4500] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4501] 180 185 190
[4502] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4503] 195 200 205
[4504] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4505] 210 215 220
[4506] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4507] 225 230 235 240
[4508] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[4509] 245 250 255
[4510] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4511] 260 265 270
[4512] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4513] 275 280 285
[4514] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4515] 290 295 300
[4516] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4517] 305 310 315 320
[4518] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4519] 325 330 335
[4520] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4521] 340 345 350
[4522] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4523] 355 360 365
[4524] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4525] 370 375 380
[4526] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4527] 385 390 395 400
[4528] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4529] 405 410 415
[4530] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4531] 420 425 430
[4532] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4533] 435 440 445
[4534] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4535] 450 455 460

[4536] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4537] 465 470 475 480
[4538] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4539] 485 490 495
[4540] Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4541] 500 505 510
[4542] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4543] 515 520 525
[4544] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Ala Arg
[4545] 530 535 540
[4546] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4547] 545 550 555 560
[4548] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4549] 565 570 575
[4550] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4551] 580 585 590
[4552] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4553] 595 600 605
[4554] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4555] 610 615 620
[4556] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4557] 625 630 635 640
[4558] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4559] 645 650 655
[4560] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4561] 660 665 670
[4562] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4563] 675 680 685
[4564] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4565] 690 695 700
[4566] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4567] 705 710 715 720
[4568] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4569] 725
[4570] <210> 98
[4571] <211> 727
[4572] <212> PRT
[4573] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4574] <220>
[4575] <223> 合成肽
[4576] <400> 98
[4577] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[4578] 1 5 10 15
[4579] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4580] 20 25 30
[4581] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4582] 35 40 45
[4583] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4584] 50 55 60
[4585] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4586] 65 70 75 80
[4587] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4588] 85 90 95
[4589] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[4590] 100 105 110
[4591] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4592] 115 120 125
[4593] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4594] 130 135 140
[4595] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[4596] 145 150 155 160
[4597] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4598] 165 170 175
[4599] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4600] 180 185 190
[4601] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4602] 195 200 205
[4603] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4604] 210 215 220
[4605] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4606] 225 230 235 240
[4607] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[4608] 245 250 255
[4609] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4610] 260 265 270
[4611] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4612] 275 280 285
[4613] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4614] 290 295 300
[4615] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4616] 305 310 315 320
[4617] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4618] 325 330 335
[4619] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[4620] 340 345 350
[4621] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4622] 355 360 365
[4623] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4624] 370 375 380
[4625] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4626] 385 390 395 400
[4627] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4628] 405 410 415
[4629] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4630] 420 425 430
[4631] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4632] 435 440 445
[4633] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4634] 450 455 460
[4635] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4636] 465 470 475 480
[4637] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4638] 485 490 495
[4639] Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4640] 500 505 510
[4641] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4642] 515 520 525
[4643] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Asn Arg
[4644] 530 535 540
[4645] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4646] 545 550 555 560
[4647] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4648] 565 570 575
[4649] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4650] 580 585 590
[4651] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4652] 595 600 605
[4653] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4654] 610 615 620
[4655] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4656] 625 630 635 640
[4657] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4658] 645 650 655
[4659] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4660] 660 665 670
[4661] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

[4662] 675 680 685
[4663] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4664] 690 695 700
[4665] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4666] 705 710 715 720
[4667] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4668] 725
[4669] <210> 99
[4670] <211> 727
[4671] <212> PRT
[4672] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4673] <220>
[4674] <223> 合成肽
[4675] <400> 99
[4676] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4677] 1 5 10 15
[4678] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4679] 20 25 30
[4680] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4681] 35 40 45
[4682] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4683] 50 55 60
[4684] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4685] 65 70 75 80
[4686] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4687] 85 90 95
[4688] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
[4689] 100 105 110
[4690] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4691] 115 120 125
[4692] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4693] 130 135 140
[4694] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[4695] 145 150 155 160
[4696] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4697] 165 170 175
[4698] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4699] 180 185 190
[4700] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4701] 195 200 205
[4702] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4703] 210 215 220

[4704] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4705] 225 230 235 240
[4706] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[4707] 245 250 255
[4708] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4709] 260 265 270
[4710] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4711] 275 280 285
[4712] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4713] 290 295 300
[4714] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4715] 305 310 315 320
[4716] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4717] 325 330 335
[4718] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4719] 340 345 350
[4720] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4721] 355 360 365
[4722] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4723] 370 375 380
[4724] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4725] 385 390 395 400
[4726] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4727] 405 410 415
[4728] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4729] 420 425 430
[4730] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4731] 435 440 445
[4732] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4733] 450 455 460
[4734] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4735] 465 470 475 480
[4736] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4737] 485 490 495
[4738] Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4739] 500 505 510
[4740] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4741] 515 520 525
[4742] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg
[4743] 530 535 540
[4744] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4745] 545 550 555 560

[4746] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4747] 565 570 575
[4748] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4749] 580 585 590
[4750] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4751] 595 600 605
[4752] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4753] 610 615 620
[4754] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4755] 625 630 635 640
[4756] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4757] 645 650 655
[4758] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4759] 660 665 670
[4760] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4761] 675 680 685
[4762] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4763] 690 695 700
[4764] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4765] 705 710 715 720
[4766] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4767] 725
[4768] <210> 100
[4769] <211> 727
[4770] <212> PRT
[4771] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4772] <220>
[4773] <223> 合成肽
[4774] <400> 100
[4775] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4776] 1 5 10 15
[4777] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4778] 20 25 30
[4779] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4780] 35 40 45
[4781] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4782] 50 55 60
[4783] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4784] 65 70 75 80
[4785] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4786] 85 90 95
[4787] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

[4788] 100 105 110
[4789] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[4790] 115 120 125
[4791] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
[4792] 130 135 140
[4793] Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala
[4794] 145 150 155 160
[4795] Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[4796] 165 170 175
[4797] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala
[4798] 180 185 190
[4799] Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[4800] 195 200 205
[4801] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[4802] 210 215 220
[4803] Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[4804] 225 230 235 240
[4805] Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
[4806] 245 250 255
[4807] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val
[4808] 260 265 270
[4809] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4810] 275 280 285
[4811] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4812] 290 295 300
[4813] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4814] 305 310 315 320
[4815] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4816] 325 330 335
[4817] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4818] 340 345 350
[4819] Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4820] 355 360 365
[4821] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4822] 370 375 380
[4823] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4824] 385 390 395 400
[4825] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4826] 405 410 415
[4827] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4828] 420 425 430
[4829] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

[4830] 435 440 445
[4831] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4832] 450 455 460
[4833] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
[4834] 465 470 475 480
[4835] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[4836] 485 490 495
[4837] Ala Pro Gly Lys Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[4838] 500 505 510
[4839] Ser Lys Ser Val Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[4840] 515 520 525
[4841] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Lys Arg
[4842] 530 535 540
[4843] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[4844] 545 550 555 560
[4845] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[4846] 565 570 575
[4847] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[4848] 580 585 590
[4849] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[4850] 595 600 605
[4851] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[4852] 610 615 620
[4853] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[4854] 625 630 635 640
[4855] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[4856] 645 650 655
[4857] Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[4858] 660 665 670
[4859] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[4860] 675 680 685
[4861] Asn Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[4862] 690 695 700
[4863] Val Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[4864] 705 710 715 720
[4865] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[4866] 725
[4867] <210> 101
[4868] <211> 488
[4869] <212> PRT
[4870] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4871] <220>

[4872] <223> 合成肽

[4873] <400> 101

[4874] Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[4875] 1 5 10 15

[4876] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[4877] 20 25 30

[4878] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[4879] 35 40 45

[4880] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[4881] 50 55 60

[4882] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[4883] 65 70 75 80

[4884] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

[4885] 85 90 95

[4886] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[4887] 100 105 110

[4888] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[4889] 115 120 125

[4890] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

[4891] 130 135 140

[4892] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[4893] 145 150 155 160

[4894] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[4895] 165 170 175

[4896] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[4897] 180 185 190

[4898] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

[4899] 195 200 205

[4900] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[4901] 210 215 220

[4902] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser Gln

[4903] 225 230 235 240

[4904] Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

[4905] 245 250 255

[4906] Val Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

[4907] 260 265 270

[4908] Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[4909] 275 280 285

[4910] Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

[4911] 290 295 300

[4912] Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met

[4913] 305 310 315 320

[4914] Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys Ala
[4915] 325 330 335
[4916] Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Val Gln
[4917] 340 345 350
[4918] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[4919] 355 360 365
[4920] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
[4921] 370 375 380
[4922] Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr
[4923] 385 390 395 400
[4924] Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
[4925] 405 410 415
[4926] Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser
[4927] 420 425 430
[4928] Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly
[4929] 435 440 445
[4930] Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala
[4931] 450 455 460
[4932] Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
[4933] 465 470 475 480
[4934] Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[4935] 485
[4936] <210> 102
[4937] <211> 475
[4938] <212> PRT
[4939] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4940] <220>
[4941] <223> 合成肽
[4942] <400> 102
[4943] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[4944] 1 5 10 15
[4945] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[4946] 20 25 30
[4947] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr
[4948] 35 40 45
[4949] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[4950] 50 55 60
[4951] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[4952] 65 70 75 80
[4953] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[4954] 85 90 95
[4955] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

[4956] 100 105 110
[4957] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4958] 115 120 125
[4959] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4960] 130 135 140
[4961] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr
[4962] 145 150 155 160
[4963] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4964] 165 170 175
[4965] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4966] 180 185 190
[4967] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4968] 195 200 205
[4969] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[4970] 210 215 220
[4971] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[4972] 225 230 235 240
[4973] Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[4974] 245 250 255
[4975] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[4976] 260 265 270
[4977] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[4978] 275 280 285
[4979] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[4980] 290 295 300
[4981] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[4982] 305 310 315 320
[4983] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[4984] 325 330 335
[4985] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[4986] 340 345 350
[4987] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[4988] 355 360 365
[4989] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
[4990] 370 375 380
[4991] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[4992] 385 390 395 400
[4993] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[4994] 405 410 415
[4995] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[4996] 420 425 430
[4997] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

[4998] 435 440 445
[4999] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[5000] 450 455 460
[5001] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5002] 465 470 475
[5003] <210> 103
[5004] <211> 214
[5005] <212> PRT
[5006] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5007] <220>
[5008] <223> 人CD137 ECD-AVI-FLAG-HIS
[5009] <400> 103
[5010] Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
[5011] 1 5 10 15
[5012] Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
[5013] 20 25 30
[5014] Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
[5015] 35 40 45
[5016] Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
[5017] 50 55 60
[5018] Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu
[5019] 65 70 75 80
[5020] Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
[5021] 85 90 95
[5022] Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
[5023] 100 105 110
[5024] Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
[5025] 115 120 125
[5026] Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
[5027] 130 135 140
[5028] Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
[5029] 145 150 155 160
[5030] Ser Pro Gln Ser Ser Ser Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
[5031] 165 170 175
[5032] Glu Trp His Glu Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp
[5033] 180 185 190
[5034] Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His
[5035] 195 200 205
[5036] His His His His His His
[5037] 210
[5038] <210> 104
[5039] <211> 399

[5040] <212> PRT
[5041] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5042] <220>
[5043] <223> 人CD137 ECD-mFc
[5044] <400> 104
[5045] Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
[5046] 1 5 10 15
[5047] Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
[5048] 20 25 30
[5049] Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
[5050] 35 40 45
[5051] Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
[5052] 50 55 60
[5053] Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu
[5054] 65 70 75 80
[5055] Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
[5056] 85 90 95
[5057] Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
[5058] 100 105 110
[5059] Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
[5060] 115 120 125
[5061] Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
[5062] 130 135 140
[5063] Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
[5064] 145 150 155 160
[5065] Ser Pro Gln Ser Ser Ser Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
[5066] 165 170 175
[5067] Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[5068] 180 185 190
[5069] Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
[5070] 195 200 205
[5071] Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
[5072] 210 215 220
[5073] Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
[5074] 225 230 235 240
[5075] Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
[5076] 245 250 255
[5077] Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
[5078] 260 265 270
[5079] Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
[5080] 275 280 285
[5081] Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro

[5082] 290 295 300
[5083] Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
[5084] 305 310 315 320
[5085] Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
[5086] 325 330 335
[5087] Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
[5088] 340 345 350
[5089] Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
[5090] 355 360 365
[5091] Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
[5092] 370 375 380
[5093] His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
[5094] 385 390 395
[5095] <210> 105
[5096] <211> 214
[5097] <212> PRT
[5098] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5099] <220>
[5100] <223> 食蟹猴CD137 ECD-avi-flag-his
[5101] <400> 105
[5102] Leu Gln Asp Leu Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
[5103] 1 5 10 15
[5104] Asn Arg Ser Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
[5105] 20 25 30
[5106] Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
[5107] 35 40 45
[5108] Phe Lys Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
[5109] 50 55 60
[5110] Cys Ile Ser Gly Tyr His Cys Leu Gly Ala Glu Cys Ser Met Cys Glu
[5111] 65 70 75 80
[5112] Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
[5113] 85 90 95
[5114] Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
[5115] 100 105 110
[5116] Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
[5117] 115 120 125
[5118] Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
[5119] 130 135 140
[5120] Gly Ala Ser Ser Ala Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
[5121] 145 150 155 160
[5122] Ser Pro Gln Ser Ser Ser Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
[5123] 165 170 175

[5124] Glu Trp His Glu Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp
[5125] 180 185 190
[5126] Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His
[5127] 195 200 205
[5128] His His His His His His
[5129] 210
[5130] <210> 106
[5131] <211> 399
[5132] <212> PRT
[5133] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5134] <220>
[5135] <223> 食蟹猴CD137 ECD-mFc
[5136] <400> 106
[5137] Leu Gln Asp Leu Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn
[5138] 1 5 10 15
[5139] Asn Arg Ser Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser
[5140] 20 25 30
[5141] Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val
[5142] 35 40 45
[5143] Phe Lys Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp
[5144] 50 55 60
[5145] Cys Ile Ser Gly Tyr His Cys Leu Gly Ala Glu Cys Ser Met Cys Glu
[5146] 65 70 75 80
[5147] Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp
[5148] 85 90 95
[5149] Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro
[5150] 100 105 110
[5151] Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr
[5152] 115 120 125
[5153] Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro
[5154] 130 135 140
[5155] Gly Ala Ser Ser Ala Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His
[5156] 145 150 155 160
[5157] Ser Pro Gln Ser Ser Ser Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
[5158] 165 170 175
[5159] Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[5160] 180 185 190
[5161] Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
[5162] 195 200 205
[5163] Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
[5164] 210 215 220
[5165] Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln

[5166] 225 230 235 240
[5167] Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
[5168] 245 250 255
[5169] Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
[5170] 260 265 270
[5171] Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
[5172] 275 280 285
[5173] Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
[5174] 290 295 300
[5175] Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
[5176] 305 310 315 320
[5177] Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
[5178] 325 330 335
[5179] Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
[5180] 340 345 350
[5181] Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
[5182] 355 360 365
[5183] Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
[5184] 370 375 380
[5185] His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
[5186] 385 390 395
[5187] <210> 107
[5188] <211> 232
[5189] <212> PRT
[5190] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5191] <220>
[5192] <223> 人OX40 ECD-avi-flag-his
[5193] <400> 107
[5194] Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His
[5195] 1 5 10 15
[5196] Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln
[5197] 20 25 30
[5198] Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val
[5199] 35 40 45
[5200] Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly
[5201] 50 55 60
[5202] Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg
[5203] 65 70 75 80
[5204] Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp
[5205] 85 90 95
[5206] Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala
[5207] 100 105 110

[5208] Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln
[5209] 115 120 125
[5210] Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro
[5211] 130 135 140
[5212] Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr
[5213] 145 150 155 160
[5214] Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr
[5215] 165 170 175
[5216] Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Thr Gly Leu Asn Asp Ile
[5217] 180 185 190
[5218] Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
[5219] 195 200 205
[5220] Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
[5221] 210 215 220
[5222] Asp Lys His His His His His His
[5223] 225 230
[5224] <210> 108
[5225] <211> 233
[5226] <212> PRT
[5227] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5228] <220>
[5229] <223> 食蟹猴OX40 ECD-avi-flag-his
[5230] <400> 108
[5231] Lys Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys
[5232] 1 5 10 15
[5233] Gln Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Asn Arg Ser
[5234] 20 25 30
[5235] Gln Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val
[5236] 35 40 45
[5237] Val Ser Ala Lys Pro Cys Lys Ala Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser
[5238] 50 55 60
[5239] Gly Ser Glu Arg Lys Gln Pro Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys
[5240] 65 70 75 80
[5241] Arg Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val
[5242] 85 90 95
[5243] Asp Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln
[5244] 100 105 110
[5245] Ala Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu
[5246] 115 120 125
[5247] Gln Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro
[5248] 130 135 140
[5249] Pro Pro Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Thr

[5250] 145 150 155 160
[5251] Thr Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Arg Pro Ser
[5252] 165 170 175
[5253] Thr Arg Pro Val Glu Val Pro Arg Gly Pro Ala Thr Gly Leu Asn Asp
[5254] 180 185 190
[5255] Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Asp Tyr Lys Asp Asp
[5256] 195 200 205
[5257] Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Asp Tyr Lys Asp Asp
[5258] 210 215 220
[5259] Asp Asp Lys His His His His His His
[5260] 225 230
[5261] <210> 109
[5262] <211> 18
[5263] <212> PRT
[5264] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5265] <220>
[5266] <223> 接头
[5267] <400> 109
[5268] Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[5269] 1 5 10 15
[5270] Pro Ser
[5271] <210> 110
[5272] <211> 8
[5273] <212> PRT
[5274] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5275] <220>
[5276] <223> AGGGGSPS
[5277] <400> 110
[5278] Ala Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ser
[5279] 1 5
[5280] <210> 111
[5281] <211> 231
[5282] <212> PRT
[5283] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5284] <220>
[5285] <223> 合成肽
[5286] <400> 111
[5287] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5288] 1 5 10 15
[5289] Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[5290] 20 25 30
[5291] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

[5292] 35 40 45
[5293] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[5294] 50 55 60
[5295] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[5296] 65 70 75 80
[5297] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[5298] 85 90 95
[5299] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
[5300] 100 105 110
[5301] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[5302] 115 120 125
[5303] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[5304] 130 135 140
[5305] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[5306] 145 150 155 160
[5307] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[5308] 165 170 175
[5309] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[5310] 180 185 190
[5311] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[5312] 195 200 205
[5313] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[5314] 210 215 220
[5315] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5316] 225 230
[5317] <210> 112
[5318] <211> 231
[5319] <212> PRT
[5320] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5321] <220>
[5322] <223> PVAG TSC01004
[5323] <400> 112
[5324] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5325] 1 5 10 15
[5326] Pro Pro Val Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[5327] 20 25 30
[5328] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[5329] 35 40 45
[5330] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[5331] 50 55 60
[5332] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[5333] 65 70 75 80

[5334] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[5335] 85 90 95
[5336] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
[5337] 100 105 110
[5338] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[5339] 115 120 125
[5340] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[5341] 130 135 140
[5342] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[5343] 145 150 155 160
[5344] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[5345] 165 170 175
[5346] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[5347] 180 185 190
[5348] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[5349] 195 200 205
[5350] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[5351] 210 215 220
[5352] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5353] 225 230
[5354] <210> 113
[5355] <211> 230
[5356] <212> PRT
[5357] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5358] <220>
[5359] <223> PVAdel TSC01005
[5360] <400> 113
[5361] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5362] 1 5 10 15
[5363] Pro Pro Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[5364] 20 25 30
[5365] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[5366] 35 40 45
[5367] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[5368] 50 55 60
[5369] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[5370] 65 70 75 80
[5371] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[5372] 85 90 95
[5373] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu
[5374] 100 105 110
[5375] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

[5376] 115 120 125
[5377] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[5378] 130 135 140
[5379] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[5380] 145 150 155 160
[5381] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[5382] 165 170 175
[5383] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[5384] 180 185 190
[5385] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[5386] 195 200 205
[5387] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[5388] 210 215 220
[5389] Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5390] 225 230
[5391] <210> 114
[5392] <211> 231
[5393] <212> PRT
[5394] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5395] <220>
[5396] <223> PAAG TSC01006
[5397] <400> 114
[5398] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5399] 1 5 10 15
[5400] Pro Pro Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[5401] 20 25 30
[5402] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[5403] 35 40 45
[5404] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[5405] 50 55 60
[5406] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[5407] 65 70 75 80
[5408] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[5409] 85 90 95
[5410] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala
[5411] 100 105 110
[5412] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[5413] 115 120 125
[5414] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[5415] 130 135 140
[5416] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[5417] 145 150 155 160

[5418] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[5419] 165 170 175
[5420] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[5421] 180 185 190
[5422] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[5423] 195 200 205
[5424] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[5425] 210 215 220
[5426] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5427] 225 230
[5428] <210> 115
[5429] <211> 230
[5430] <212> PRT
[5431] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5432] <220>
[5433] <223> PAAdel TSC01007
[5434] <400> 115
[5435] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5436] 1 5 10 15
[5437] Pro Pro Ala Ala Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[5438] 20 25 30
[5439] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[5440] 35 40 45
[5441] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[5442] 50 55 60
[5443] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[5444] 65 70 75 80
[5445] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[5446] 85 90 95
[5447] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Ala Val Ser Asn Lys Ala Leu
[5448] 100 105 110
[5449] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[5450] 115 120 125
[5451] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[5452] 130 135 140
[5453] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[5454] 145 150 155 160
[5455] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[5456] 165 170 175
[5457] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[5458] 180 185 190
[5459] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

[5460] 195 200 205
[5461] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[5462] 210 215 220
[5463] Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5464] 225 230
[5465] <210> 116
[5466] <211> 21
[5467] <212> PRT
[5468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5469] <220>
[5470] <223> 肽接头
[5471] <400> 116
[5472] Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Gly Gly
[5473] 1 5 10 15
[5474] Gly Gly Ser Ser Ser
[5475] 20
[5476] <210> 117
[5477] <211> 5
[5478] <212> PRT
[5479] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5480] <220>
[5481] <223> 肽接头
[5482] <220>
[5483] <221> misc_feature
[5484] <222> (1)..(5)
[5485] <223> 其中该序列可重复1-5次
[5486] <400> 117
[5487] Gly Gly Gly Gly Ser
[5488] 1 5
[5489] <210> 118
[5490] <211> 6
[5491] <212> PRT
[5492] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5493] <220>
[5494] <223> 肽接头
[5495] <400> 118
[5496] Gly Gly Gly Ser Pro Ser
[5497] 1 5
[5498] <210> 119
[5499] <211> 8
[5500] <212> PRT
[5501] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5502] <220>
[5503] <223> VH CDR2
[5504] <400> 119
[5505] Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr
[5506] 1 5
[5507] <210> 120
[5508] <211> 6
[5509] <212> PRT
[5510] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5511] <220>
[5512] <223> VL CDR1
[5513] <400> 120
[5514] Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[5515] 1 5
[5516] <210> 121
[5517] <211> 3
[5518] <212> PRT
[5519] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5520] <220>
[5521] <223> VL CDR2
[5522] <400> 121
[5523] Tyr Thr Ser
[5524] 1
[5525] <210> 122
[5526] <211> 9
[5527] <212> PRT
[5528] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5529] <220>
[5530] <223> VL CDR3
[5531] <400> 122
[5532] Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr
[5533] 1 5
[5534] <210> 123
[5535] <211> 98
[5536] <212> PRT
[5537] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5538] <220>
[5539] <223> 肽序列
[5540] <400> 123
[5541] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5542] 1 5 10 15
[5543] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[5544] 20 25 30
[5545] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5546] 35 40 45
[5547] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[5548] 50 55 60
[5549] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[5550] 65 70 75 80
[5551] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5552] 85 90 95
[5553] Ala Arg
[5554] <210> 124
[5555] <211> 98
[5556] <212> PRT
[5557] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5558] <220>
[5559] <223> 肽序列
[5560] <400> 124
[5561] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5562] 1 5 10 15
[5563] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5564] 20 25 30
[5565] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5566] 35 40 45
[5567] Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[5568] 50 55 60
[5569] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[5570] 65 70 75 80
[5571] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5572] 85 90 95
[5573] Ala Ser
[5574] <210> 125
[5575] <211> 98
[5576] <212> PRT
[5577] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5578] <220>
[5579] <223> 肽序列
[5580] <400> 125
[5581] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[5582] 1 5 10 15
[5583] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5584] 20 25 30
[5585] Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[5586] 35 40 45
[5587] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[5588] 50 55 60
[5589] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[5590] 65 70 75 80
[5591] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5592] 85 90 95
[5593] Ala Ser
[5594] <210> 126
[5595] <211> 98
[5596] <212> PRT
[5597] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5598] <220>
[5599] <223> 肽序列
[5600] <400> 126
[5601] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[5602] 1 5 10 15
[5603] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5604] 20 25 30
[5605] Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5606] 35 40 45
[5607] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[5608] 50 55 60
[5609] Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5610] 65 70 75 80
[5611] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5612] 85 90 95
[5613] Ala Ser
[5614] <210> 127
[5615] <211> 98
[5616] <212> PRT
[5617] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5618] <220>
[5619] <223> 肽序列
[5620] <400> 127
[5621] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[5622] 1 5 10 15
[5623] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5624] 20 25 30
[5625] Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5626] 35 40 45
[5627] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

[5628] 50 55 60

[5629] Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[5630] 65 70 75 80

[5631] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys

[5632] 85 90 95

[5633] Ala Ser

[5634] <210> 128

[5635] <211> 15

[5636] <212> PRT

[5637] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5638] <220>

[5639] <223> IGHJ4*01

[5640] <400> 128

[5641] Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5642] 1 5 10 15

[5643] <210> 129

[5644] <211> 15

[5645] <212> PRT

[5646] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5647] <220>

[5648] <223> 合成肽

[5649] <400> 129

[5650] Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5651] 1 5 10 15

[5652] <210> 130

[5653] <211> 15

[5654] <212> PRT

[5655] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5656] <220>

[5657] <223> 合成肽

[5658] <400> 130

[5659] Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5660] 1 5 10 15

[5661] <210> 131

[5662] <211> 15

[5663] <212> PRT

[5664] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5665] <220>

[5666] <223> 合成肽

[5667] <400> 131

[5668] Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5669] 1 5 10 15

[5670] <210> 132
[5671] <211> 15
[5672] <212> PRT
[5673] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5674] <220>
[5675] <223> 合成肽
[5676] <400> 132
[5677] Ala Met Asp Tyr Trp Val Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[5678] 1 5 10 15
[5679] <210> 133
[5680] <211> 96
[5681] <212> PRT
[5682] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5683] <220>
[5684] <223> IGKV3D-7*01
[5685] <400> 133
[5686] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5687] 1 5 10 15
[5688] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
[5689] 20 25 30
[5690] Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[5691] 35 40 45
[5692] Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
[5693] 50 55 60
[5694] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[5695] 65 70 75 80
[5696] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro
[5697] 85 90 95
[5698] <210> 134
[5699] <211> 95
[5700] <212> PRT
[5701] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5702] <220>
[5703] <223> 合成肽
[5704] <400> 134
[5705] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5706] 1 5 10 15
[5707] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[5708] 20 25 30
[5709] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[5710] 35 40 45
[5711] Tyr Tyr Ala Ser Arg Arg His Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[5712] 50 55 60
[5713] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5714] 65 70 75 80
[5715] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Leu Pro
[5716] 85 90 95
[5717] <210> 135
[5718] <211> 95
[5719] <212> PRT
[5720] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5721] <220>
[5722] <223> 合成肽
[5723] <400> 135
[5724] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5725] 1 5 10 15
[5726] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[5727] 20 25 30
[5728] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile
[5729] 35 40 45
[5730] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[5731] 50 55 60
[5732] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5733] 65 70 75 80
[5734] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro
[5735] 85 90 95
[5736] <210> 136
[5737] <211> 95
[5738] <212> PRT
[5739] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5740] <220>
[5741] <223> 合成肽
[5742] <400> 136
[5743] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5744] 1 5 10 15
[5745] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
[5746] 20 25 30
[5747] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Val Arg Leu Leu Ile
[5748] 35 40 45
[5749] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[5750] 50 55 60
[5751] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
[5752] 65 70 75 80
[5753] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro

[5754] 85 90 95

[5755] <210> 137

[5756] <211> 95

[5757] <212> PRT

[5758] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5759] <220>

[5760] <223> 合成肽

[5761] <400> 137

[5762] Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

[5763] 1 5 10 15

[5764] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

[5765] 20 25 30

[5766] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

[5767] 35 40 45

[5768] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[5769] 50 55 60

[5770] Gly Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

[5771] 65 70 75 80

[5772] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro

[5773] 85 90 95

[5774] <210> 138

[5775] <211> 12

[5776] <212> PRT

[5777] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5778] <220>

[5779] <223> IGKJ1*01

[5780] <400> 138

[5781] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[5782] 1 5 10

[5783] <210> 139

[5784] <211> 12

[5785] <212> PRT

[5786] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5787] <220>

[5788] <223> 合成肽

[5789] <400> 139

[5790] Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[5791] 1 5 10

[5792] <210> 140

[5793] <211> 12

[5794] <212> PRT

[5795] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5796] <220>
[5797] <223> 合成肽
[5798] <400> 140
[5799] Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5800] 1 5 10
[5801] <210> 141
[5802] <211> 12
[5803] <212> PRT
[5804] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5805] <220>
[5806] <223> 合成肽
[5807] <400> 141
[5808] Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5809] 1 5 10
[5810] <210> 142
[5811] <211> 12
[5812] <212> PRT
[5813] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5814] <220>
[5815] <223> 合成肽
[5816] <400> 142
[5817] Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[5818] 1 5 10
[5819] <210> 143
[5820] <211> 121
[5821] <212> PRT
[5822] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5823] <220>
[5824] <223> 4-1BB可变重链序列
[5825] <400> 143
[5826] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[5827] 1 5 10 15
[5828] Ser Val Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5829] 20 25 30
[5830] Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5831] 35 40 45
[5832] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[5833] 50 55 60
[5834] Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[5835] 65 70 75 80
[5836] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[5837] 85 90 95

[5838] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Val
[5839] 100 105 110
[5840] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[5841] 115 120
[5842] <210> 144
[5843] <211> 743
[5844] <212> PRT
[5845] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5846] <220>
[5847] <223> 肽序列
[5848] <400> 144
[5849] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[5850] 1 5 10 15
[5851] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5852] 20 25 30
[5853] Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5854] 35 40 45
[5855] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[5856] 50 55 60
[5857] Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[5858] 65 70 75 80
[5859] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[5860] 85 90 95
[5861] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Val
[5862] 100 105 110
[5863] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[5864] 115 120 125
[5865] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
[5866] 130 135 140
[5867] Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val
[5868] 145 150 155 160
[5869] Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
[5870] 165 170 175
[5871] Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
[5872] 180 185 190
[5873] Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser
[5874] 195 200 205
[5875] Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile
[5876] 210 215 220
[5877] Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[5878] 225 230 235 240
[5879] Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser Glu Pro Lys Ser Ser

[5880] 245 250 255
[5881] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[5882] 260 265 270
[5883] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[5884] 275 280 285
[5885] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[5886] 290 295 300
[5887] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5888] 305 310 315 320
[5889] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[5890] 325 330 335
[5891] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5892] 340 345 350
[5893] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[5894] 355 360 365
[5895] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5896] 370 375 380
[5897] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5898] 385 390 395 400
[5899] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[5900] 405 410 415
[5901] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5902] 420 425 430
[5903] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[5904] 435 440 445
[5905] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5906] 450 455 460
[5907] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5908] 465 470 475 480
[5909] Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[5910] 485 490 495
[5911] Gly Ser Pro Ser Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
[5912] 500 505 510
[5913] Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly
[5914] 515 520 525
[5915] Ser Lys Ser Val His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala
[5916] 530 535 540
[5917] Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
[5918] 545 550 555 560
[5919] Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[5920] 565 570 575
[5921] Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser

[5922] 580 585 590
[5923] Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[5924] 595 600 605
[5925] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[5926] 610 615 620
[5927] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
[5928] 625 630 635 640
[5929] Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[5930] 645 650 655
[5931] Leu Ser Tyr Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[5932] 660 665 670
[5933] Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr
[5934] 675 680 685
[5935] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[5936] 690 695 700
[5937] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[5938] 705 710 715 720
[5939] Leu Tyr Tyr Cys Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
[5940] 725 730 735
[5941] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg
[5942] 740
[5943] <210> 145
[5944] <211> 251
[5945] <212> PRT
[5946] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5947] <220>
[5948] <223> 肽序列
[5949] <400> 145
[5950] Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[5951] 1 5 10 15
[5952] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[5953] 20 25 30
[5954] Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5955] 35 40 45
[5956] Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[5957] 50 55 60
[5958] Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[5959] 65 70 75 80
[5960] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[5961] 85 90 95
[5962] Ala Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Val
[5963] 100 105 110

[5964] Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[5965] 115 120 125
[5966] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
[5967] 130 135 140
[5968] Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val
[5969] 145 150 155 160
[5970] Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp
[5971] 165 170 175
[5972] Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr
[5973] 180 185 190
[5974] Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser
[5975] 195 200 205
[5976] Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile
[5977] 210 215 220
[5978] Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly
[5979] 225 230 235 240
[5980] Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Ser Ser Ser
[5981] 245 250
[5982] <210> 146
[5983] <211> 243
[5984] <212> PRT
[5985] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5986] <220>
[5987] <223> 肽序列
[5988] <400> 146
[5989] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
[5990] 1 5 10 15
[5991] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
[5992] 20 25 30
[5993] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Val Tyr
[5994] 35 40 45
[5995] Asp Asp Ser Gly Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[5996] 50 55 60
[5997] Thr Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
[5998] 65 70 75 80
[5999] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
[6000] 85 90 95
[6001] Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
[6002] 100 105 110
[6003] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6004] 115 120 125
[6005] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[6006] 130 135 140

[6007] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Tyr Tyr

[6008] 145 150 155 160

[6009] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[6010] 165 170 175

[6011] Ala Val Ile Ser His Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[6012] 180 185 190

[6013] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[6014] 195 200 205

[6015] Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

[6016] 210 215 220

[6017] Ser Asn Asp Gln Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

[6018] 225 230 235 240

[6019] Ser Ser Arg

[6020] <210> 147

[6021] <211> 2181

[6022] <212> DNA

[6023] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[6024] <220>

[6025] <223> FXX01066抗4-1BB SCFV X抗OX40 SCFV ADAPTIR核苷酸序列

[6026] <400> 147

[6027] gaggtgcaac tggtgcaatc aggagctgag gtgaaaaaac cgggtgccag tgttaaagtt 60

[6028] agctgtaagg catccgggta cacgtttaca tcttactgga tgaattgggt ccgacaggcc 120

[6029] ccaggccaag ggttggaatg gatgggaaat atttatccgt ccggaggtag caccaattac 180

[6030] gctcaaaaat ttcagggaag ggtgacaatg acggtggaca ctagcaccag tactgtgtac 240

[6031] atggagttgt caagtcttcg ctccgaagat actgccgtgt attactgtgc ttcatttagt 300

[6032] gatgggtatt atgcgtacgc tatggattat tggggtcagg ggaccttggt gacggtgtcc 360

[6033] agtggtggtg gaggtagtgg tggaggcgga tctggcggcg gcggttcagg aggtggtgga 420

[6034] tccgagatag tgatgactca atctccggct actttgtctc tcagtccagg ggagcgagcc 480

[6035] actctgagct gcagggcaag tcagtccgtc tccagctatc ttaattggta ccaacagaag 540

[6036] ccgggacagg ctccacgatt gttgatctac tacgctagtc gcaggcacac aggcatacct 600

[6037] gctcgctttt ctggaagcgg gtcaggaaca gacttcactt tgacaatctc atcacttcag 660

[6038] ccggaggact ttgctgtgta ttactgccaa caaggctaca acctccccta tacgtttggg 720

[6039] cagggcacaa aagtagagat taaggagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccca 780

[6040] ccgtgcccag cacctccagc cgctgcaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 840

[6041] gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 900

[6042] gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960

[6043] acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1020

[6044] ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggaa tacaagtgcg cggtctccaa caaagccctc 1080

[6045] ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140

[6046] tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200

[6047] gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260

[6048] aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320
[6049] aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380
[6050] catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggcggcggg 1440
[6051] ggatccccgt catcctatgt gctgactcag ccaccctcgg tgtcggtggc cccaggacag 1500
[6052] acggccagga ttacctgtgg gggaaacaac attggaagta aaagtgtgaa ctggttccag 1560
[6053] cagaagccag gccaggcccc tgtactggtc gtctatgatg atagcggccg gccctcaggg 1620
[6054] atccctgagc gattctctgg ctccacctct gggaacacgg ccaccctgac catcagcagg 1680
[6055] gtcgaagccg gggatgaggc cgactattac tgtcaggtgt gggatagtag tagtgatcat 1740
[6056] gtggtattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtg gaggcggttc aggcggaggt 1800
[6057] ggatccggcg gtggcggctc cggtggcggc ggatctcagg tgcaactggt ggagtctggg 1860
[6058] ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 1920
[6059] ctcagttact atggcatgca ctgggtccgc caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg 1980
[6060] gcagctatat cacatgatgg aagtgataaa tactatgcag actccgtgaa gggccgattc 2040
[6061] accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct 2100
[6062] gaagacacgg ccgtgtatta ctgttcgaat gaccagtttg acccctgggg ccagggaacc 2160
[6063] ctggtcaccg tctcctcgcg c 2181
[6064] <210> 148
[6065] <211> 2181
[6066] <212> DNA
[6067] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6068] <220>
[6069] <223> FXX01102抗4-1BB SCFV X抗OX40 SCFV ADAPTIR核苷酸序列
[6070] <400> 148
[6071] gaggtgcaac tggtgcaatc aggagctgag gtgaaaaaac cgggtgccag tgttaaagtt 60
[6072] agctgtaagg catccgggta cacgtttaca tcttactgga tgaattgggt ccgacaggcc 120
[6073] ccaggccaag ggttggaatg gatgggaaat atttatccgt ccggaggtag caccaattac 180
[6074] gctcaaaaat ttcagggaag ggtgacaatg acggtggaca ctagcaccag tactgtgtac 240
[6075] atggagttgt caagtcttcg ctccgaagat actgccgtgt attactgtgc ttcatttagt 300
[6076] gatgggtatt atgcgtacgc tatggattat tggggtcagg ggaccttggt gacggtgtcc 360
[6077] agtggtggtg gaggtagtgg tggaggcgga tctggcggcg gcggttcagg aggtggtgga 420
[6078] tccgagatag tgatgactca atctccggct actttgtctc tcagtccagg ggagcgagcc 480
[6079] actctgagct gcagggcaag tcagtccgtc tccagctatc ttaattggta ccaacagaag 540
[6080] ccgggacagg ctccacgatt gttgatctac tacgctagtc gcaggcacac aggcatacct 600
[6081] gctcgctttt ctggaagcgg gtcaggaaca gacttcactt tgacaatctc atcacttcag 660
[6082] ccggaggact ttgctgtgta ttactgccaa caaggctaca acctccccta tacgtttggg 720
[6083] cagggcacaa aagtagagat taaggagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccca 780
[6084] ccgtgcccag cacctccagc cgctgcaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 840
[6085] gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 900
[6086] gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960
[6087] acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1020
[6088] ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggaa tacaagtgcg cggtctccaa caaagccctc 1080
[6089] ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140

[6090] tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200
[6091] gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260
[6092] aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320
[6093] aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380
[6094] catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggcggcggg 1440
[6095] ggatccccgt catcctatgt gctgactcag ccaccctcgg tgtcggtggc cccaggaaaa 1500
[6096] acggccagga ttacctgtgg gggaaacaac attggaagta aaagtgtgaa ctggttccag 1560
[6097] cagaagccag gccaggcccc tgtactggtc gtctatgatg atagcggccg gccctcaggg 1620
[6098] atccctgagc gattctctgg ctccacctct gggaacacgg ccaccctgac catcagcagg 1680
[6099] gtcgaagccg gggatgaggc cgactattac tgtcaggtgt gggatagtag tagtgatcat 1740
[6100] gtggtattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtg gaggcggttc aggcggaggt 1800
[6101] ggatccggcg gtggcggctc cggtggcggc ggatctcagg tgcaactggt ggagtctggg 1860
[6102] ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 1920
[6103] ctcagttact atggcatgca ctgggtccgc caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg 1980
[6104] gcagctatat cacatgatgg aagtgataaa tactatgcag actccgtgaa gggccgattc 2040
[6105] accatctcca gagacaattc caagaacaga ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct 2100
[6106] gaagacacgg ccgtgtatta ctgttcgaat gaccagtttg acccctgggg ccagggaacc 2160
[6107] ctggtcaccg tctcctcgcg c 2181
[6108] <210> 149
[6109] <211> 2181
[6110] <212> DNA
[6111] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6112] <220>
[6113] <223> FXX01111抗4-1BB scFV X抗OX40 scFV ADAPTIR核苷酸序列
[6114] <400> 149
[6115] gaggtgcaac tggtgcaatc aggagctgag gtgaaaaaac cgggtgccag tgttaaagtt 60
[6116] agctgtaagg catccgggta cacgtttaca tcttactgga tgaattgggt ccgacaggcc 120
[6117] ccaggccaag ggttggaatg gatgggaaat atttatccgt ccggaggtag caccaattac 180
[6118] gctcaaaaat ttcagggaag ggtgacaatg acggtggaca ctagcaccag tactgtgtac 240
[6119] atggagttgt caagtcttcg ctccgaagat actgccgtgt attactgtgc ttcatttagt 300
[6120] gatgggtatt atgcgtacgc tatggattat tggggtcagg ggaccttggt gacggtgtcc 360
[6121] agtggtggtg gaggtagtgg tggaggcgga tctggcggcg gcggttcagg aggtggtgga 420
[6122] tccgagatag tgatgactca atctccggct actttgtctc tcagtccagg ggagcgagcc 480
[6123] actctgagct gcagggcaag tcagtccgtc tccagctatc ttaattggta ccaacagaag 540
[6124] ccgggacagg ctccacgatt gttgatctac tacgctagtc gcaggcacac aggcatacct 600
[6125] gctcgctttt ctggaagcgg gtcaggaaca gacttcactt tgacaatctc atcacttcag 660
[6126] ccggaggact ttgctgtgta ttactgccaa caaggctaca acctccccta tacgtttggg 720
[6127] cagggcacaa aagtagagat taaggagccc aaatcttctg acaaaactca cacatgccca 780
[6128] ccgtgcccag cacctccagc cgctgcaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 840
[6129] gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 900
[6130] gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 960
[6131] acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1020

[6132] ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggaa tacaagtgcg cggtctccaa caaagccctc 1080
[6133] ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1140
[6134] tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1200
[6135] gtcaaaggct tctatccaag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1260
[6136] aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1320
[6137] aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1380
[6138] catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggcggcggg 1440
[6139] ggatccccgt catcctatgt gctgactcag ccaccctcgg tgtcggtggc cccaggacag 1500
[6140] acggccagga ttacctgtgg gggaaacaac attggaagta aaagtgtgaa ctggttccag 1560
[6141] cagaagccag gccaggcccc tgtactggtc gtctatgatg atagcggccg gccctcaggg 1620
[6142] gttcctaacc gattctctgg ctccacctct gggaacacgg ccaccctgac catcagcagg 1680
[6143] gtcgaagccg gggatgaggc cgactattac tgtcaggtgt gggatagtag tagtgatcat 1740
[6144] gtggtattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtg gaggcggttc aggcggaggt 1800
[6145] ggatccggcg gtggcggctc cggtggcggc ggatctcagg tgcaactggt ggagtctggg 1860
[6146] ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 1920
[6147] ctcagttact atggcatgca ctgggtccgc caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg 1980
[6148] gcagctatat cacatgatgg aagtgataaa tactatgcag actccgtgaa gggccgattc 2040
[6149] accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct 2100
[6150] gaagacacgg ccgtgtatta ctgttcgaat gaccagtttg acccctgggg ccagggaacc 2160
[6151] ctggtcaccg tctcctcgcg c 2181
[6152] <210> 150
[6153] <211> 15
[6154] <212> PRT
[6155] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6156] <220>
[6157] <223> sss(s)-hIgG1铰链
[6158] <400> 150
[6159] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
[6160] 1 5 10 15
[6161] <210> 151
[6162] <211> 15
[6163] <212> PRT
[6164] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6165] <220>
[6166] <223> csc(s)-hIgG1铰链
[6167] <400> 151
[6168] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
[6169] 1 5 10 15
[6170] <210> 152
[6171] <211> 15
[6172] <212> PRT
[6173] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[6174] <220>
[6175] <223> ssc(s)-hIgG1铰链
[6176] <400> 152
[6177] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
[6178] 1 5 10 15
[6179] <210> 153
[6180] <211> 15
[6181] <212> PRT
[6182] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6183] <220>
[6184] <223> scc(s)-hIgG1铰链
[6185] <400> 153
[6186] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Ser
[6187] 1 5 10 15
[6188] <210> 154
[6189] <211> 15
[6190] <212> PRT
[6191] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6192] <220>
[6193] <223> css(s)-hIgG1铰链
[6194] <400> 154
[6195] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Ser
[6196] 1 5 10 15
[6197] <210> 155
[6198] <211> 15
[6199] <212> PRT
[6200] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6201] <220>
[6202] <223> scs(s)-hIgG1铰链
[6203] <400> 155
[6204] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Ser
[6205] 1 5 10 15
[6206] <210> 156
[6207] <211> 15
[6208] <212> PRT
[6209] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6210] <220>
[6211] <223> ccc(s)-hIgG1铰链
[6212] <400> 156
[6213] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Ser
[6214] 1 5 10 15
[6215] <210> 157

[6216] <211> 15
[6217] <212> PRT
[6218] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6219] <220>
[6220] <223> ccc(p)-hIgG1铰链
[6221] <400> 157
[6222] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
[6223] 1 5 10 15
[6224] <210> 158
[6225] <211> 15
[6226] <212> PRT
[6227] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6228] <220>
[6229] <223> sss(p)-hIgG1铰链
[6230] <400> 158
[6231] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
[6232] 1 5 10 15
[6233] <210> 159
[6234] <211> 15
[6235] <212> PRT
[6236] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6237] <220>
[6238] <223> csc(p)-hIgG1铰链
[6239] <400> 159
[6240] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
[6241] 1 5 10 15
[6242] <210> 160
[6243] <211> 15
[6244] <212> PRT
[6245] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6246] <220>
[6247] <223> ssc(p)-hIgG1铰链
[6248] <400> 160
[6249] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys Pro
[6250] 1 5 10 15
[6251] <210> 161
[6252] <211> 15
[6253] <212> PRT
[6254] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6255] <220>
[6256] <223> scc(p)-hIgG1铰链
[6257] <400> 161

[6258] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
[6259] 1 5 10 15
[6260] <210> 162
[6261] <211> 15
[6262] <212> PRT
[6263] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6264] <220>
[6265] <223> css(p)-hIgG1铰链
[6266] <400> 162
[6267] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro
[6268] 1 5 10 15
[6269] <210> 163
[6270] <211> 15
[6271] <212> PRT
[6272] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6273] <220>
[6274] <223> scs(p)-hIgG1铰链
[6275] <400> 163
[6276] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Ser Pro
[6277] 1 5 10 15
[6278] <210> 164
[6279] <211> 6
[6280] <212> PRT
[6281] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6282] <220>
[6283] <223> 合成序列
[6284] <400> 164
[6285] Ser Cys Pro Pro Cys Pro
[6286] 1 5
[6287] <210> 165
[6288] <211> 20
[6289] <212> PRT
[6290] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6291] <220>
[6292] <223> STD1
[6293] <400> 165
[6294] Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[6295] 1 5 10 15
[6296] Ser Gly Asn Ser
[6297] 20
[6298] <210> 166
[6299] <211> 38

[6300] <212> PRT
[6301] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6302] <220>
[6303] <223> STD2
[6304] <400> 166
[6305] Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[6306] 1 5 10 15
[6307] Ser Gly Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[6308] 20 25 30
[6309] Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[6310] 35
[6311] <210> 167
[6312] <211> 2
[6313] <212> PRT
[6314] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6315] <220>
[6316] <223> 合成肽
[6317] <400> 167
[6318] Asn Ser
[6319] 1
[6320] <210> 168
[6321] <211> 8
[6322] <212> PRT
[6323] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6324] <220>
[6325] <223> 合成肽
[6326] <400> 168
[6327] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[6328] 1 5
[6329] <210> 169
[6330] <211> 10
[6331] <212> PRT
[6332] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6333] <220>
[6334] <223> 合成肽
[6335] <400> 169
[6336] Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[6337] 1 5 10
[6338] <210> 170
[6339] <211> 13
[6340] <212> PRT
[6341] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[6342] <220>
[6343] <223> 合成肽
[6344] <400> 170
[6345] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[6346] 1 5 10
[6347] <210> 171
[6348] <211> 15
[6349] <212> PRT
[6350] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6351] <220>
[6352] <223> 合成肽
[6353] <400> 171
[6354] Asn Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Asn Ser
[6355] 1 5 10 15
[6356] <210> 172
[6357] <211> 18
[6358] <212> PRT
[6359] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6360] <220>
[6361] <223> 合成肽
[6362] <400> 172
[6363] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6364] 1 5 10 15
[6365] Asn Ser
[6366] <210> 173
[6367] <211> 8
[6368] <212> PRT
[6369] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6370] <220>
[6371] <223> 合成肽
[6372] <400> 173
[6373] Gly Cys Pro Pro Cys Pro Asn Ser
[6374] 1 5
[6375] <210> 174
[6376] <211> 15
[6377] <212> PRT
[6378] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6379] <220>
[6380] <223> 合成肽
[6381] <400> 174
[6382] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6383] 1 5 10 15

[6384] <210> 175
[6385] <211> 16
[6386] <212> PRT
[6387] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6388] <220>
[6389] <223> 合成肽
[6390] <400> 175
[6391] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6392] 1 5 10 15
[6393] <210> 176
[6394] <211> 20
[6395] <212> PRT
[6396] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6397] <220>
[6398] <223> 合成肽
[6399] <400> 176
[6400] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[6401] 1 5 10 15
[6402] Gly Gly Gly Ser
[6403] 20
[6404] <210> 177
[6405] <211> 21
[6406] <212> PRT
[6407] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6408] <220>
[6409] <223> H75 (NKG2A四倍突变体)
[6410] <400> 177
[6411] Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
[6412] 1 5 10 15
[6413] His Ser Pro Asn Ser
[6414] 20
[6415] <210> 178
[6416] <211> 16
[6417] <212> PRT
[6418] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6419] <220>
[6420] <223> H83 (NKG2A来源的)
[6421] <400> 178
[6422] Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly His Ser Pro Asn Ser
[6423] 1 5 10 15
[6424] <210> 179
[6425] <211> 18

[6426] <212> PRT
[6427] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6428] <220>
[6429] <223> H106 (NKG2A来源的)
[6430] <400> 179
[6431] Gln Arg His Asn Asn Ser Ser Leu Asn Thr Gly Thr Gln Met Ala Gly
[6432] 1 5 10 15
[6433] His Ser
[6434] <210> 180
[6435] <211> 14
[6436] <212> PRT
[6437] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6438] <220>
[6439] <223> H81 (NKG2D来源的)
[6440] <400> 180
[6441] Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr Ser Pro Asn Ser
[6442] 1 5 10
[6443] <210> 181
[6444] <211> 20
[6445] <212> PRT
[6446] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6447] <220>
[6448] <223> H91 (NKG2D来源的)
[6449] <400> 181
[6450] Asn Ser Leu Ala Asn Gln Glu Val Gln Ile Pro Leu Thr Glu Ser Tyr
[6451] 1 5 10 15
[6452] Ser Pro Asn Ser
[6453] 20
[6454] <210> 182
[6455] <211> 19
[6456] <212> PRT
[6457] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6458] <220>
[6459] <223> 合成肽
[6460] <400> 182
[6461] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[6462] 1 5 10 15
[6463] Pro Asn Ser
[6464] <210> 183
[6465] <211> 19
[6466] <212> PRT
[6467] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[6468] <220>

[6469] <223> 合成肽

[6470] <400> 183

[6471] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[6472] 1 5 10 15

[6473] Pro Gly Ser

[6474] <210> 184

[6475] <211> 17

[6476] <212> PRT

[6477] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[6478] <220>

[6479] <223> 合成肽

[6480] <400> 184

[6481] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro

[6482] 1 5 10 15

[6483] Ser

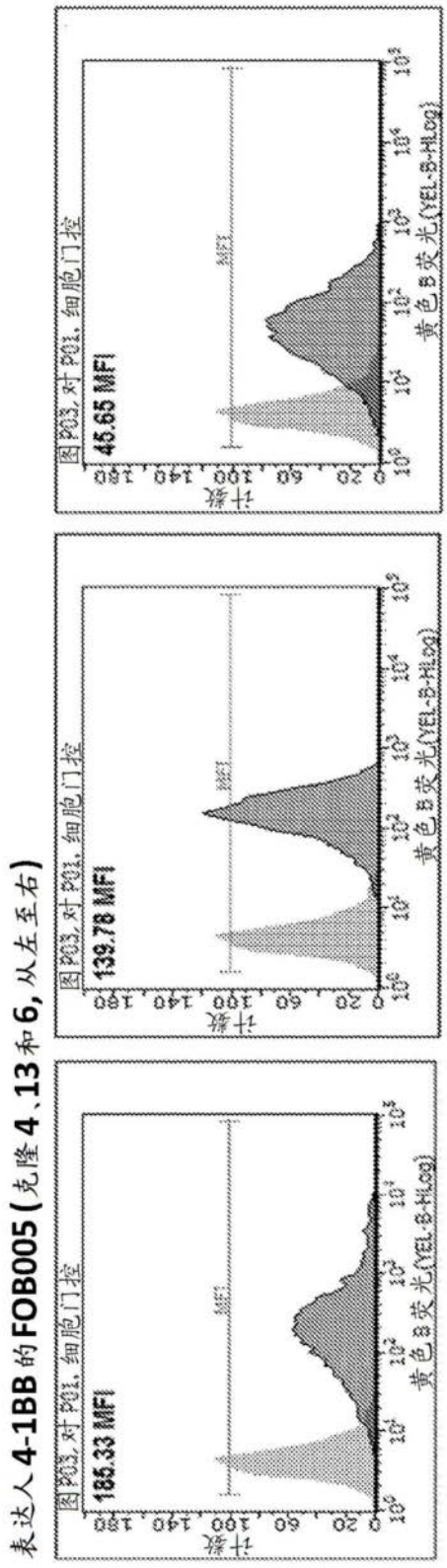

表达人4-1BB的FOB005(克隆4、13和6,从左至右)
图P03,对P01,细胞门控
185.33 MFI
139.78 MFI
45.65 MFI
计数
黄色B荧光(YEL-B-HLog)

图1A

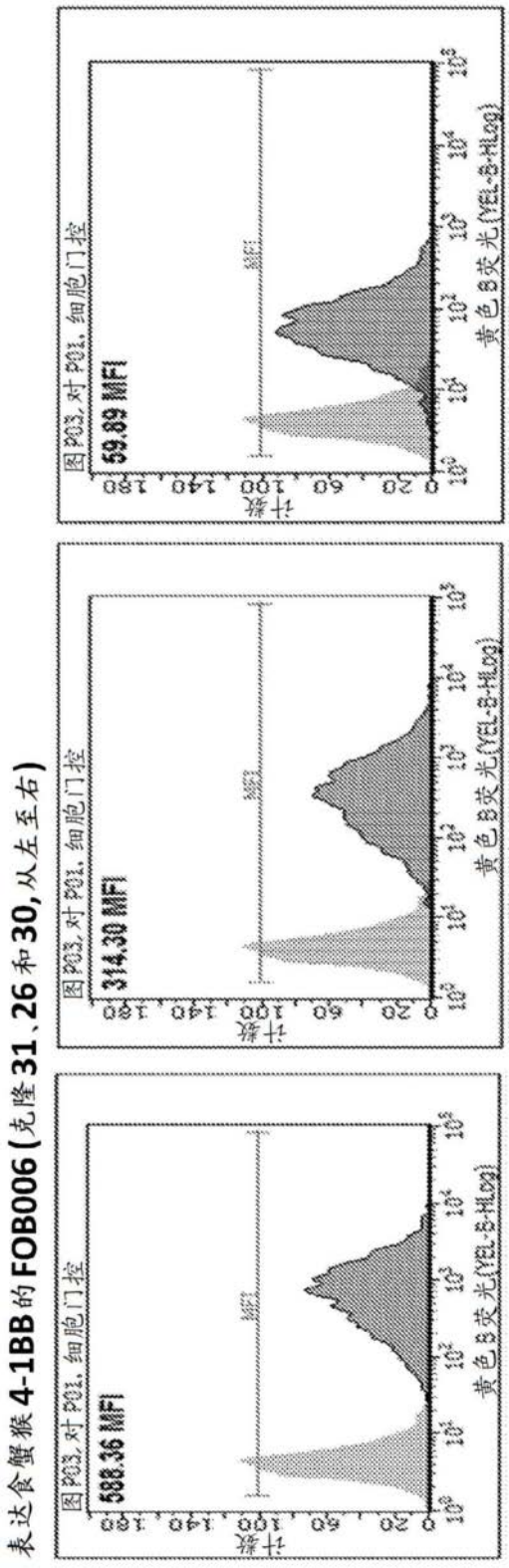

表达食蟹猴4-1BB的FOB006(克隆31、26和30,从左至右)
图P03,对P01,细胞门控
588.36 MFI
314.30 MFI
59.89 MFI
计数
黄色B荧光(YEL-B-HLog)

图1B

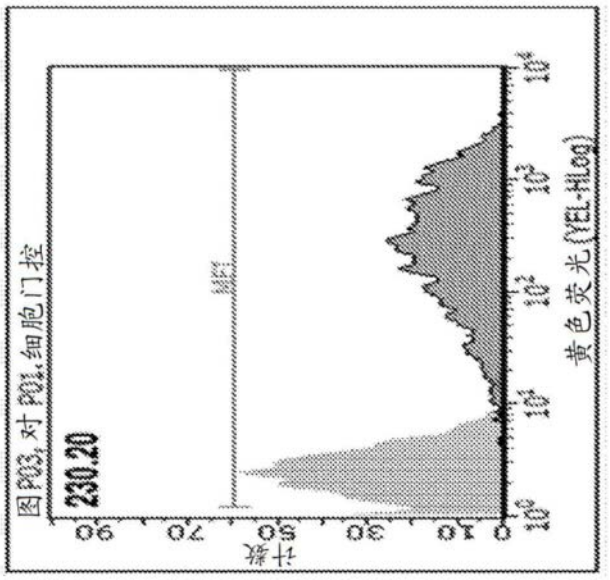

图P03,对P02,细胞门控
230.20
M1
计数
0
10
30
50
70
90
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
黄色荧光(YEL-HLog)

图2A

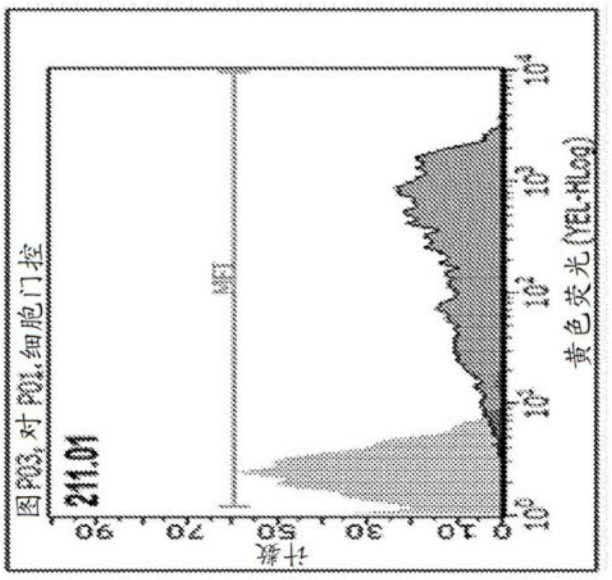

图P03,对P02,细胞门控
211.01
M1
计数
0
10
30
50
70
90
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
黄色荧光(YEL-HLog)

图2B

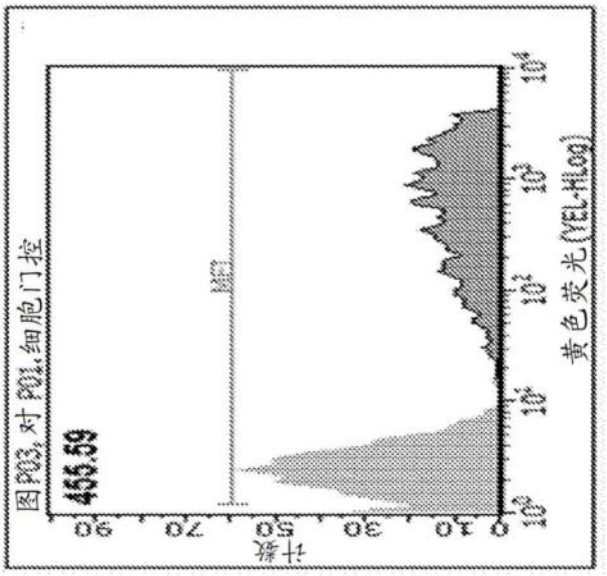

图P03,对P01,细胞门控
455.59
M3
计数
黄色荧光(YEL-HLog)

图2C

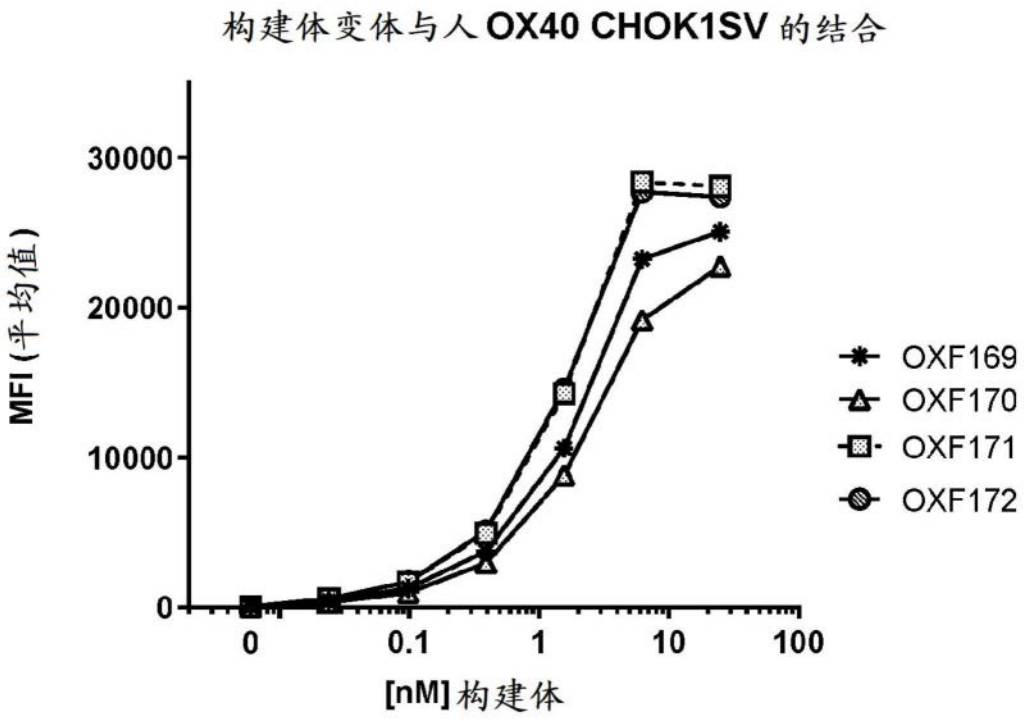

构建体变体与人OX40 CHOK1SV的结合
MFI(平均值)
30000
20000
10000
0
0
0.1
1
10
100
[nM]构建体
OXF169
OXF170
OXF171
OXF172

图3A

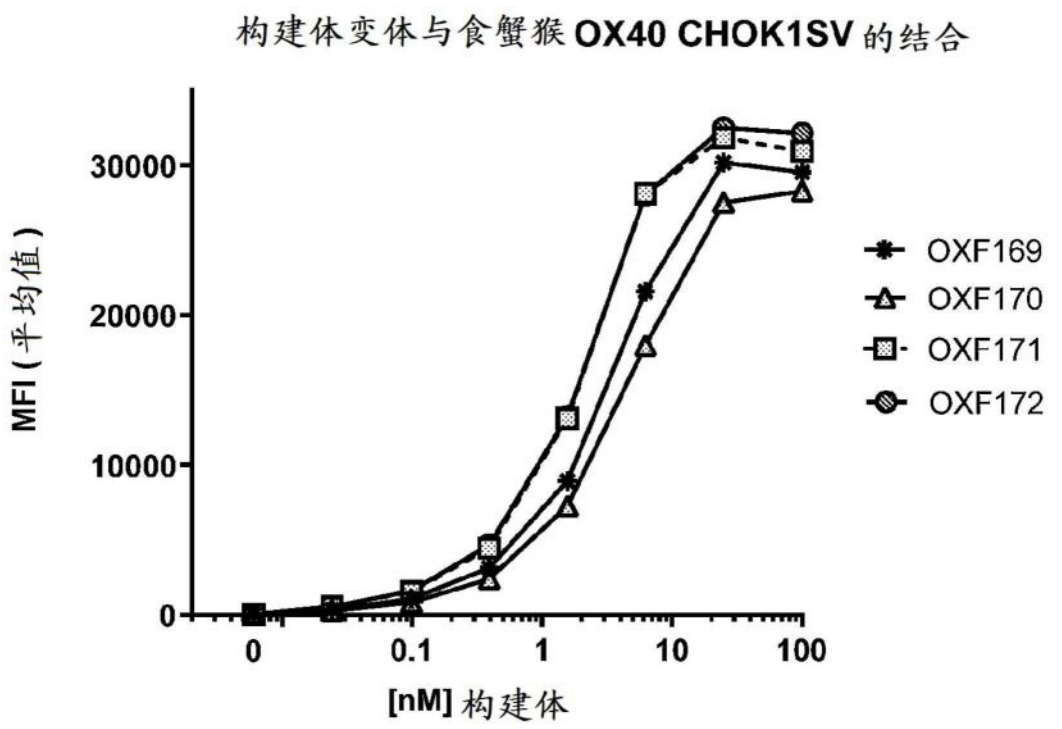

构建体变体与食蟹猴 OX40 CHOK1SV 的结合
MFI (平均值)
30000
20000
10000
0
0
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
OXF169
OXF170
OXF171
OXF172

图3B

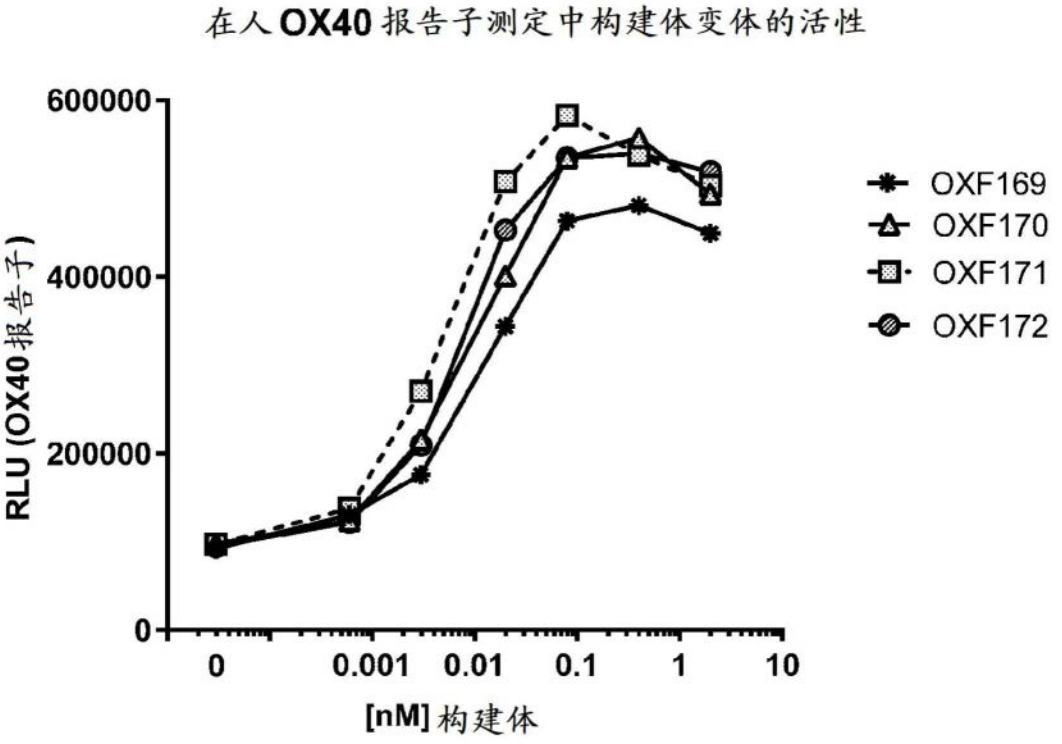

在人 OX40 报告子测定中构建体变体的活性
RLU (OX40报告子)
600000
400000
200000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
[nM] 构建体
OXF169
OXF170
OXF171
OXF172

图4

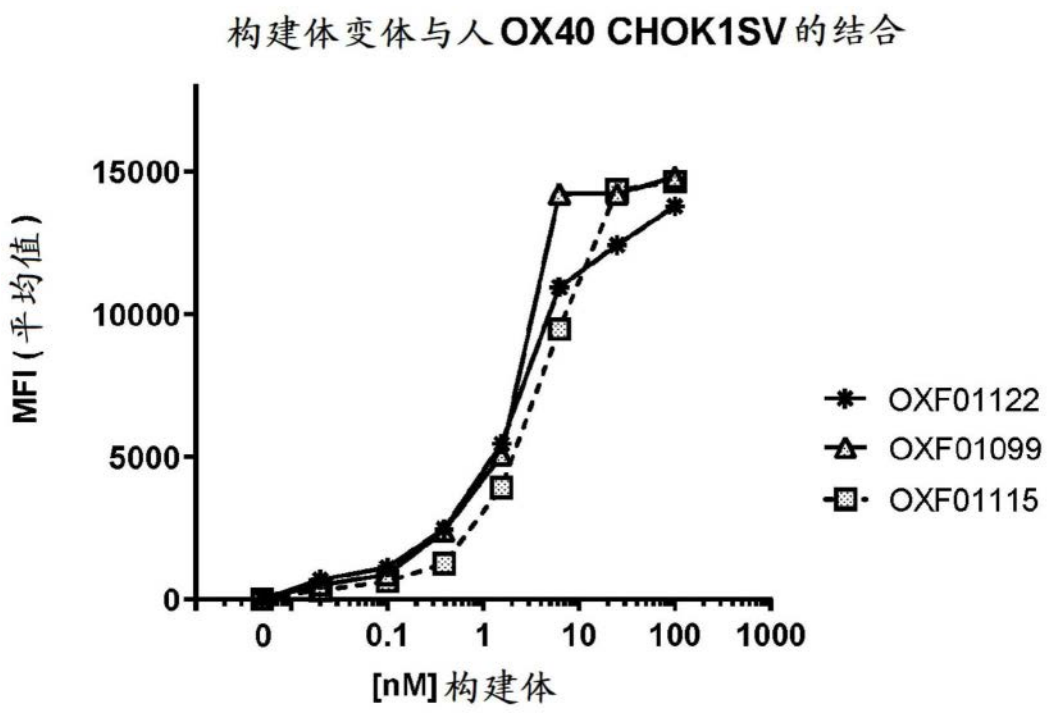

构建体变体与人OX40 CHOK1SV的结合
MFI (平均值)
15000
10000
5000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM]构建体
OXF01122
OXF01099
OXF01115

图5A

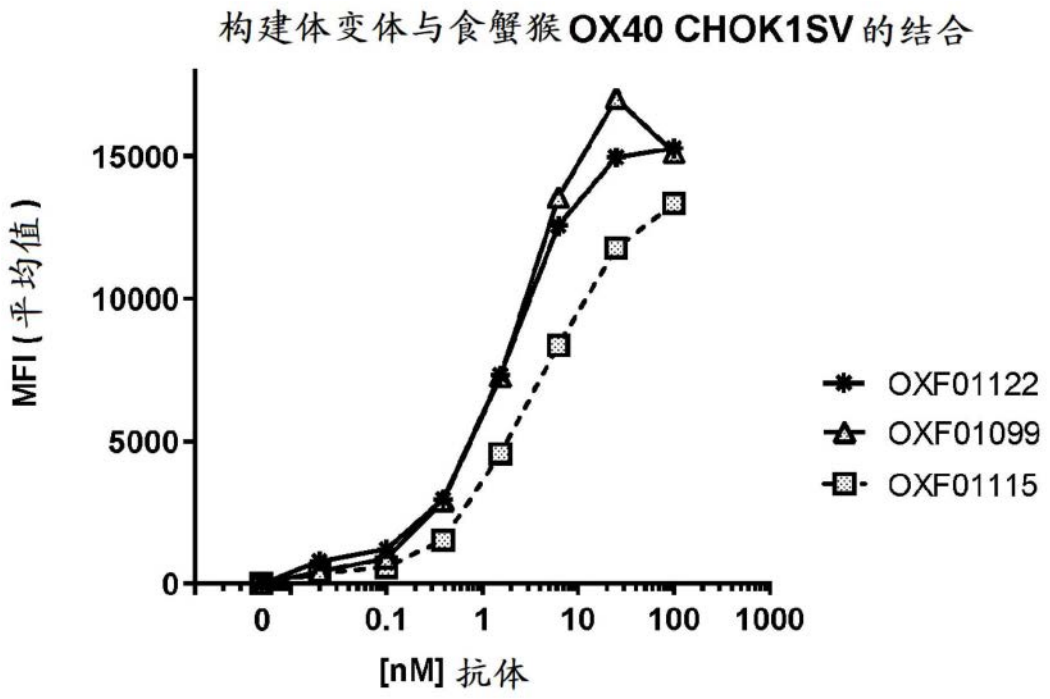

构建体变体与食蟹猴OX40 CHOK1SV的结合
MFI (平均值)
15000
10000
5000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 抗体
OXF01122
OXF01099
OXF01115

图5B

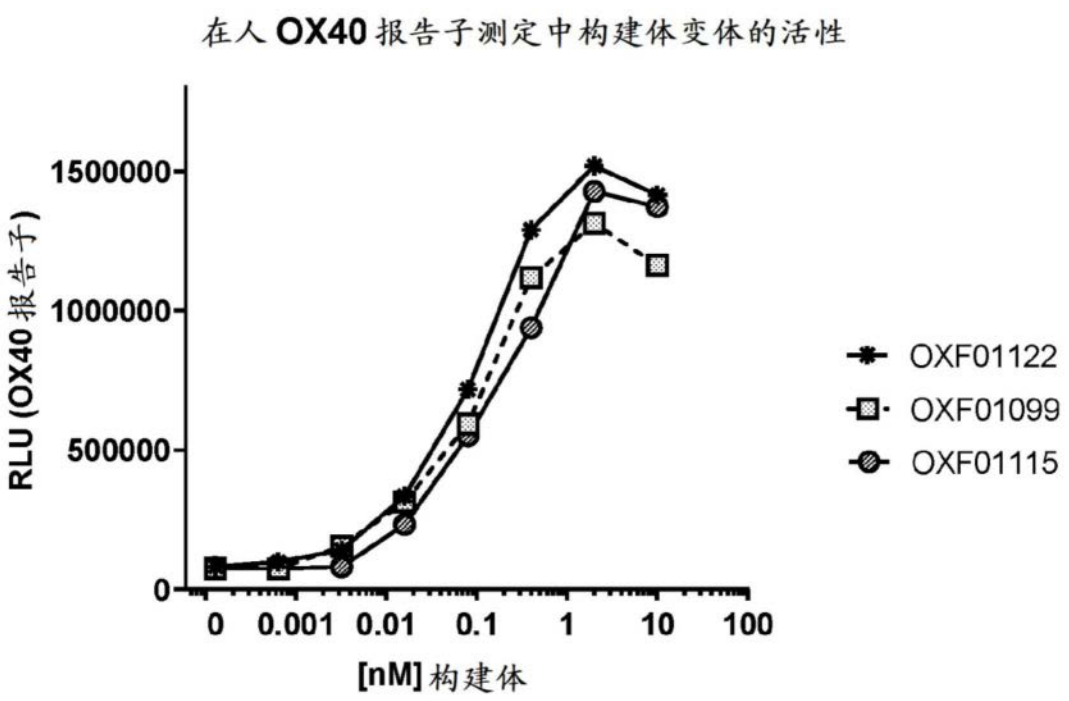

在人 OX40 报告子测定中构建体变体的活性
RLU (OX40 报告子)
1500000
1000000
500000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
OXF01122
OXF01099
OXF01115

图6

```
                  <---------FR1-IMGT---------><---CDR1-><---FR2-IMGT----><-CDR2-><----------------FR3-IMGT----------------->
IGHV1-46*01       QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARR (SEQ ID NO:123)
FOBW006HLH40      EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPSGGSTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS (SEQ ID NO:124)
FOBW006HLH26      EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMNWVRQAPGQGLEWMGNIYPGSSTTNYAQKFQGRVTMTVDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAS (SEQ ID NO:125)
FOBW006HLH20      EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYWINWVRQAPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSRATLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAS (SEQ ID NO:126)
小鼠克隆6         QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSSTTNYNEKFKSKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSDDSAVFYCAS (SEQ ID NO:127)

                        <---FR4--->
IGHJ4*01          YFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:128)
FOBW006HLH40      AMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:129)
FOBW006HLH26      AMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:130)
FOBW006HLH20      AMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:131)
小鼠克隆6         AMDYWVQGTSVTVSS (SEQ ID NO:132)

                  <---------FR1-IMGT---------><---CDR1-><---FR2-IMGT----><C><----------------FR3-IMGT----------------->
IGKV3D-7*01       EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQDYNLP (SEQ ID NO:133)
FOBW006HLH40      EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSS-YLNWYQQKPGQAPRLLIYYASRRHTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQGYNLP (SEQ ID NO:134)
FOBW006HLH26      EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISN-YLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGYTLP (SEQ ID NO:135)
FOBW006HLH20      EIVMTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQDISN-YLNWYQQKPGQAVRLLIYYTSRLHSGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYFCQQGYTLP (SEQ ID NO:136)
小鼠克隆6         DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISN-YLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGGGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLP (SEQ ID NO:137)

                        <--FR4--->
IGKJ1*01          WTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:138)
FOBW006HLH40      YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:139)
FOBW006HLH26      YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:140)
FOBW006HLH20      YTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:141)
小鼠克隆6         YTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:142)
```

图7

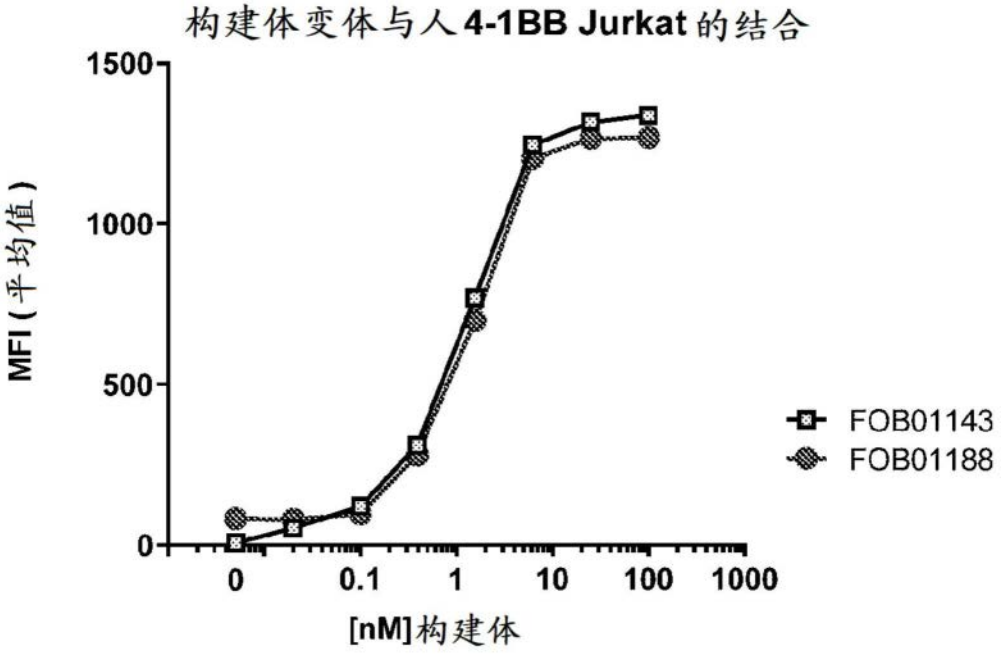

构建体变体与人4-1BB Jurkat的结合
MFI(平均值)
1500
1000
500
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM]构建体
FOB01143
FOB01188

图8A

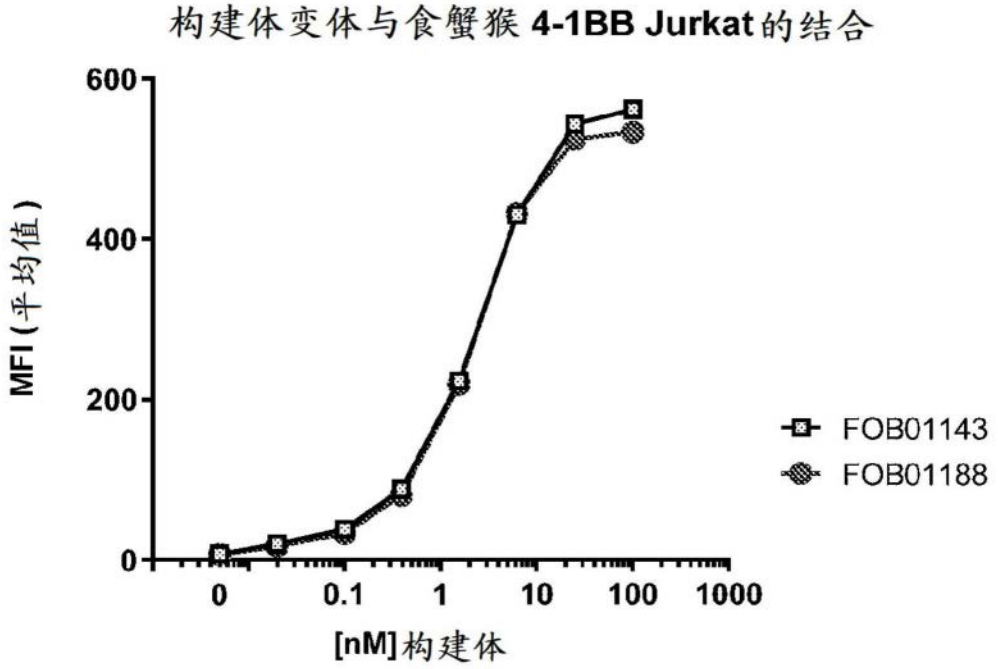

构建体变体与食蟹猴4-1BB Jurkat的结合
MFI(平均值)
600
400
200
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM]构建体
FOB01143
FOB01188

图8B

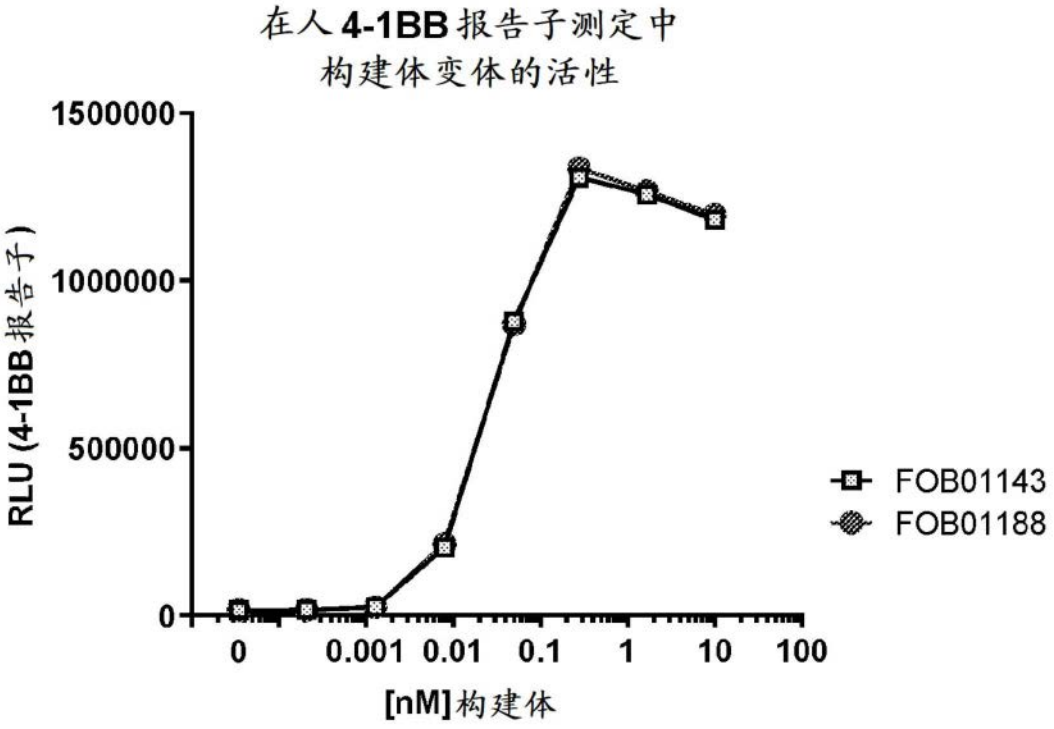

在人4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (4-1BB报告子)
1500000
1000000
500000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM]构建体
FOB01143
FOB01188

图9

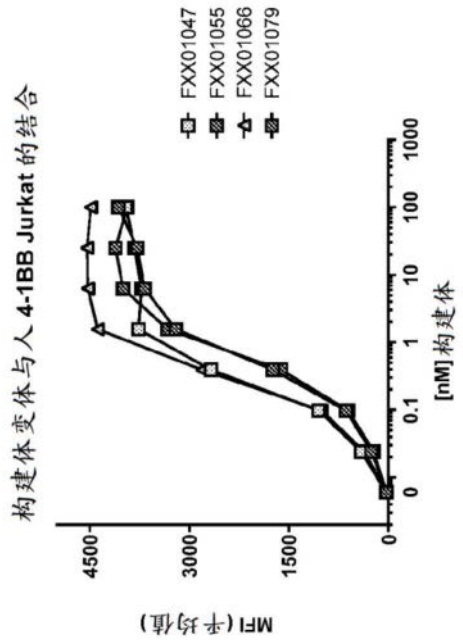

构建体变体与人4-1BB Jurkat的结合
FXX01047
FXX01055
FXX01066
FXX01079
4500
3000
1500
0
MFI(平均值)
0
0.1
1
10
100
1000
[nM]构建体

图10A

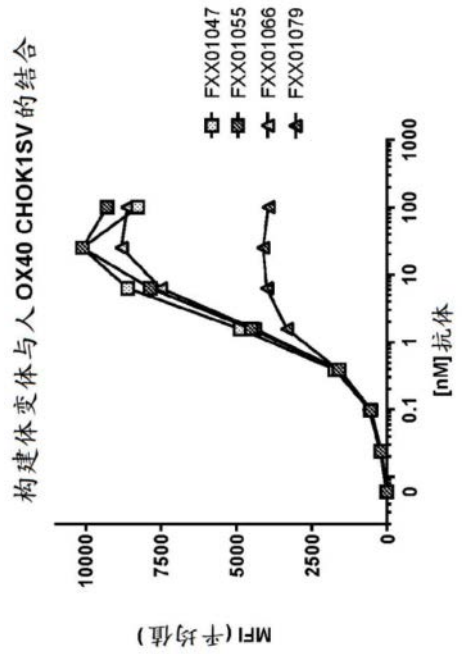

构建体变体与人 OX40 CHOK1SV 的结合
FXX01047
FXX01055
FXX01066
FXX01079
MFI (平均值)
10000
7500
5000
2500
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM]抗体

图10B

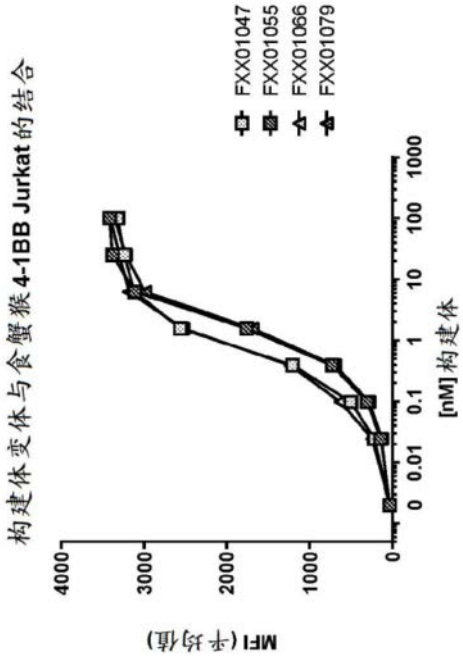

构建体变体与食蟹猴 4-1BB Jurkat 的结合
FXX01047
FXX01055
FXX01066
FXX01079
MFI (平均值)
4000
3000
2000
1000
0
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体

图10C

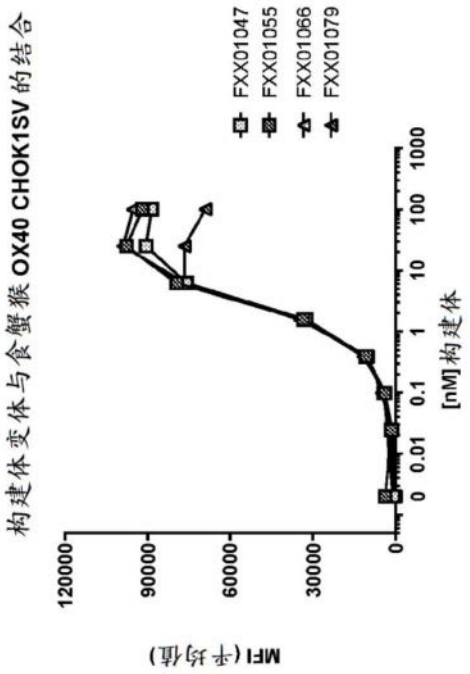

构建体变体与食蟹猴 OX40 CHOK1SV 的结合
FXX01047
FXX01055
FXX01066
FXX01079
[nM]构建体
MFI (平均值)

图10D

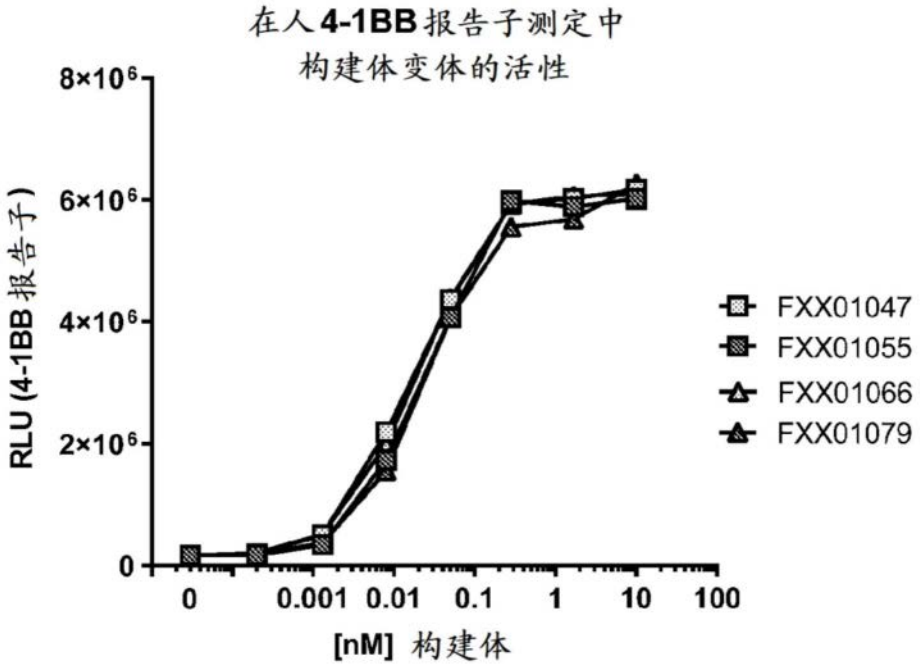

在人4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (4-1BB 报告子)
[nM] 构建体
FXX01047
FXX01055
FXX01066
FXX01079

图11A

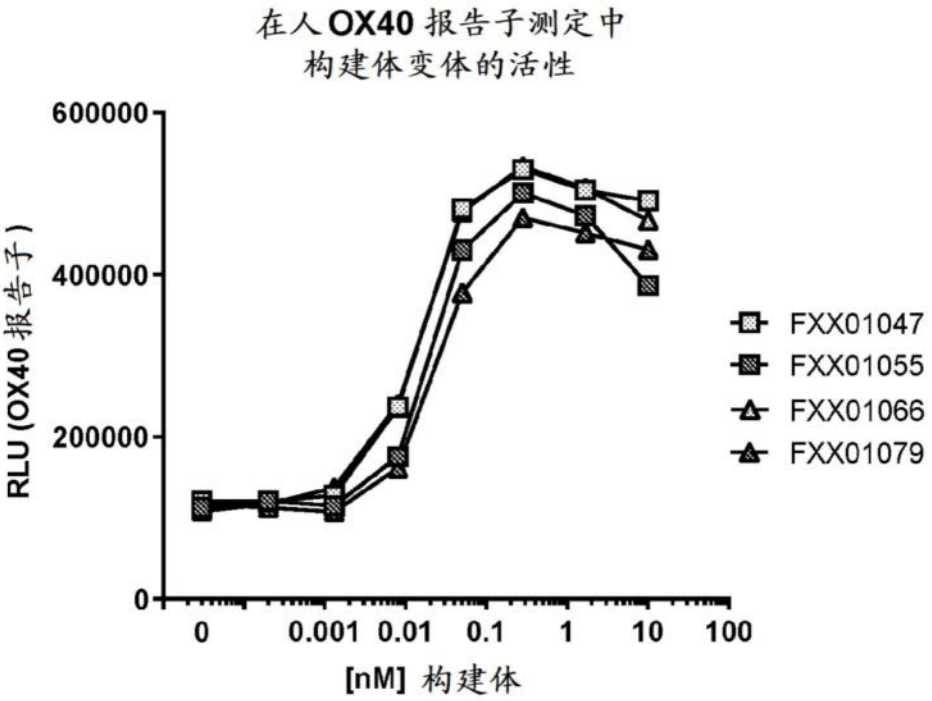

在人OX40报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (OX40 报告子)
600000
400000
200000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
FXX01047
FXX01055
FXX01066
FXX01079

图11B

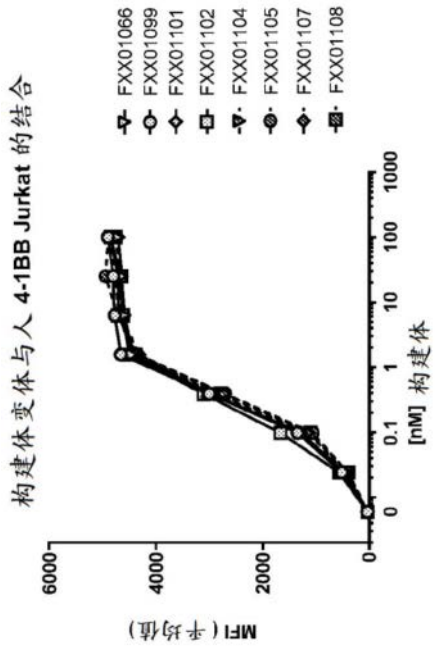

构建体变体与人 4-1BB Jurkat 的结合
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108
6000
4000
2000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体
MFI (平均值)

图12A

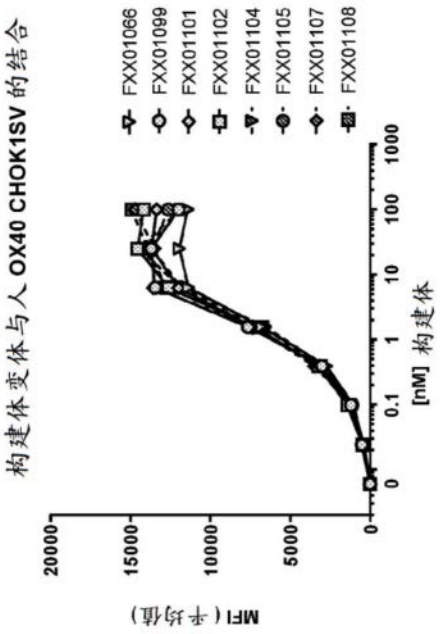

构建体变体与人 OX40 CHOK1SV 的结合
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108
MFI（平均值）
20000
15000
10000
5000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体

图12B

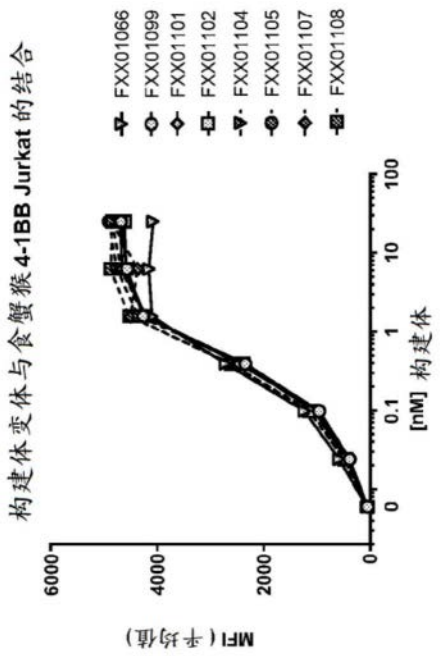

构建体变体与食蟹猴 4-1BB Jurkat 的结合
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108
MFI（平均值）
6000
4000
2000
0
0
0.1
1
10
100
[nM] 构建体

图12C

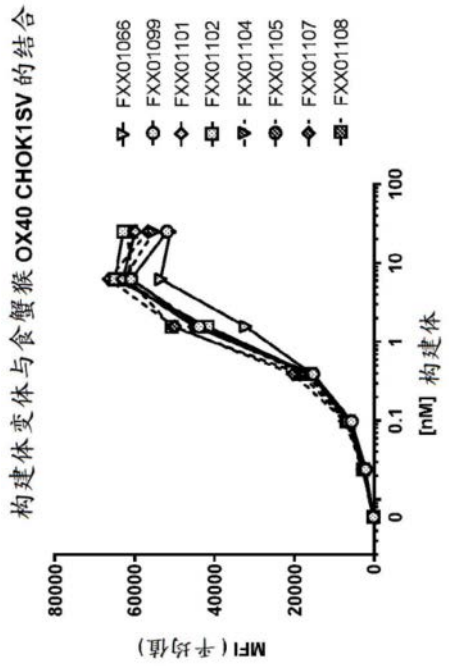

构建体变体与食蟹猴 OX40 CHOK1SV 的结合
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108
MFI（平均值）
80000
60000
40000
20000
0
0
0.1
1
10
100
[nM] 构建体

图12D

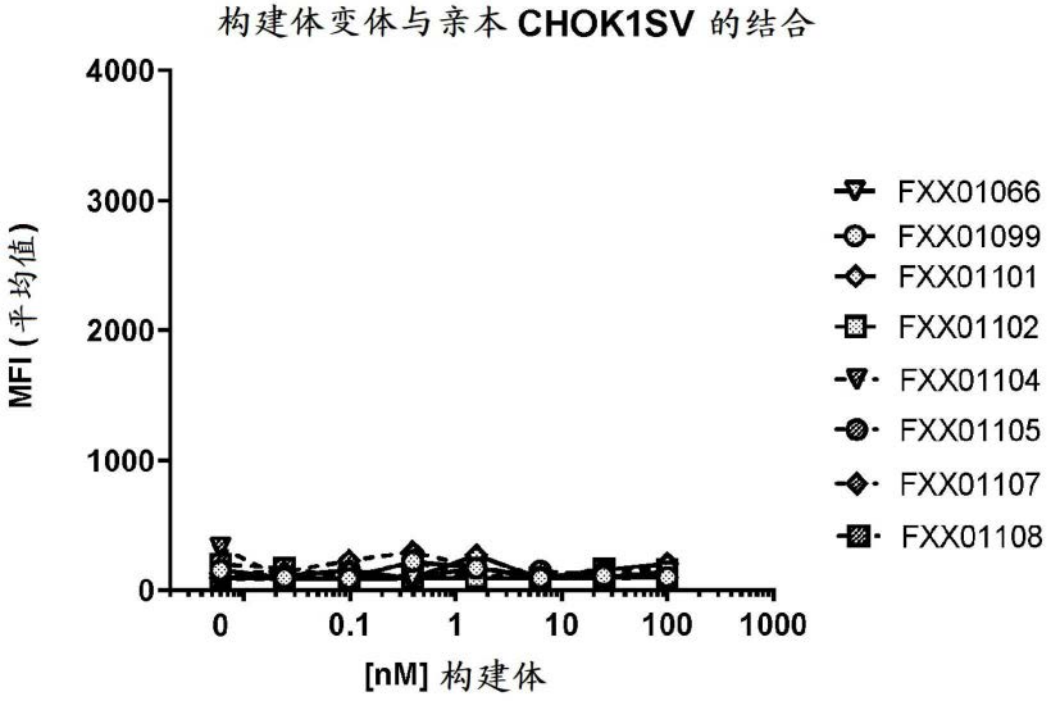

构建体变体与亲本 CHOK1SV 的结合
MFI (平均值)
4000
3000
2000
1000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图13

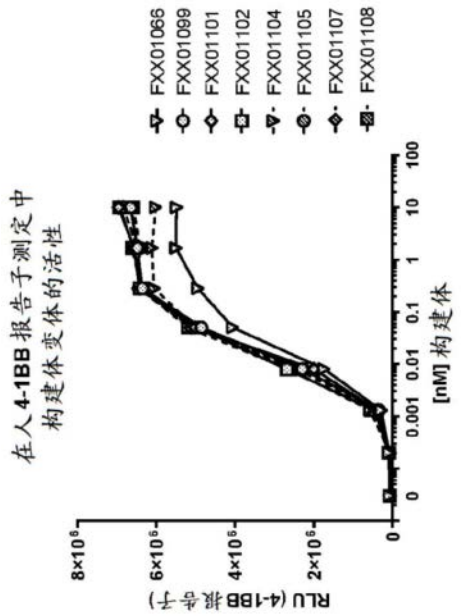

在人4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (4-1BB报告子)
8×10^5
6×10^5
4×10^5
2×10^5
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图14A

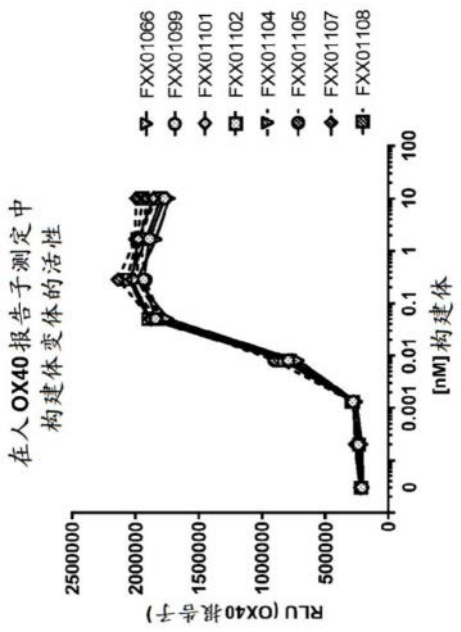

在人OX40报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (OX40报告子)
2500000
2000000
1500000
1000000
500000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图14B

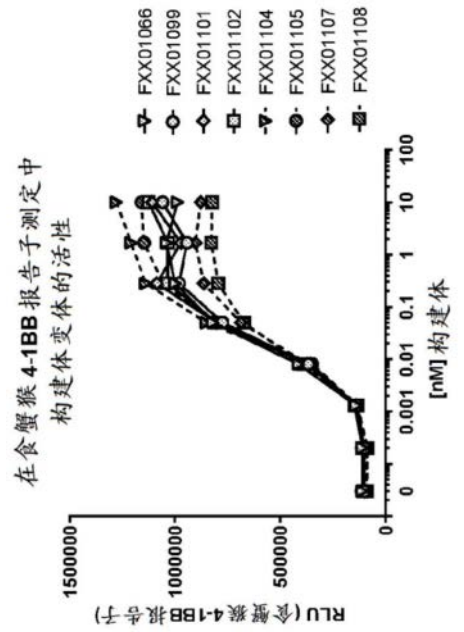

在食蟹猴 4-1BB 报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (食蟹猴4-1BB报告子)
1500000
1000000
500000
0
0 0.001 0.01 0.1 1 10 100
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图14C

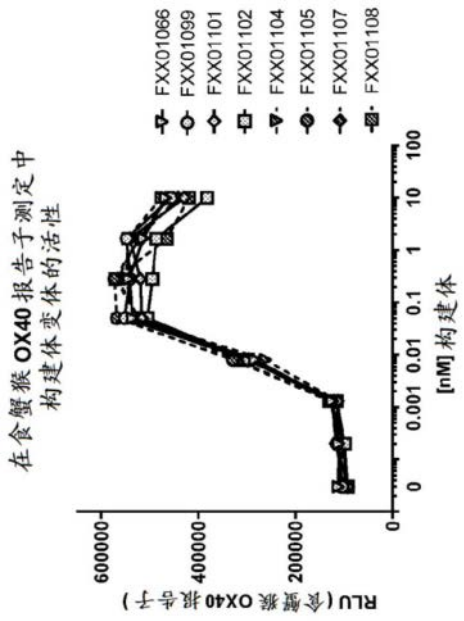

在食蟹猴 OX40 报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (食蟹猴 OX40 报告子)
600000
400000
200000
0
0 0.001 0.01 0.1 1 10 100
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图14D

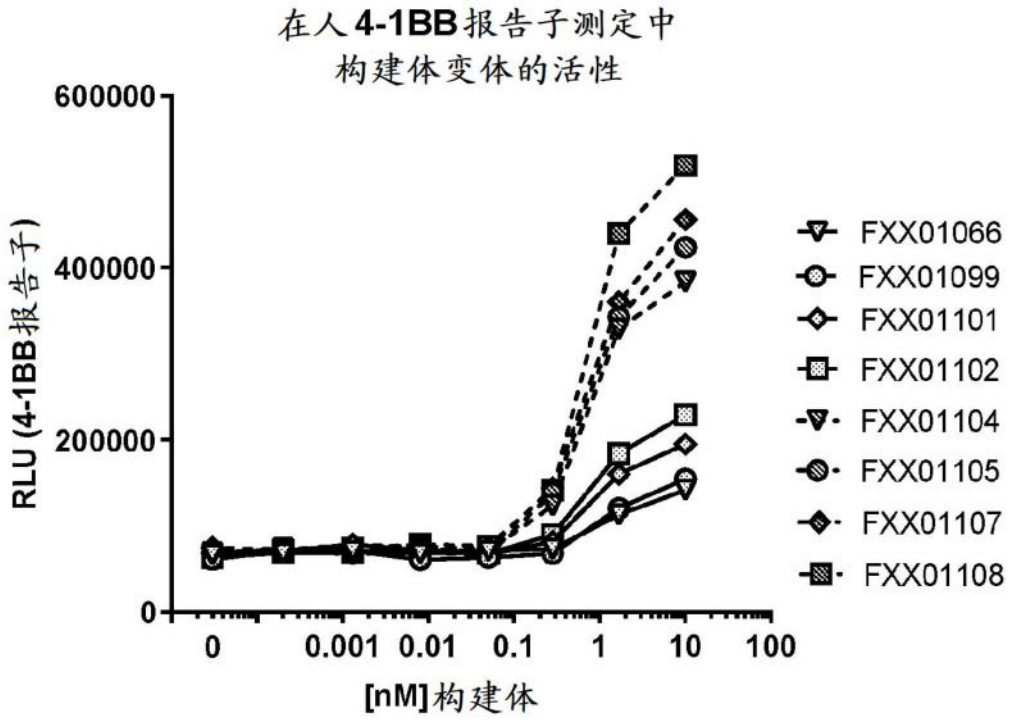

在人4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (4-1BB报告子)
600000
400000
200000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM]构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图15A

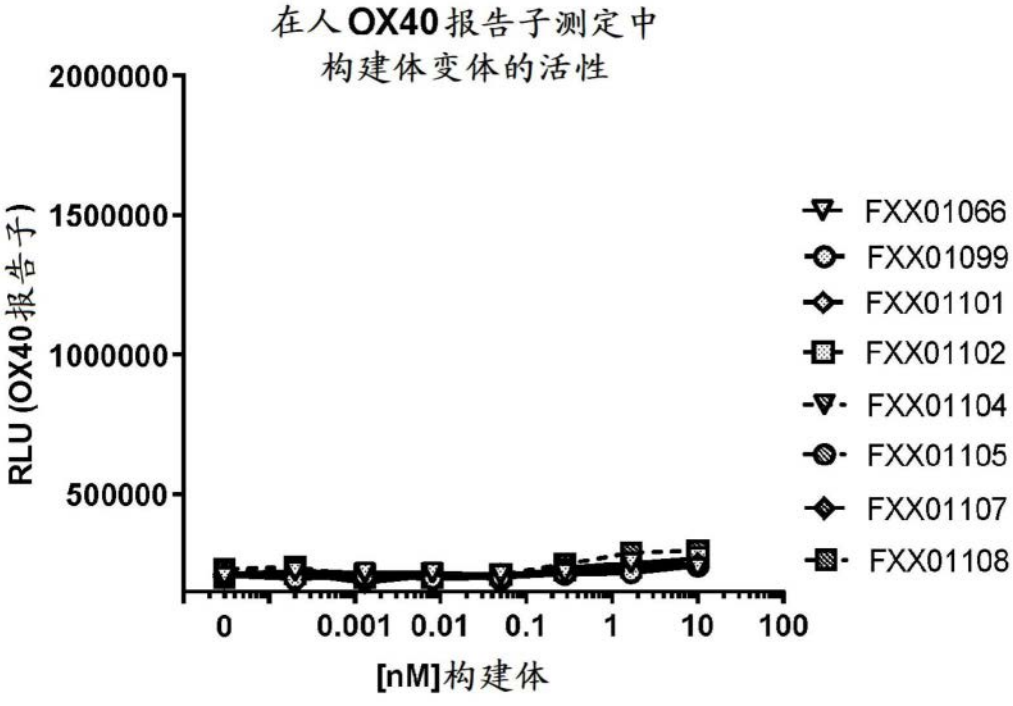

在人OX40报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (OX40报告子)
2000000
1500000
1000000
500000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM]构建体
FXX01066
FXX01099
FXX01101
FXX01102
FXX01104
FXX01105
FXX01107
FXX01108

图15B

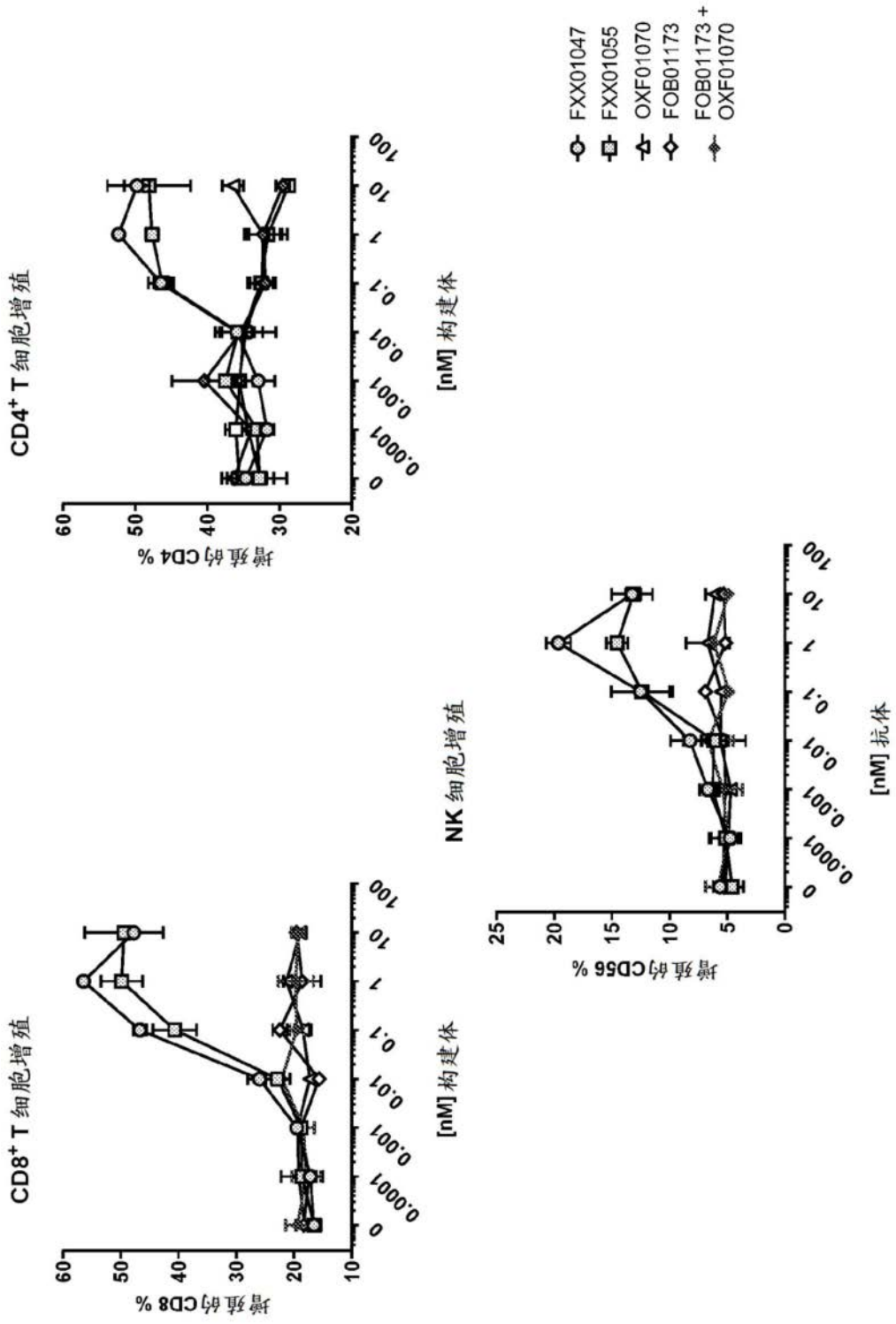

FXX01047
FXX01055
OXF01070
FOB01173
FOB01173 + OXF01070
CD4+ T 细胞增殖
增殖的 CD4 %
[nM] 构建体
CD8+ T 细胞增殖
增殖的 CD8 %
[nM] 构建体
NK 细胞增殖
增殖的 CD56 %
[nM] 抗体

图16

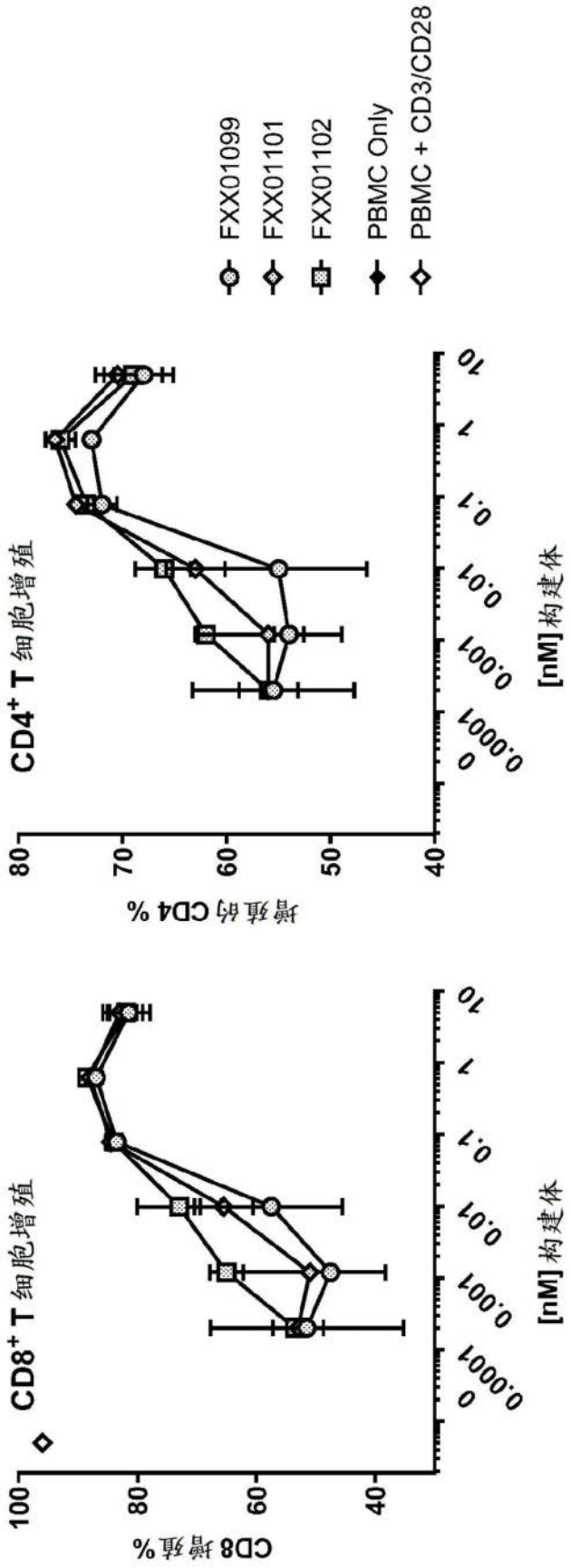

FXX01099
FXX01101
FXX01102
PBMC Only
PBMC + CD3/CD28
CD4+ T 细胞增殖
增殖的 CD4 %
80
70
60
50
40
[nM] 构建体
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
CD8+ T 细胞增殖
CD8 增殖%
100
80
60
40
[nM] 构建体
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10

图17

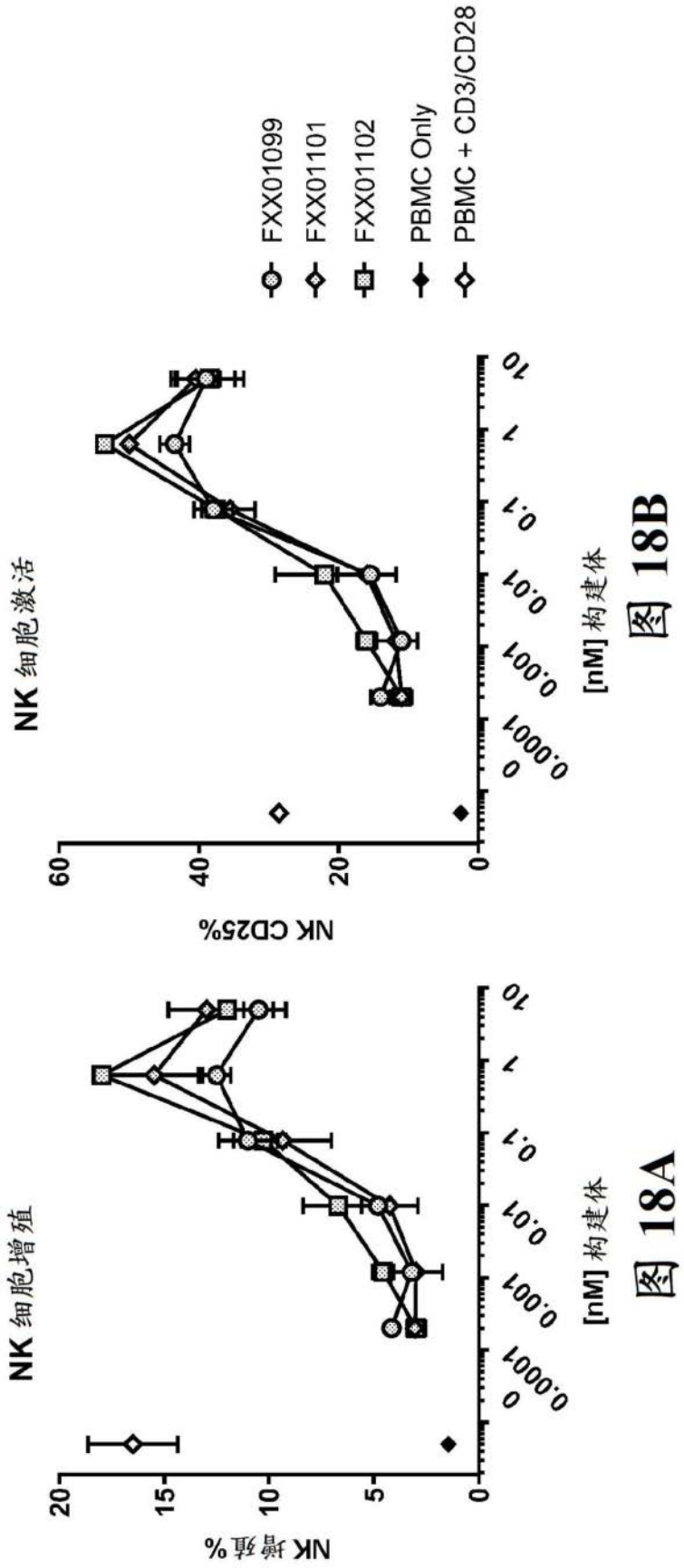

NK 细胞激活
NK CD25%
60
40
20
0
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[nM] 构建体
FXX01099
FXX01101
FXX01102
PBMC Only
PBMC + CD3/CD28
NK 细胞增殖
NK 增殖%
20
15
10
5
0
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
[nM] 构建体

图 18B

图 18A

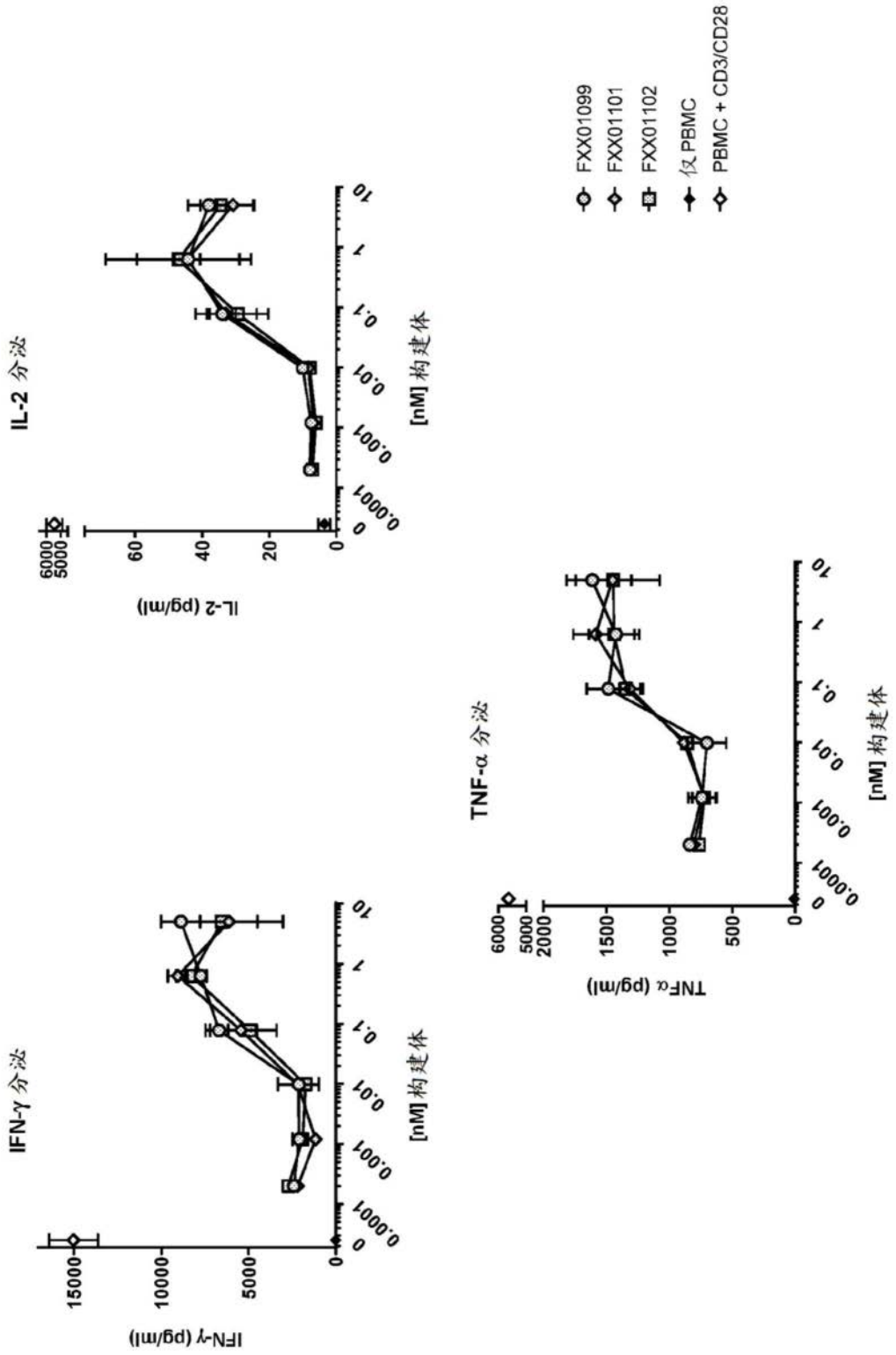

FXX01099
FXX01101
FXX01102
仅PBMC
PBMC + CD3/CD28
IL-2 分泌
IL-2 (pg/ml)
[nM] 构建体
IFN-γ 分泌
IFN-γ (pg/ml)
[nM] 构建体
TNF-α 分泌
TNFα (pg/ml)
[nM] 构建体

图19

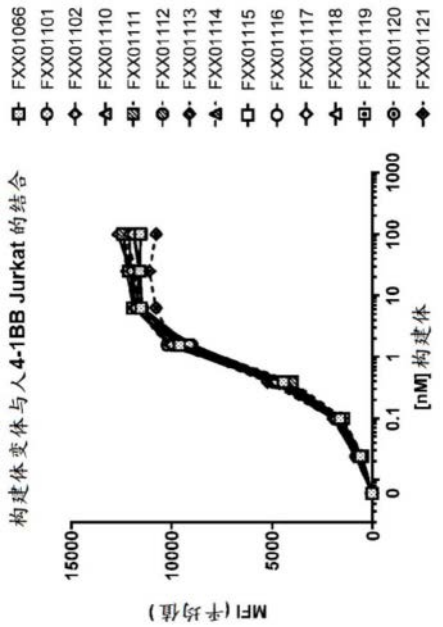

构建体变体与人4-1BB Jurkat 的结合
MFI (平均值)
15000
10000
5000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图20A

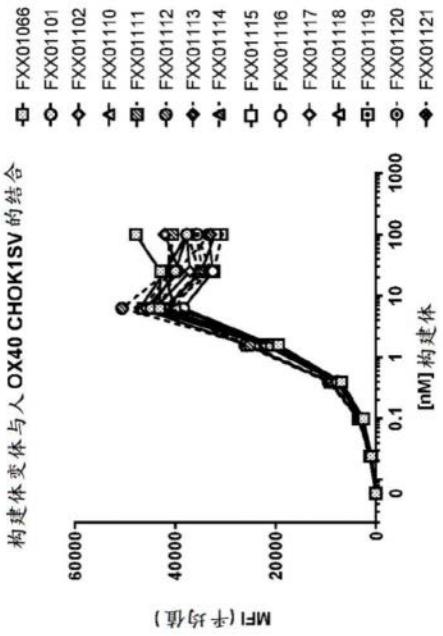

构建体变体与人OX40 CHOK1SV 的结合
MFI (平均值)
60000
40000
20000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图20B

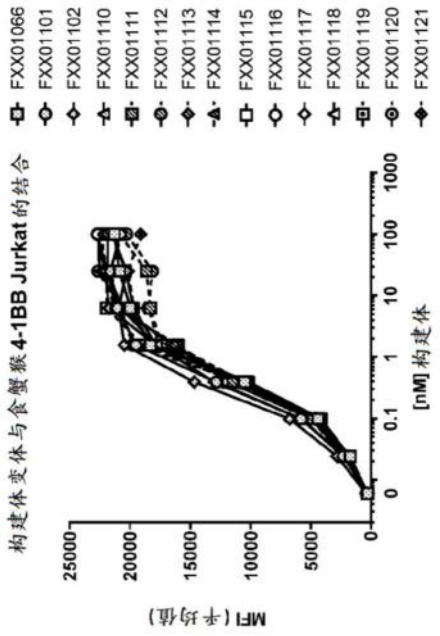

构建体变体与食蟹猴4-1BB Jurkat的结合
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121
MFI (平均值)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体

图20C

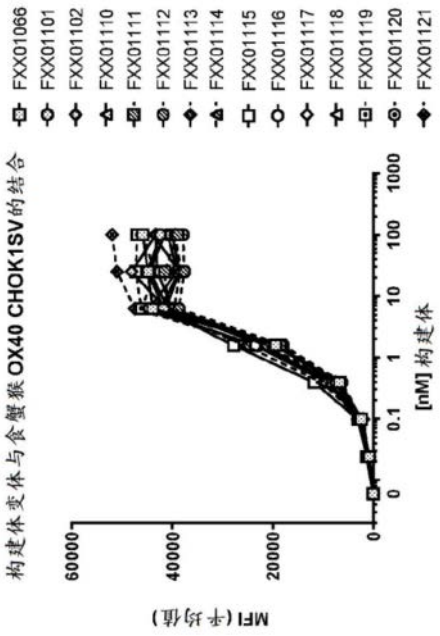

构建体变体与食蟹猴OX40 CHOK1SV的结合
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121
MFI (平均值)
60000
40000
20000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体

图20D

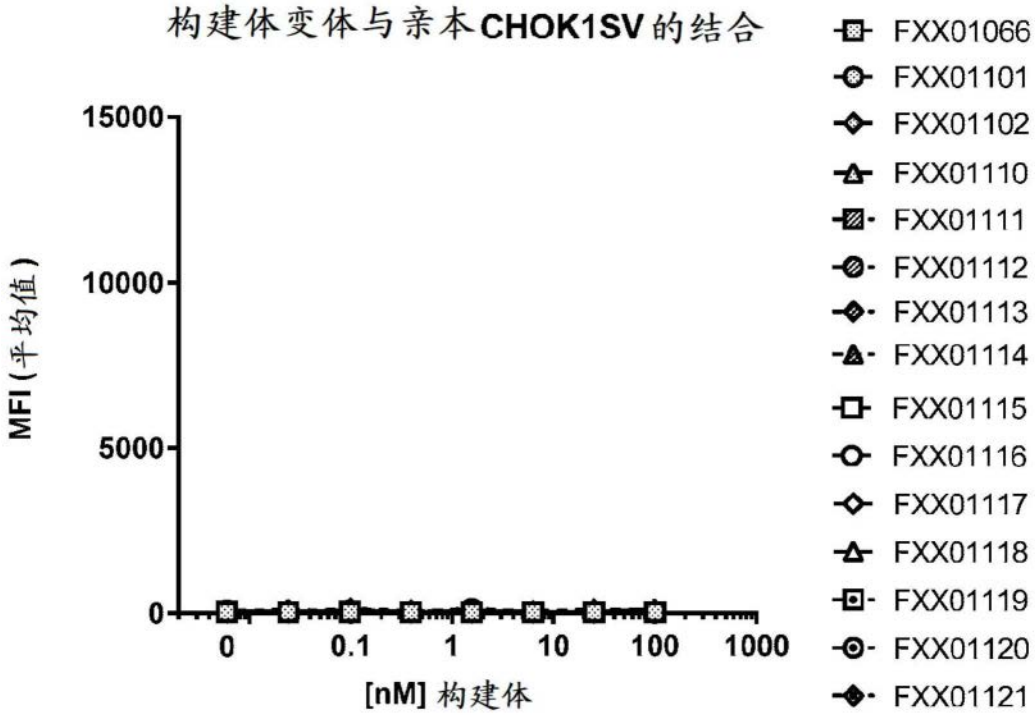

构建体变体与亲本CHOK1SV的结合
MFI (平均值)
15000
10000
5000
0
0
0.1
1
10
100
1000
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图21

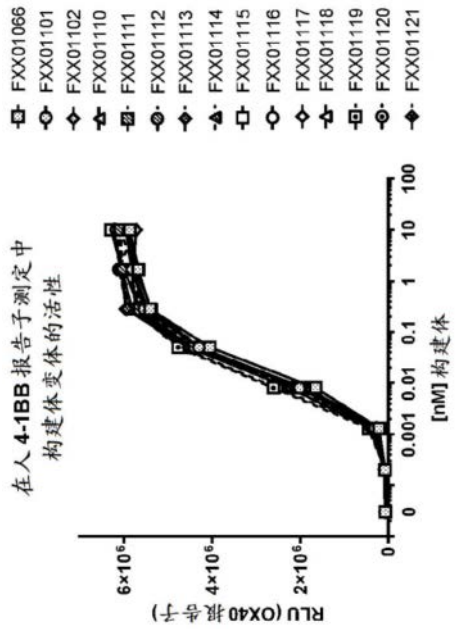

FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121
在人4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (OX40报告子)
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体

图22A

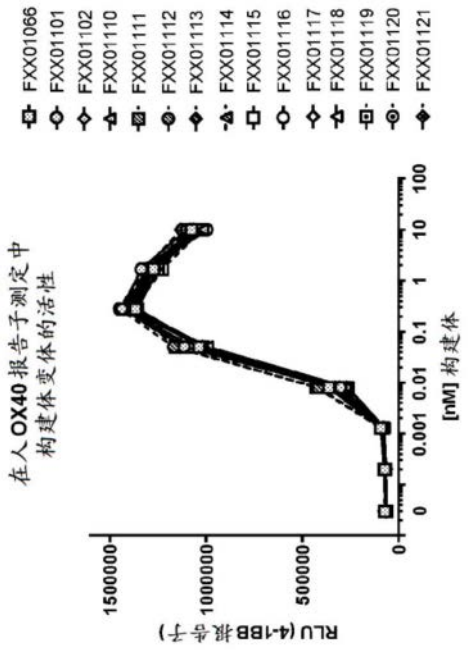

在人OX40报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (4-1BB报告子)
1500000
1000000
500000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图22B

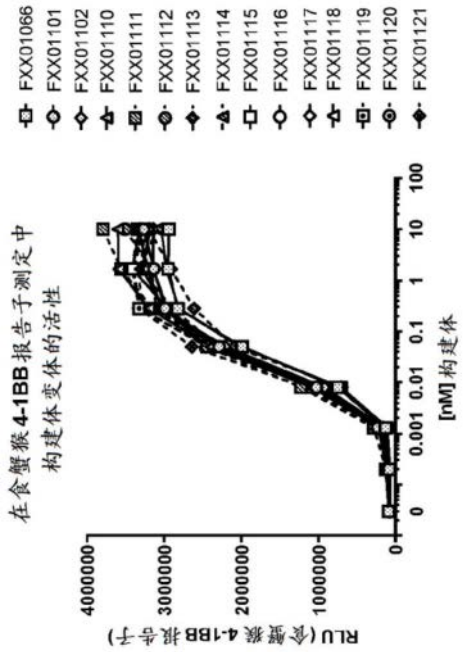

在食蟹猴4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (食蟹猴4-1BB报告子)
4000000
3000000
2000000
1000000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图22C

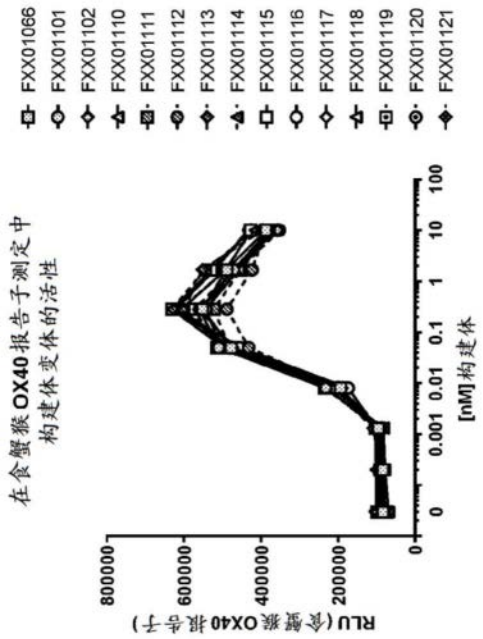

在食蟹猴OX40报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (食蟹猴OX40报告子)
800000
600000
400000
200000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM]构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图22D

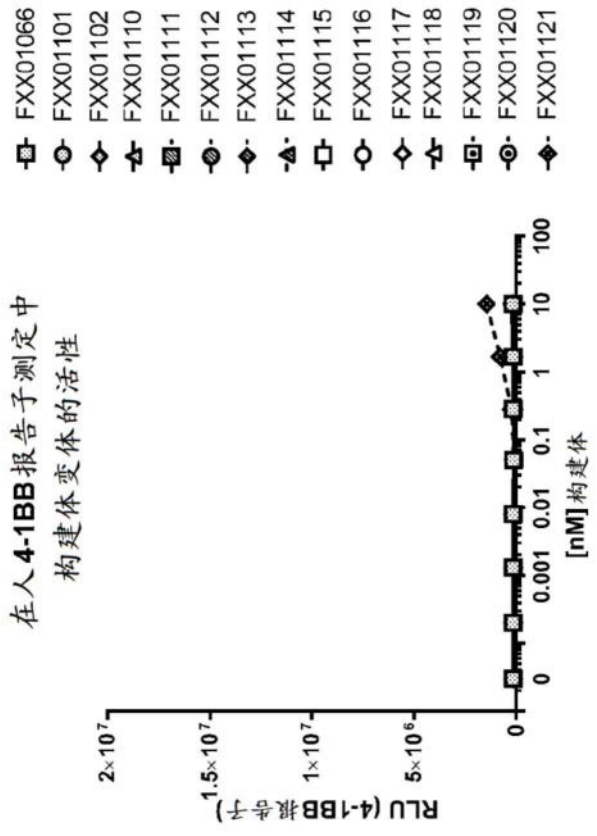

在人4-1BB报告子测定中
构建体变体的活性
RLU (4-1BB报告子)
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM]构建体
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121

图23A

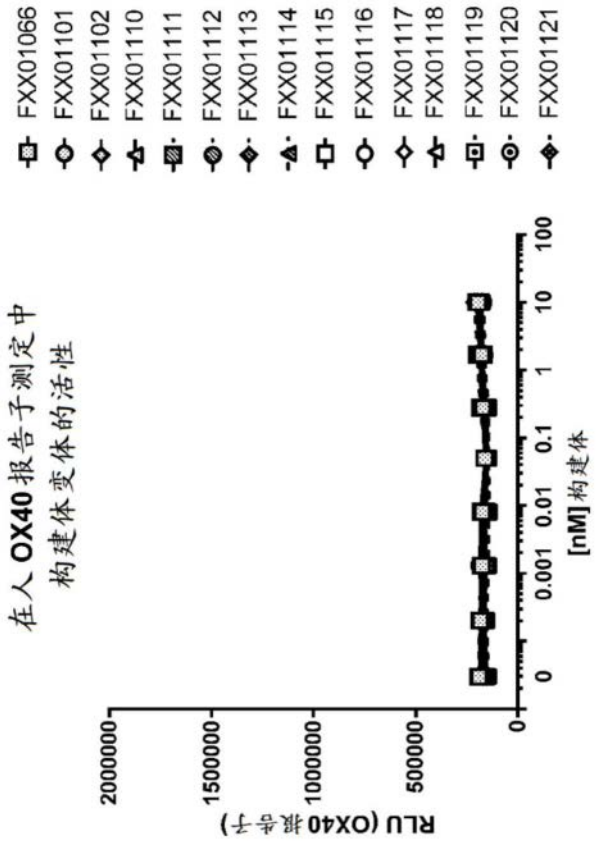

在人 OX40 报告子测定中
构建体变体的活性
FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01110
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01114
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01118
FXX01119
FXX01120
FXX01121
RLU (OX40 报告子)
2000000
1500000
1000000
500000
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[nM] 构建体

图23B

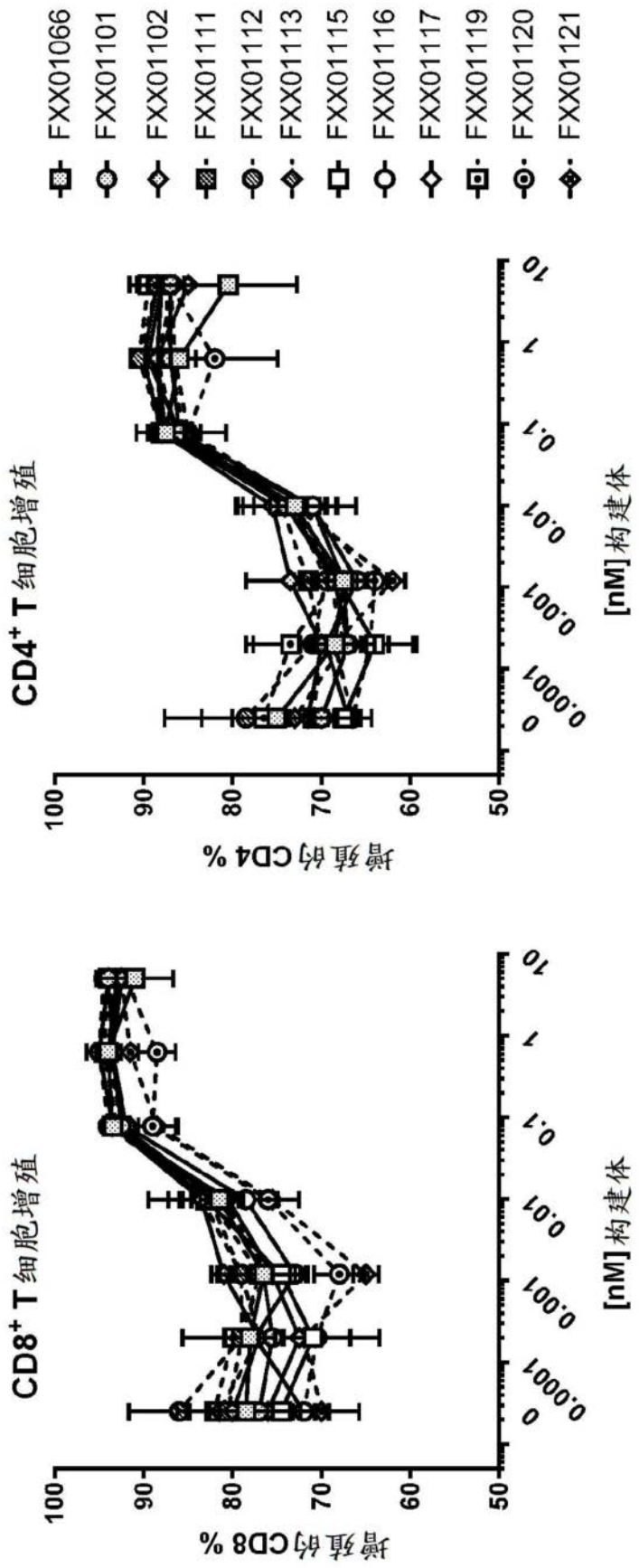

FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01119
FXX01120
FXX01121
CD4+ T细胞增殖
增殖的CD4 %
CD8+ T细胞增殖
增殖的CD8 %
[nM]构建体
100
90
80
70
60
50
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10

图24

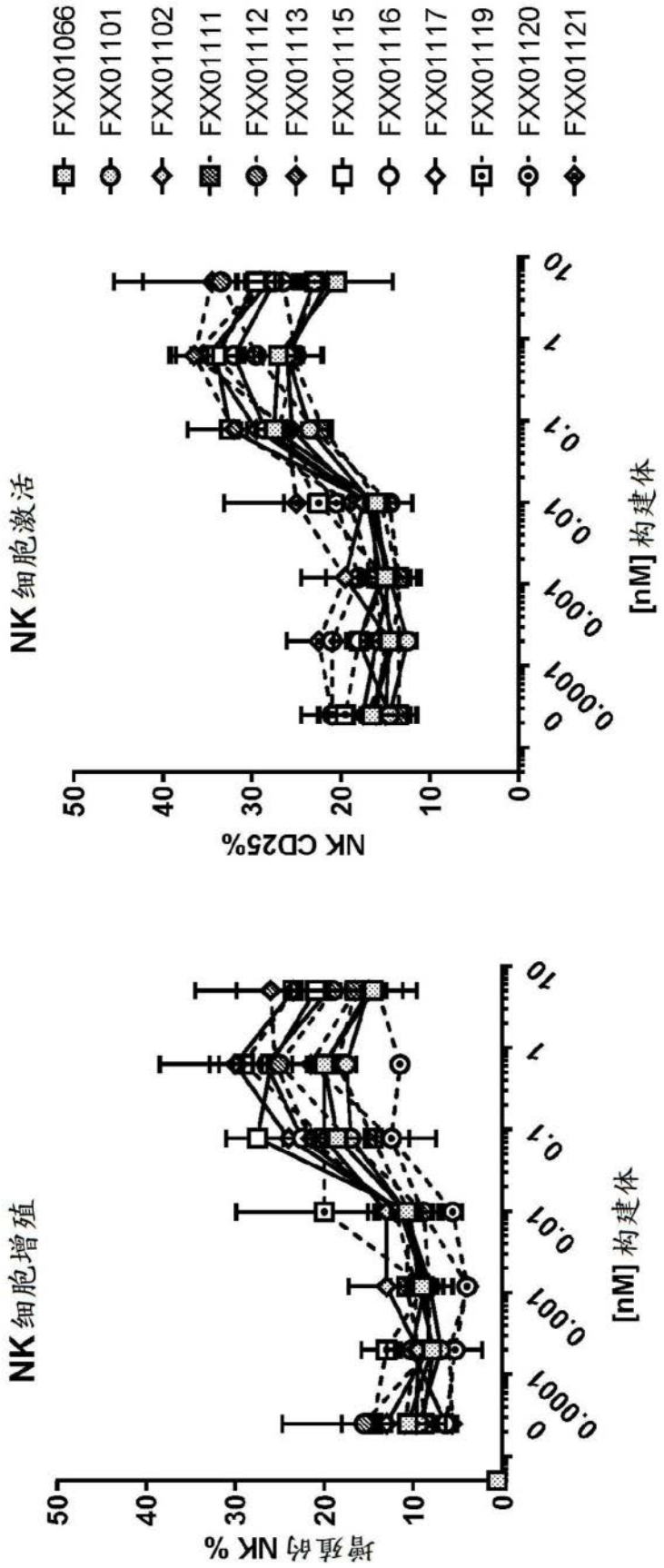

FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01119
FXX01120
FXX01121
NK 细胞激活
NK CD25%
[nM] 构建体
NK 细胞增殖
增殖的 NK %
[nM] 构建体

图25

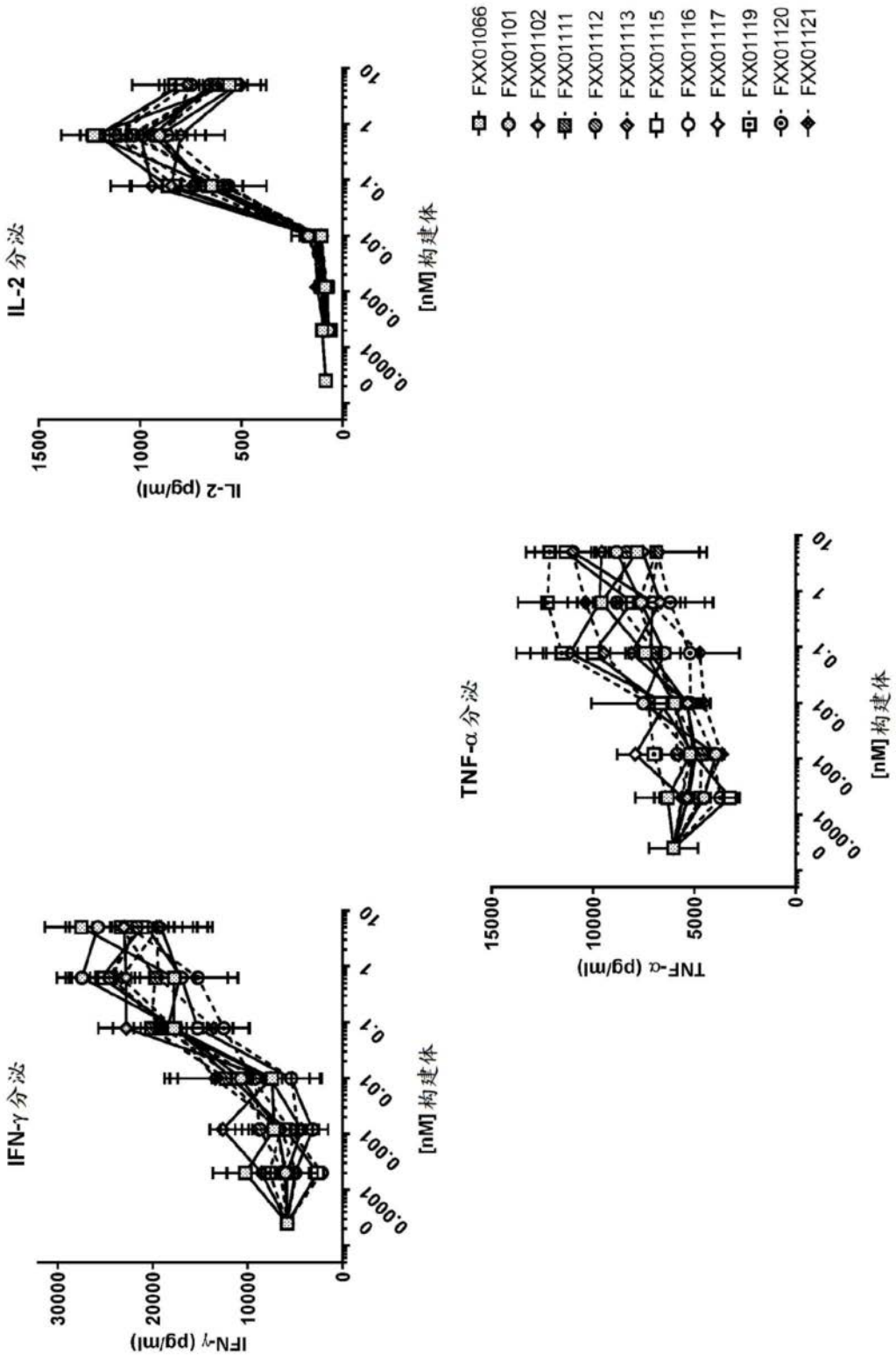

FXX01066
FXX01101
FXX01102
FXX01111
FXX01112
FXX01113
FXX01115
FXX01116
FXX01117
FXX01119
FXX01120
FXX01121
IL-2 分泌
IL-2 (pg/ml)
1500
1000
500
0
[nM] 构建体
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
TNF-α 分泌
TNF-α (pg/ml)
15000
10000
5000
0
IFN-γ 分泌
IFN-γ (pg/ml)
30000
20000
10000
0

图26

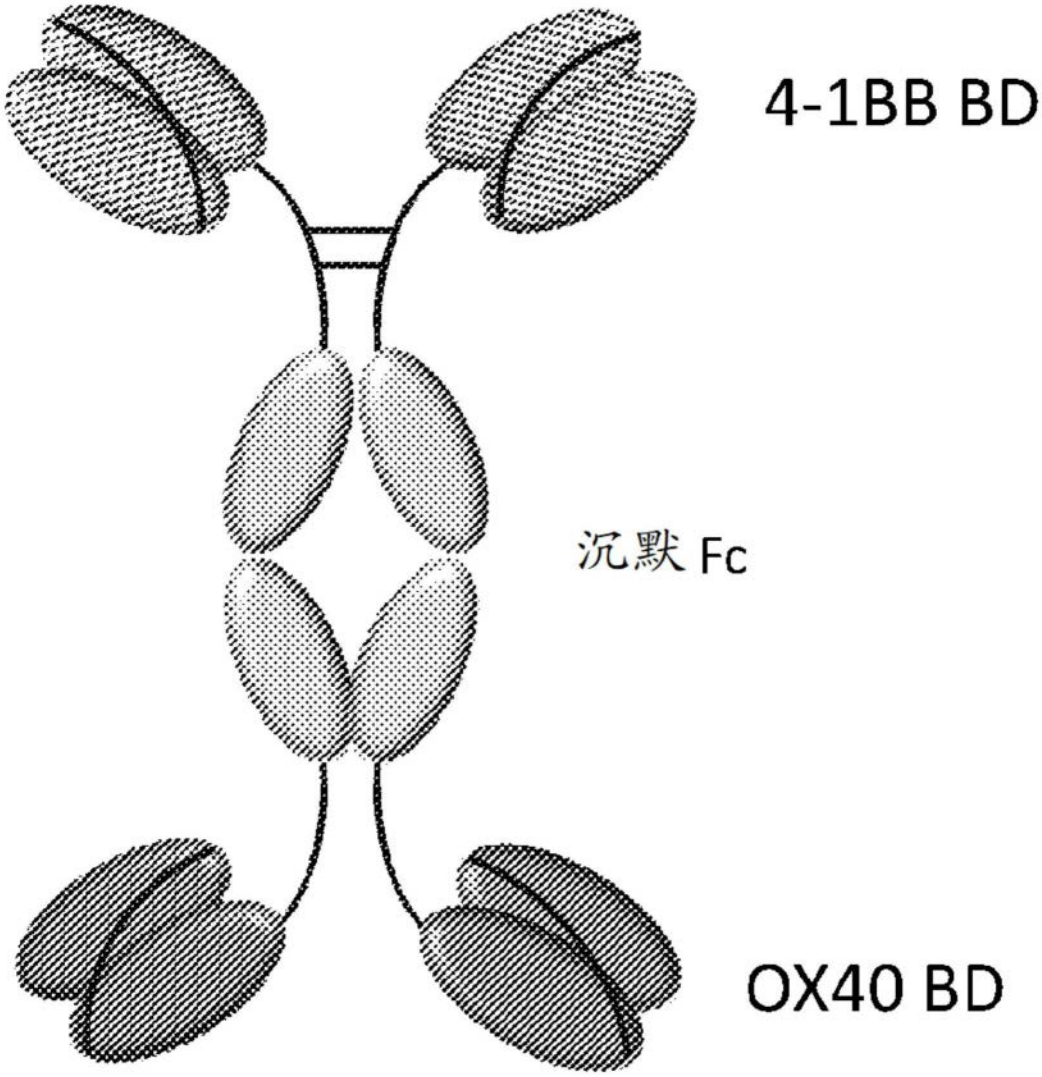


图27

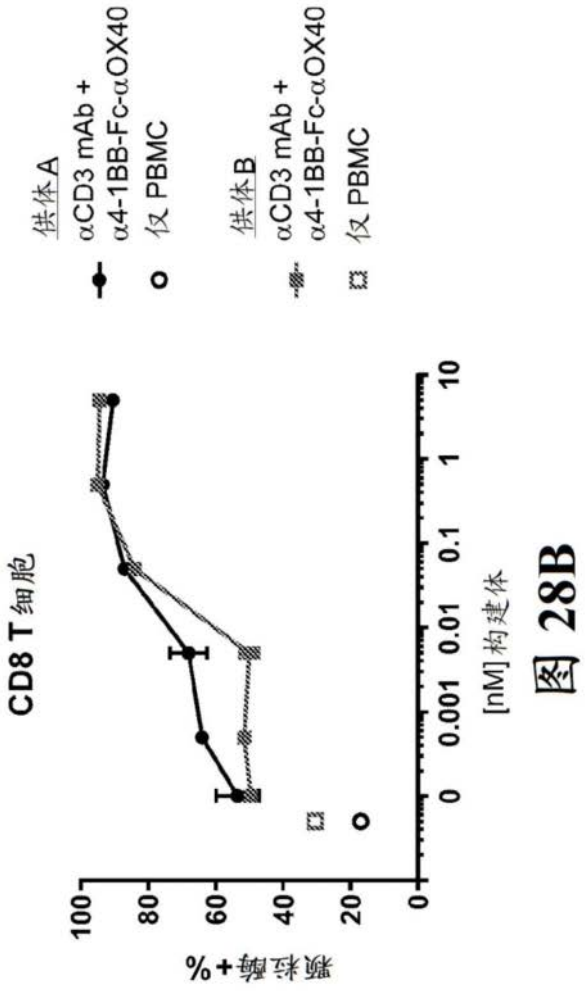

CD8 T细胞
颗粒酶+%
100
80
60
40
20
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
[nM]构建体
供体A
αCD3 mAb +
α4-1BB-Fc-αOX40
仅 PBMC
供体B
αCD3 mAb +
α4-1BB-Fc-αOX40
仅 PBMC

图 28B

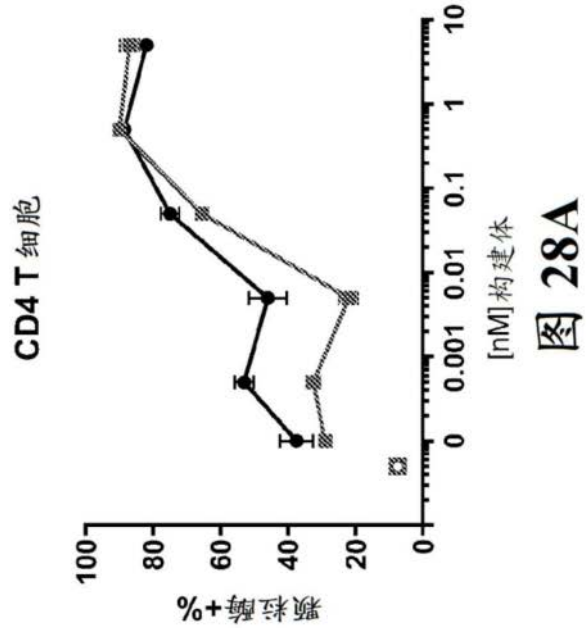

CD4 T细胞
颗粒酶+%
100
80
60
40
20
0
0
0.001
0.01
0.1
1
10
[nM]构建体

图 28A

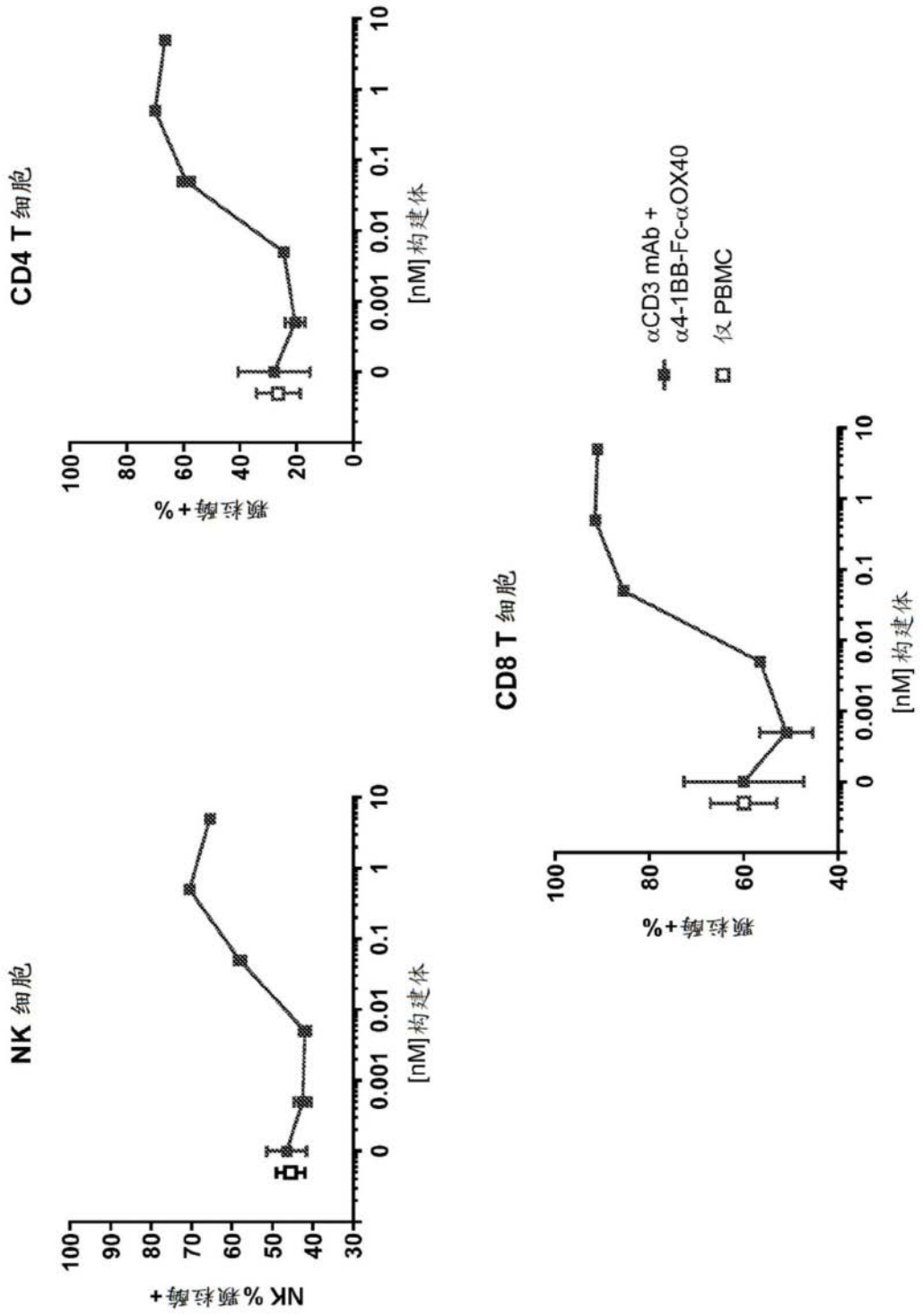

CD4 T 细胞
颗粒酶+%
[nM]构建体
NK 细胞
NK %颗粒酶+
[nM]构建体
CD8 T 细胞
颗粒酶+%
[nM]构建体
αCD3 mAb +
α4-1BB-Fc-αOX40
仅 PBMC

图29

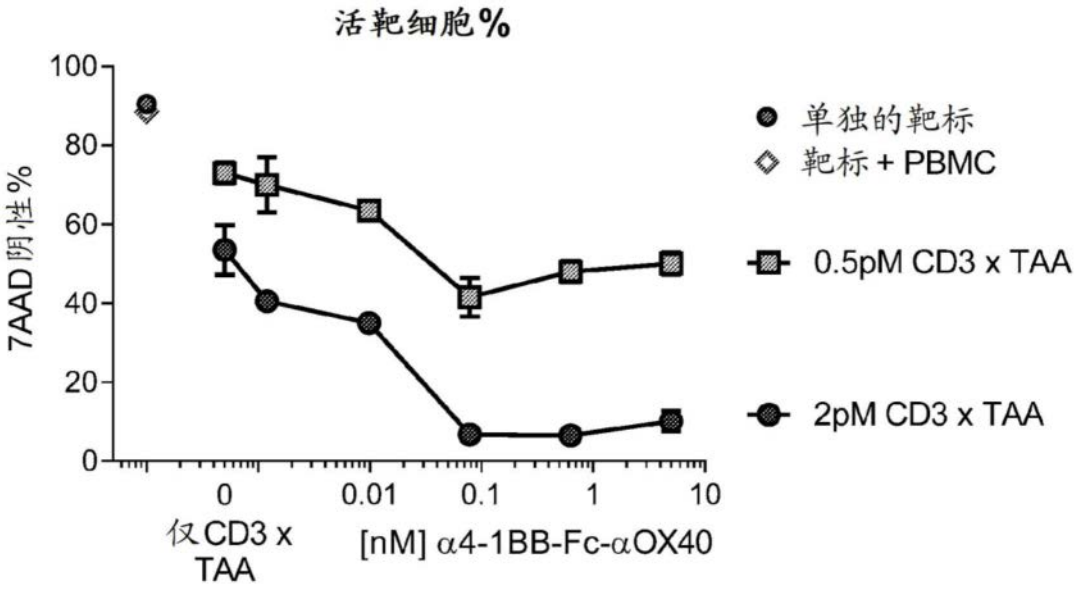

活靶细胞%
7AAD阴性%
100
80
60
40
20
0
0
0.01
0.1
1
10
仅CD3 x TAA
[nM] α4-1BB-Fc-αOX40
单独的靶标
靶标 + PBMC
0.5pM CD3 x TAA
2pM CD3 x TAA

图30

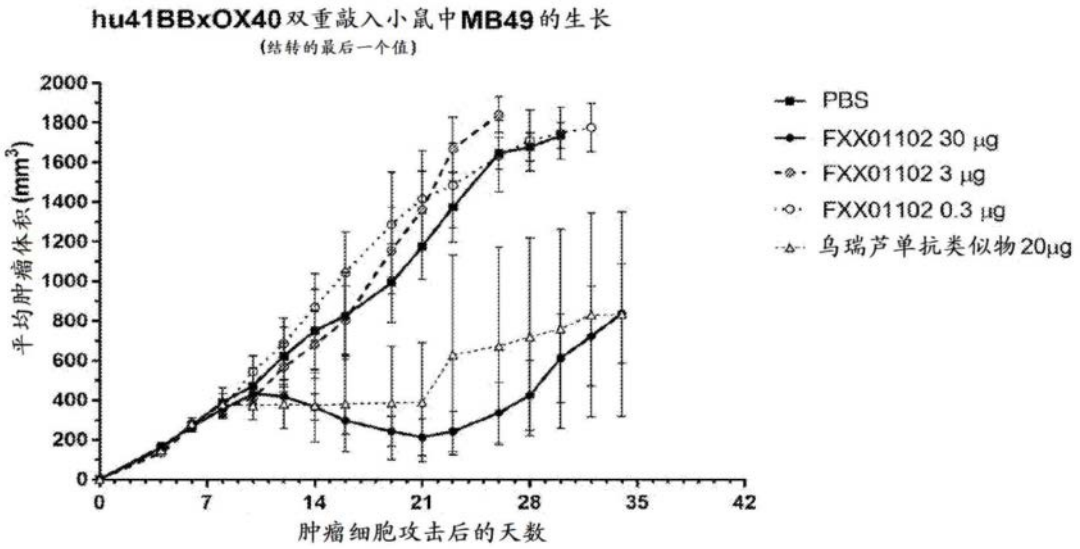

hu41BBxOX40双重敲入小鼠中MB49的生长
(结转的最后一个值)
平均肿瘤体积(mm3)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
35
42
肿瘤细胞攻击后的天数
PBS
FXX01102 30 μg
FXX01102 3 μg
FXX01102 0.3 μg
乌瑞芦单抗类似物20μg

图31

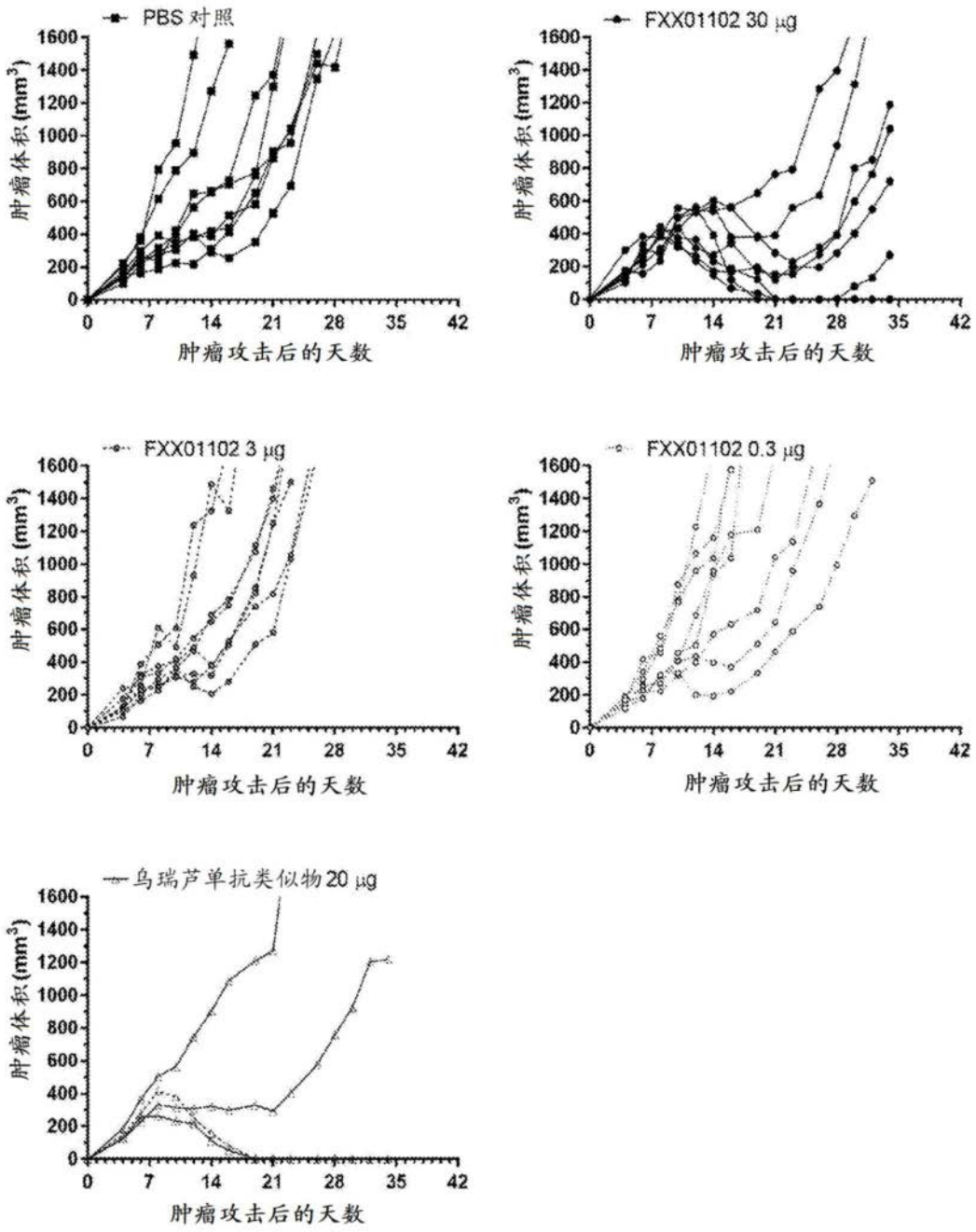

PBS 对照
FXX01102 30 μg
FXX01102 3 μg
FXX01102 0.3 μg
乌瑞芦单抗类似物 20 μg
肿瘤体积 (mm3)
肿瘤攻击后的天数
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
0
7
14
21
28
35
42

图32

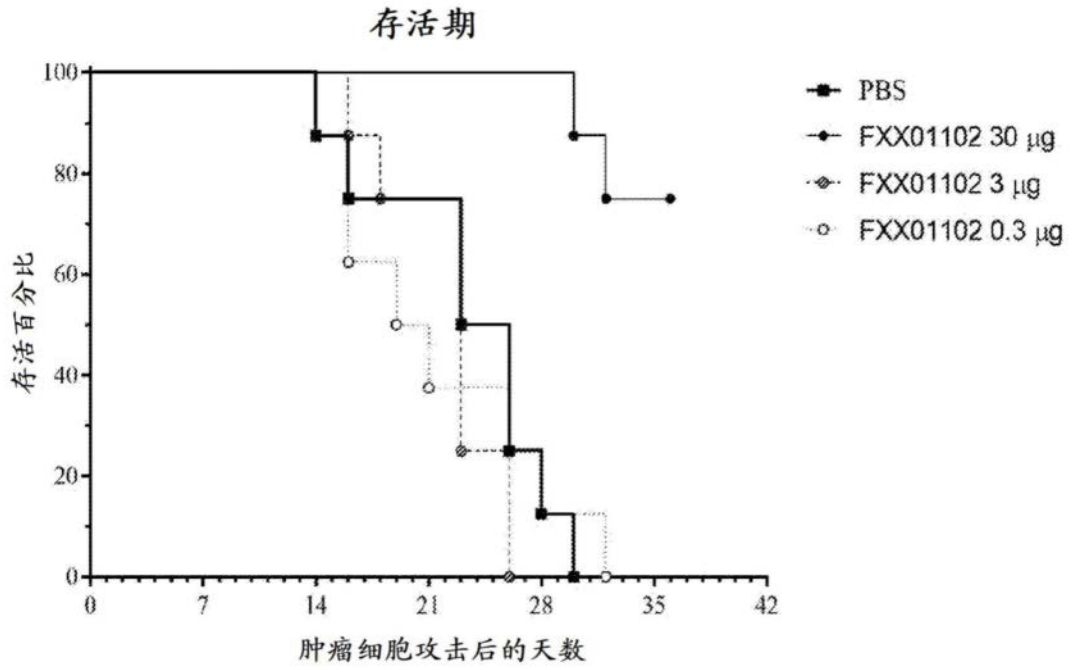

存活期
100
80
60
40
20
0
存活百分比
0
7
14
21
28
35
42
肿瘤细胞攻击后的天数
PBS
FXX01102 30 μg
FXX01102 3 μg
FXX01102 0.3 μg

图33

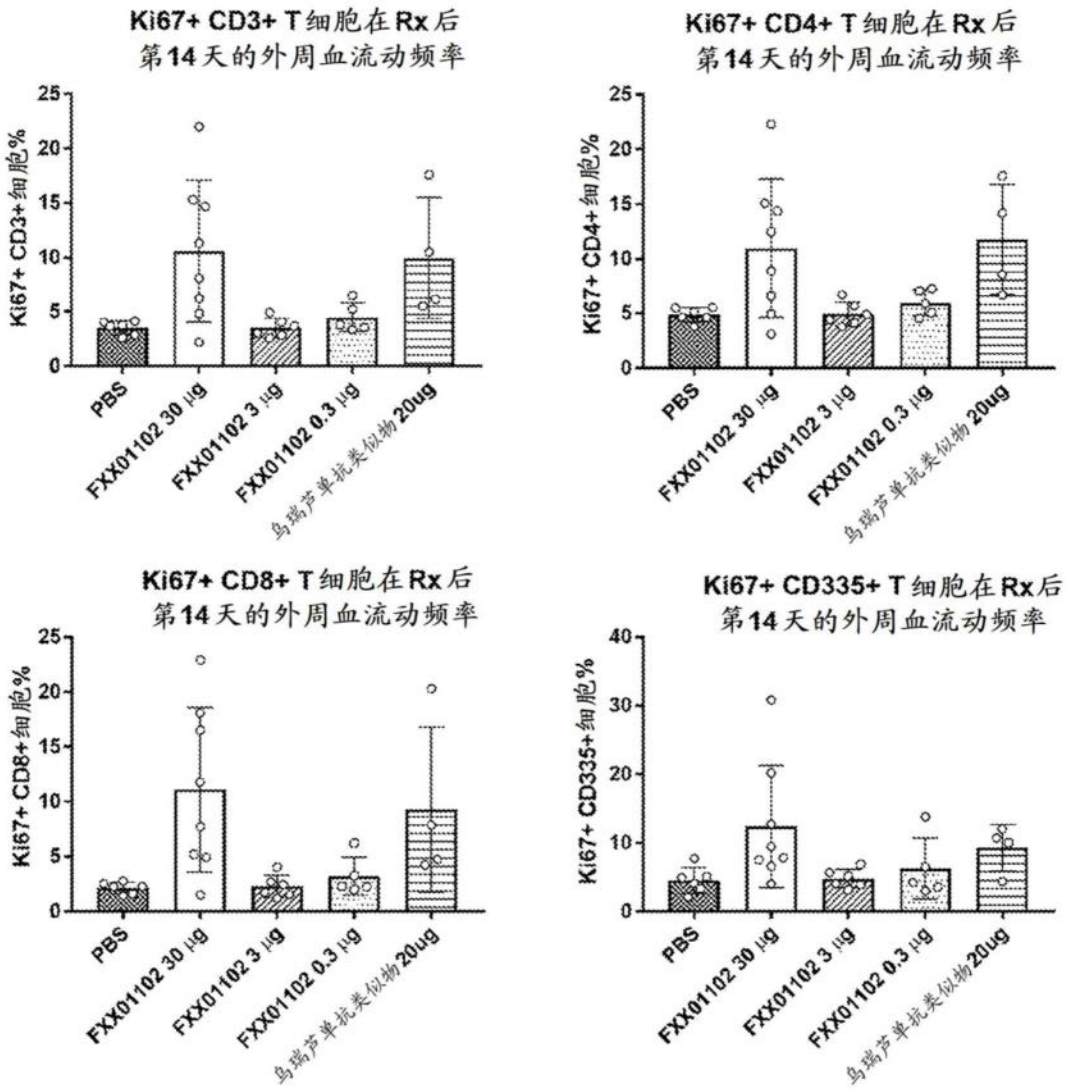

Ki67+ CD3+ T细胞在Rx后
第14天的外周血流动频率
Ki67+ CD3+细胞%
Ki67+ CD4+ T细胞在Rx后
第14天的外周血流动频率
Ki67+ CD4+细胞%
Ki67+ CD8+ T细胞在Rx后
第14天的外周血流动频率
Ki67+ CD8+细胞%
Ki67+ CD335+ T细胞在Rx后
第14天的外周血流动频率
Ki67+ CD335+细胞%
PBS
FXX01102 30 μg
FXX01102 3 μg
FXX01102 0.3 μg
乌瑞芦单抗类似物20ug

图34