



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113645996 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 02

(21) 申请号 202080025850.0	CN 106999580 A,2017.08.01
(22) 申请日 2020.02.03	CN 107849123 A,2018.03.27
(65) 同一申请的已公布的文献号	US 2008050818 A1,2008.02.28
申请公布号 CN 113645996 A	US 2011274702 A1,2011.11.10
(43) 申请公布日 2021.11.12	US 2011300156 A1,2011.12.08
(30) 优先权数据	US 2013209475 A1,2013.08.15
62/800,359 2019.02.01 US	US 2013251728 A1,2013.09.26
62/891,925 2019.08.26 US	US 2014056903 A1,2014.02.27
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	US 2014056907 A1,2014.02.27
2021.09.28	US 2015252103 A1,2015.09.10
(86) PCT国际申请的申请数据	US 2016068591 A1,2016.03.10
PCT/US2020/016459 2020.02.03	US 2016130341 A1,2016.05.12
(87) PCT国际申请的公布数据	US 2016176963 A1,2016.06.23
W02020/160560 EN 2020.08.06	US 2017210799 A1,2017.07.27
(73) 专利权人 新石生物制药有限公司	US 2017368168 A1,2017.12.28
地址 美国新泽西州	US 2018117174 A1,2018.05.03
(72) 发明人 李晗 雷明 裴轶 黄海春	US 2018237511 A1,2018.08.23
(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285	US 2018256713 A1,2018.09.13
专利代理师 姜建成 孙占华	US 2018282410 A1,2018.10.04
(51) Int.Cl.	US 2018339042 A1,2018.11.29
A61K 39/00 (2006.01)	US 2019023788 A1,2019.01.24
A61K 39/395 (2006.01)	US 7939637 B2,2011.05.10
C07K 16/30 (2006.01)	WO 2011086001 A1,2011.07.21
A61P 35/00 (2006.01)	WO 2017059095 A1,2017.04.06
(56) 对比文件	WO 2018175740 A1,2018.09.27
CN 101932608 A,2010.12.29	WO 2018195427 A2,2018.10.25

(续)

审查员 屈小又

权利要求书2页 说明书56页
序列表98页 附图31页

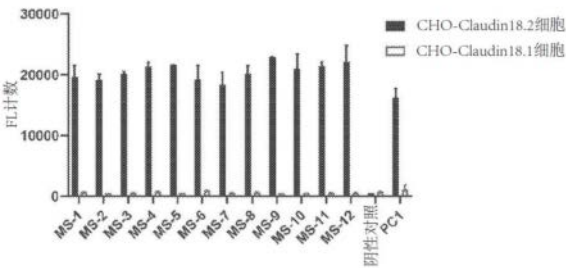
(54) 发明名称

抗claudin 18抗体及其使用方法

(57) 摘要

本发明公开了特异性结合人紧密连接分子CLDN18.2并具有使其适合用于与CLDN18.2异常表达相关的疾病的基于抗体的免疫疗法的功能特性的抗体。

小鼠抗体结合



[接上页]

(56) 对比文件

Singh P..Anti-claudin 18.2 antibody as new targeted therapy for advanced gastric cancer.《Journal of Hematology &

Oncology》.2017,第10卷(第1期),第1-5页.

范密.Claudin 18.2在恶性实体肿瘤中的研究现状与展望.《华西医学》.2023,第38卷(第9期),第1428-1434页.

1. 一种分离的全人抗人CLDN18.2抗体,其中所述抗体不与人CLDN18.1结合,并且所述抗体包含:

(a) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:221,CDR2:SEQ ID NO:222,CDR3:SEQ ID NO:223,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:224,CDR2:SEQ ID NO:225,CDR3:SEQ ID NO:226;

(b) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:227,CDR2:SEQ ID NO:228,CDR3:SEQ ID NO:229,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:230,CDR2:SEQ ID NO:231,CDR3:SEQ ID NO:232;

(c) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:233,CDR2:SEQ ID NO:234,CDR3:SEQ ID NO:235,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:236,CDR2:SEQ ID NO:237,CDR3:SEQ ID NO:238;

(f) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:251,CDR2:SEQ ID NO:252,CDR3:SEQ ID NO:253,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:254,CDR2:SEQ ID NO:255,CDR3:SEQ ID NO:256;

(g) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:257,CDR2:SEQ ID NO:258,CDR3:SEQ ID NO:259,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:260,CDR2:SEQ ID NO:261,CDR3:SEQ ID NO:262;

(i) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:269,CDR2:SEQ ID NO:270,CDR3:SEQ ID NO:271,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:272,CDR2:SEQ ID NO:273,CDR3:SEQ ID NO:274;

(j) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:275,CDR2:SEQ ID NO:276,CDR3:SEQ ID NO:277,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:278,CDR2:SEQ ID NO:279,CDR3:SEQ ID NO:280;或

(l) 重链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:287,CDR2:SEQ ID NO:288,CDR3:SEQ ID NO:289,以及轻链可变区,其包含CDR1:SEQ ID NO:290,CDR2:SEQ ID NO:291,CDR3:SEQ ID NO:292。

2. 一种分离的全人抗人CLDN18.2抗体,其中所述抗体不与人CLDN18.1结合,并且所述抗体包含:

(a) SEQ ID NO:185的重链可变区序列和SEQ ID NO:186的轻链可变区序列;

(b) SEQ ID NO:187的重链可变区序列和SEQ ID NO:188的轻链可变区序列;

(c) SEQ ID NO:189的重链可变区序列和SEQ ID NO:190的轻链可变区序列;

(f) SEQ ID NO:195的重链可变区序列和SEQ ID NO:196的轻链可变区序列;

(g) SEQ ID NO:197的重链可变区序列和SEQ ID NO:198的轻链可变区序列;

(i) SEQ ID NO:201的重链可变区序列和SEQ ID NO:202的轻链可变区序列;

(j) SEQ ID NO:203的重链可变区序列和SEQ ID NO:204的轻链可变区序列;或

(l) SEQ ID NO:207的重链可变区序列和SEQ ID NO:208的轻链可变区序列。

3. 一种分离的Fc修饰的抗人CLDN18.2抗体,其包含选自以下的VH和VL序列:

(c) SEQ ID NO:201的重链可变区序列和SEQ ID NO:202的轻链可变区序列;和

(d) SEQ ID NO:203的重链可变区序列和SEQ ID NO:204的轻链可变区序列;

其中所述抗体不与CLDN18.1结合,并且其中所述Fc修饰的抗体的特征在于,相对于包含与野生型人IgG1 Fc结构域结合的相同可变VH和VL区的抗体的ADCC活性,具有增强的ADCC活性。

4.一种分离的Fc修饰的抗人CLDN18.2抗体,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:336的重组重链和SEQ ID NO:337中列出的序列的轻链。

5.一种分离的Fc修饰的抗人CLDN18.2抗体,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:338的重组重链和SEQ ID NO:337中列出的序列的轻链。

抗claudin 18抗体及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2019年2月1日提交的美国临时申请号62/800,359和2019年8月26日提交的美国临时申请号62/891,925的权益。上述申请的全部教导通过引用纳入本文。

技术领域

[0003] 本公开总体上涉及claudin 18.2 (CLDN18.2) 特异性抗体及其抗体片段。该抗体可用于与CLDN18.2异常表达相关的疾病(包括上皮细胞衍生的原发性和转移性癌症)的免疫疗法。

背景技术

[0004] 之前已经描述过两种选择性剪接的人claudin 18转录物变体,其编码以启动子依赖的方式表现出肺限制性 (CLDN18.1) 和胃限制性 (CLDN18.2) 表达的不同亚型 (Niimi et al., Mol. Cell. Biol. 21:7380-90, 2001)。剪接变体的主要蛋白序列在N-末端部分有所不同,该部分包括N-末端胞内区、第一跨膜区 (TMD1) 和胞外环区 (ECL1)。CLDN18.2是严格限制于一种细胞谱系的人claudin家族中的少数成员之一 (**Türeci**等人)。更具体地说,它提供了高度选择性的胃谱系(例如,胃细胞特异性)标记物,其表达模式限于短寿命分化的上皮细胞并且不存在于胃腺的干细胞区 (Sahin et al., Clin. Cancer Res. 14(23) 7624-7634, 2008)。

[0005] CLDN18.2在恶性转化中保留,并在大部分原发肿瘤及其转移中表达。Sahin等人还报告称,CLDN18.2(而非CLDN18.1)在几种不同类型的癌症中经常过表达,包括胰腺癌、胃癌、食道癌、肺癌和卵巢癌。因此,在癌症的情况下,CLDN18.2并不局限于胃细胞谱系 (Sahin等人)。综合考虑,已发表报告的发现证实,CLDN18.2为与上皮细胞衍生的肿瘤相关的疾病的癌症免疫治疗的开发提供了诊断工具和药物靶。

[0006] 据报道,肿瘤组织中的紧密连接渗透性通常高于正常组织,这导致推测肿瘤细胞上的claudin蛋白可能比具有完整紧密连接的正常组织更易接近。这种可能性使得claudin蛋白成为治疗性癌症干预的有吸引力的靶标。此外,已发表的表达谱 (expression profiling) 结果表明,靶向CLDN18.2的癌症治疗将具有有利的全身毒性特征,因为正常的更换 (turnover) 和稳态过程每2至7天补充胃肠上皮细胞 (Sahin等人)。有限持续时间的短暂性胃肠道毒性是癌症免疫治疗中常见且可控的不良事件。

[0007] 胰腺癌和胃食管癌属于医疗需求未得到满足程度最高的恶性肿瘤 (Sahin等人)。尽管胃癌和胰腺癌导致显著的癌症相关发病率和死亡率,但治疗方案有限。因此,存在对抗CLDN18.2特异性抗体和结合剂的需求,其用于与上皮细胞衍生的原发性和转移性实体瘤相关的癌症免疫治疗。

发明内容

[0008] 本公开通过提供特异性结合人紧密连接分子CLDN18亚型2 (CLDN18.2) 并具有期望

功能特性的抗体和抗体片段来满足上述需要。抗CLDN18.2抗体或其抗体片段、或包含CLDN18.2抗体或抗体片段的双特异性分子或融合蛋白可用于与CLDN18.2表达失调相关的疾病的基于抗体的疗法。例如,所述抗体可用于治疗与表达CLDN18.2的细胞相关的实体瘤癌症疾病,例如胃癌、胰腺癌和食道癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌和肝癌。

[0009] 在一些实施方案中,本发明的抗体可以是单克隆的、嵌合的、人源化的或人抗体,双特异性或多特异性抗体的组分,或抗体的抗原结合部分,其结合CLDN18.2的第一胞外结构域/环并表现出一种或多种以下特性:(a)对CLDN18.2的特异性(例如与人CLDN18.2结合但不与CLDN18.1结合);(b)介导表达CLDN18.2的细胞的ADCC杀伤能力;和(c)在CLDN18.2结合于表达CLDN18.2的细胞上时有效内化,因此适合于ADC开发。

[0010] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其抗体片段优先与人肿瘤细胞天然表达的CLDN18.2(亚型2)结合,而不与CLDN18亚型1(CLDN18.1)结合。由于与靶细胞表面上表达的CLDN18.2结合,所公开的抗体可以通过一种或多种作用机制介导靶细胞杀伤,例如诱导细胞凋亡、抑制增殖、CDC裂解、ADCC裂解或递送细胞毒性剂。在一个实施方案中,靶细胞是原发性或转移性癌细胞。

[0011] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是全长抗体。

[0012] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是抗体片段。在其他实施方案中,抗体片段选自:Fab、Fab'、F(ab)2、Fd、Fv、scFv和scFv-Fc片段、单链抗体、微抗体(minibody)和双抗体。

[0013] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是单克隆抗体。

[0014] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是鼠抗体。

[0015] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是人抗体。在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是人源化抗体。

[0016] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是嵌合抗体。

[0017] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体是双特异性抗体,其包含未修饰的(例如天然存在的)Fc片段或修饰的Fc片段,所述修饰的Fc片段经设计以优化或替代性地消除特定的Fc介导的功能。

[0018] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:47(HCDR1)、SEQ ID NO:48(HCDR2)和SEQ ID NO:49(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:50(LCDR1)、SEQ ID NO:51(LCDR2)和SEQ ID NO:52(LCDR3)。

[0019] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:53(HCDR1)、SEQ ID NO:54(HCDR2)和SEQ ID NO:55(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:56(LCDR1)、SEQ ID NO:57(LCDR2)和SEQ ID NO:58(LCDR3)。

[0020] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:59(HCDR1)、SEQ ID NO:60(HCDR2)和SEQ ID NO:61(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:62(LCDR1)、SEQ ID NO:63(LCDR2)和SEQ ID NO:64(LCDR3)。

[0021] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:65(HCDR1)、SEQ ID NO:66(HCDR2)和SEQ ID NO:67(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:68(LCDR1)、SEQ ID NO:69(LCDR2)和SEQ ID NO:70(LCDR3)。

[0022] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:71(HCDR1)、SEQ ID NO:72(HCDR2)和SEQ ID NO:73(HCDR3);和/或轻链可变区,其具

有SEQ ID NO:74(LCDR1)、SEQ ID NO:75(LCDR2)和SEQ ID NO:76(LCDR3)。

[0023] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:77(HCDR1)、SEQ ID NO:78(HCDR2)和SEQ ID NO:79(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:80(LCDR1)、SEQ ID NO:81(LCDR2)和SEQ ID NO:82(LCDR3)。

[0024] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:83(HCDR1)、SEQ ID NO:84(HCDR2)和SEQ ID NO:85(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:86(LCDR1)、SEQ ID NO:87(LCDR2)和SEQ ID NO:88(LCDR3)。

[0025] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:89(HCDR1)、SEQ ID NO:90(HCDR2)和SEQ ID NO:91(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:92(LCDR1)、SEQ ID NO:93(LCDR2)和SEQ ID NO:94(LCDR3)。

[0026] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:95(HCDR1)、SEQ ID NO:96(HCDR2)和SEQ ID NO:97(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:98(LCDR1)、SEQ ID NO:99(LCDR2)和SEQ ID NO:100(LCDR3)。

[0027] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:101(HCDR1)、SEQ ID NO:102(HCDR2)和SEQ ID NO:103(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:104(LCDR1)、SEQ ID NO:105(LCDR2)和SEQ ID NO:106(LCDR3)。

[0028] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:107(HCDR1)、SEQ ID NO:108(HCDR2)和SEQ ID NO:109(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:110(LCDR1)、SEQ ID NO:111(LCDR2)和SEQ ID NO:112(LCDR3)。

[0029] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:113(HCDR1)、SEQ ID NO:114(HCDR2)和SEQ ID NO:115(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:116(LCDR1)、SEQ ID NO:117(LCDR2)和SEQ ID NO:118(LCDR3)。

[0030] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:119(HCDR1)、SEQ ID NO:120(HCDR2)和SEQ ID NO:121(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:122(LCDR1)、SEQ ID NO:123(LCDR2)和SEQ ID NO:124(LCDR3)。

[0031] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:125(HCDR1)、SEQ ID NO:126(HCDR2)和SEQ ID NO:127(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:128(LCDR1)、SEQ ID NO:129(LCDR2)和SEQ ID NO:130(LCDR3)。

[0032] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:131(HCDR1)、SEQ ID NO:132(HCDR2)和SEQ ID NO:133(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:134(LCDR1)、SEQ ID NO:135(LCDR2)和SEQ ID NO:136(LCDR3)。

[0033] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:137(HCDR1)、SEQ ID NO:138(HCDR2)和SEQ ID NO:139(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:140(LCDR1)、SEQ ID NO:141(LCDR2)和SEQ ID NO:142(LCDR3)。

[0034] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:143(HCDR1)、SEQ ID NO:144(HCDR2)和SEQ ID NO:145(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:146(LCDR1)、SEQ ID NO:147(LCDR2)和SEQ ID NO:148(LCDR3)。

[0035] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:149(HCDR1)、SEQ ID NO:150(HCDR2)和SEQ ID NO:151(HCDR3);和/或轻链可变区,

其具有SEQ ID NO:152(LCDR1)、SEQ ID NO:153(LCDR2)和SEQ ID NO:154(LCDR3)。

[0036] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:155(HCDR1)、SEQ ID NO:156(HCDR2)和SEQ ID NO:157(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:158(LCDR1)、SEQ ID NO:159(LCDR2)和SEQ ID NO:160(LCDR3)。

[0037] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:161(HCDR1)、SEQ ID NO:162(HCDR2)和SEQ ID NO:163(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:164(LCDR1)、SEQ ID NO:165(LCDR2)和SEQ ID NO:166(LCDR3)。

[0038] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:167(HCDR1)、SEQ ID NO:168(HCDR2)和SEQ ID NO:169(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:170(LCDR1)、SEQ ID NO:171(LCDR2)和SEQ ID NO:172(LCDR3)。

[0039] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:173(HCDR1)、SEQ ID NO:174(HCDR2)和SEQ ID NO:175(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:176(LCDR1)、SEQ ID NO:177(LCDR2)和SEQ ID NO:178(LCDR3)的。

[0040] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:179(HCDR1)、SEQ ID NO:180(HCDR2)和SEQ ID NO:181(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:182(LCDR1)、SEQ ID NO:183(LCDR2)和SEQ ID NO:184(LCDR3)。

[0041] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:221(HCDR1)、SEQ ID NO:222(HCDR2)和SEQ ID NO:223(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:224(LCDR1)、SEQ ID NO:225(LCDR2)和SEQ ID NO:226(LCDR3)。

[0042] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:227(HCDR1)、SEQ ID NO:228(HCDR2)和SEQ ID NO:229(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:230(LCDR1)、SEQ ID NO:231(LCDR2)和SEQ ID NO:232(LCDR3)。

[0043] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:233(HCDR1)、SEQ ID NO:234(HCDR2)和SEQ ID NO:235(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:236(LCDR1)、SEQ ID NO:237(LCDR2)和SEQ ID NO:238(LCDR3)。

[0044] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:239(HCDR1)、SEQ ID NO:240(HCDR2)和SEQ ID NO:241(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:242(LCDR1)、SEQ ID NO:243(LCDR2)和SEQ ID NO:244(LCDR3)。

[0045] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:245(HCDR1)、SEQ ID NO:246(HCDR2)和SEQ ID NO:247(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:248(LCDR1)、SEQ ID NO:249(LCDR2)和SEQ ID NO:250(LCDR3)。

[0046] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:251(HCDR1)、SEQ ID NO:252(HCDR2)和SEQ ID NO:253(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:254(LCDR1)、SEQ ID NO:255(LCDR2)和SEQ ID NO:256(LCDR3)。

[0047] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:257(HCDR1)、SEQ ID NO:258(HCDR2)和SEQ ID NO:259(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:260(LCDR1)、SEQ ID NO:261(LCDR2)和SEQ ID NO:262(LCDR3)。

[0048] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:263(HCDR1)、SEQ ID NO:264(HCDR2)和SEQ ID NO:265(HCDR3);和/或轻链可变区,

其具有SEQ ID NO:266(LCDR1)、SEQ ID NO:267(LCDR2)和SEQ ID NO:268(LCDR3)。

[0049] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:269(HCDR1)、SEQ ID NO:270(HCDR2)和SEQ ID NO:271(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:272(LCDR1)、SEQ ID NO:273(LCDR2)和SEQ ID NO:274(LCDR3)。

[0050] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:275(HCDR1)、SEQ ID NO:276(HCDR2)和SEQ ID NO:277(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:278(LCDR1)、SEQ ID NO:279(LCDR2)和SEQ ID NO:280(LCDR3)。

[0051] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:281(HCDR1)、SEQ ID NO:282(HCDR2)和SEQ ID NO:283(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:284(LCDR1)、SEQ ID NO:285(LCDR2)和SEQ ID NO:286(LCDR3)。

[0052] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:287(HCDR1)、SEQ ID NO:288(HCDR2)和SEQ ID NO:289(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:290(LCDR1)、SEQ ID NO:291(LCDR2)和SEQ ID NO:292(LCDR3)。

[0053] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:293(HCDR1)、SEQ ID NO:294(HCDR2)和SEQ ID NO:295(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:296(LCDR1)、SEQ ID NO:297(LCDR2)和SEQ ID NO:298(LCDR3)。

[0054] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:299(HCDR1)、SEQ ID NO:300(HCDR2)和SEQ ID NO:301(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:302(LCDR1)、SEQ ID NO:303(LCDR2)和SEQ ID NO:304(LCDR3)。

[0055] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:311(HCDR1)、SEQ ID NO:312(HCDR2)和SEQ ID NO:313(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:314(LCDR1)、SEQ ID NO:315(LCDR2)和SEQ ID NO:316(LCDR3)。

[0056] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:317(HCDR1)、SEQ ID NO:318(HCDR2)和SEQ ID NO:319(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:320(LCDR1)、SEQ ID NO:321(LCDR2)和SEQ ID NO:322(LCDR3)。

[0057] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含重链可变区,其具有SEQ ID NO:323(HCDR1)、SEQ ID NO:324(HCDR2)和SEQ ID NO:325(HCDR3);和/或轻链可变区,其具有SEQ ID NO:326(LCDR1)、SEQ ID NO:327(LCDR2)和SEQ ID NO:328(LCDR3)。

[0058] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含选自以下的可变重链序列:SEQ ID NOs:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、215、217和219。

[0059] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含选自以下的可变轻链序列:SEQ ID NOs:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、216、218和220。

[0060] 本发明还提供了包含抗体或CLDN18.2结合片段的抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段,所述抗体或CLDN18.2结合片段包含可变重链序列和可变轻链序列的特定组合或对。

[0061] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段包含抗体或其CLDN18.2结合片段,所述抗体或其CLDN18.2结合片段包含分别选自以下的可变重链序列:SEQ ID

N0s:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43和45,所述可变重链序列与分别选自以下的可变轻链序列配对:SEQ ID N0s:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44和46。

[0062] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段包含抗体或其CLDN18.2结合片段,所述抗体或其CLDN18.2结合片段包含分别选自以下的可变重链序列:SEQ ID N0s:185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、215、217和219,所述可变重链序列与分别选自以下的可变轻链序列配对:SEQ ID N0s:186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、216、218和220。

[0063] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段包含抗体或CLDN18.2结合片段,其包含可变重链序列和可变轻链序列的特定组合或对。在一个替代的实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段包含抗体或CLDN18.2结合片段或结合剂,其包含衍生自本发明的抗CLDN18.2抗体的VH和/或VL结构域区的CDR序列的确定集合或组合。

[0064] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含选自以下组合的可变重链序列和可变轻链序列的特定对。

[0065] (a) 包含SEQ ID N0:1的可变重链序列和包含SEQ ID N0:2的可变轻链序列;

[0066] (b) 包含SEQ ID N0:3的可变重链序列和包含SEQ ID N0:4的可变轻链序列;

[0067] (c) 包含SEQ ID N0:5的可变重链序列和包含SEQ ID N0:6的可变轻链序列;

[0068] (d) 包含SEQ ID N0:7的可变重链序列和包含SEQ ID N0:8的可变轻链序列;

[0069] (e) 包含SEQ ID N0:9的可变重链序列和包含SEQ ID N0:10的可变轻链序列;

[0070] (f) 包含SEQ ID N0:11的可变重链序列和包含SEQ ID N0:12的可变轻链序列;

[0071] (g) 包含SEQ ID N0:13的可变重链序列和包含SEQ ID N0:14的可变轻链序列;

[0072] (h) 包含SEQ ID N0:15的可变重链序列和包含SEQ ID N0:16的可变轻链序列;

[0073] (i) 包含SEQ ID N0:17的可变重链序列和包含SEQ ID N0:18的可变轻链序列;

[0074] (j) 包含SEQ ID N0:19的可变重链序列和包含SEQ ID N0:20的可变轻链序列;

[0075] (k) 包含SEQ ID N0:21的可变重链序列和包含SEQ ID N0:22的可变轻链序列;

[0076] (l) 包含SEQ ID N0:23的可变重链序列和包含SEQ ID N0:24的可变轻链序列;

[0077] (m) 包含SEQ ID N0:25的可变重链序列和包含SEQ ID N0:26的可变轻链序列;

[0078] (n) 包含SEQ ID N0:27的可变重链序列和包含SEQ ID N0:28的可变轻链序列;

[0079] (o) 包含SEQ ID N0:29的可变重链序列和包含SEQ ID N0:30的可变轻链序列;

[0080] (p) 包含SEQ ID N0:31的可变重链序列和包含SEQ ID N0:32的可变轻链序列;

[0081] (q) 包含SEQ ID N0:33的可变重链序列和包含SEQ ID N0:34的可变轻链序列;

[0082] (r) 包含SEQ ID N0:35的可变重链序列和包含SEQ ID N0:36的可变轻链序列;

[0083] (s) 包含SEQ ID N0:37的可变重链序列和包含SEQ ID N0:38的可变轻链序列;

[0084] (t) 包含SEQ ID N0:39的可变重链序列和包含SEQ ID N0:40的可变轻链序列;

[0085] (u) 包含SEQ ID N0:41的可变重链序列和包含SEQ ID N0:42的可变轻链序列;

[0086] (v) 包含SEQ ID N0:43的可变重链序列和包含SEQ ID N0:44的可变轻链序列;和

[0087] (w) 包含SEQ ID N0:45的可变重链序列和包含SEQ ID N0:46的可变轻链序列。

[0088] 在一些实施方案中,所提供的抗体是全人抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段,其包含选自以下组合的可变重链序列和可变轻链序列的特定对:

[0089] (aa) 包含SEQ ID NO:185的可变重链序列和包含SEQ ID NO:186的可变轻链序列;
[0090] (bb) 包含SEQ ID NO:187的可变重链序列和包含SEQ ID NO:188的可变轻链序列;
[0091] (cc) 包含SEQ ID NO:189的可变重链序列和包含SEQ ID NO:190的可变轻链序列;
[0092] (dd) 包含SEQ ID NO:191的可变重链序列和包含SEQ ID NO:192的可变轻链序列;
[0093] (ee) 包含SEQ ID NO:193的可变重链序列和包含SEQ ID NO:194的可变轻链序列;
[0094] (ff) 包含SEQ ID NO:195的可变重链序列和包含SEQ ID NO:196的可变轻链序列;
[0095] (gg) 包含SEQ ID NO:197的可变重链序列和包含SEQ ID NO:198的可变轻链序列;
[0096] (hh) 包含SEQ ID NO:199的可变重链序列和包含SEQ ID NO:200的可变轻链序列;
[0097] (ii) 包含SEQ ID NO:201的可变重链序列和包含SEQ ID NO:202的可变轻链序列;
[0098] (jj) 包含SEQ ID NO:203的可变重链序列和包含SEQ ID NO:204的可变轻链序列;
[0099] (kk) 包含SEQ ID NO:205的可变重链序列和包含SEQ ID NO:206的可变轻链序列;
[0100] (ll) 包含SEQ ID NO:207的可变重链序列和包含SEQ ID NO:208的可变轻链序列;
[0101] (mm) 包含SEQ ID NO:209的可变重链序列和包含SEQ ID NO:210的可变轻链序列;
[0102] (nn) 包含SEQ ID NO:211的可变重链序列和包含SEQ ID NO:212的可变轻链序列;
[0103] (oo) 包含SEQ ID NO:215的可变重链序列和包含SEQ ID NO:216的可变轻链序列;
[0104] (pp) 包含SEQ ID NO:217的可变重链序列和包含SEQ ID NO:218的可变轻链序列;
和

[0105] (qq) 包含SEQ ID NO:219的可变重链序列和包含SEQ ID NO:220的可变轻链序列。

[0106] 技术人员将进一步理解,可变轻链和可变重链可以独立地选自本文提供的抗体,或混合和进行配对。

[0107] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含CDR序列的组合,所述CDR序列衍生自选自以下的可变重链序列:SEQ ID NOs:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43和45以及选自以下的可变轻链序列:SEQ ID NOs:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44和46。

[0108] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含CDR序列的组合,所述CDR序列衍生自选自以下的可变重链序列:SEQ ID NOs:185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、215、217和219以及选自以下的可变轻链序列:SEQ ID NOs:186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、216、218和220。

[0109] 在一些实施方案中,抗CLDN18抗体及其抗体片段包含表1中公开的一种或多种重链可变区CDR和/或表3中公开的一种或多种轻链可变区CDR。

[0110] 在一些实施方案中,抗CLDN18抗体及其抗体片段包含表2中公开的一种或多种重链可变区CDR和/或表4中公开的一种或多种轻链可变区CDR。

[0111] 在一些实施方案中,抗CLDN18.2抗体或抗体片段是包含六(6)个CDR的重组抗体(例如嵌合抗体、人源化抗体或双特异性抗体),所有CDR均来源于本文公开的单一抗CLDN18.2抗体的VH或VL结构域。例如,结合剂可包含被命名为Hu-1的抗CLDN18.2抗体的所有六个CDR区。在这种情况下,抗体或结合剂将包含SEQ ID NOS:221-223和SEQ ID NOS:224-226的氨基酸序列,其分别表示Hu-1抗体的可变重链结构域的CDR1、CDR2和CDR3以及可变轻链结构域的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0112] 在一些实施方案中,抗CLDN18抗体或其抗体片段与CLDN18.2的第一胞外结构域/

环结合,并表现出一种或多种以下特性:优先结合由人肿瘤细胞天然表达的CLDN18亚型2,不结合CLDN18亚型1 (CLDN18.1),在结合后从CLDN18.2阳性细胞表面有效内化,能够通过诱导抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC) 介导的裂解、补体依赖性细胞毒性 (CDC) 或抗体依赖性吞噬作用 (ADPC) 来指导杀伤CLDN18.2阳性细胞。

[0113] 本公开还提供了治疗上皮细胞衍生的原发性和转移性癌症的方法,所述方法包括给予包含抗CLDN18.2抗体、包含抗CLDN18.2特异性结合剂的双特异性抗体或其抗体片段的组合物或制剂以及任选的另一种基于免疫的疗法至需要其的受试者。在一些实施方案中,癌症选自实体瘤、胃癌、食道癌、胃食管连接部癌、胰腺癌、胆管癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌、胆囊癌。在某些情况下,其他基于免疫的疗法是检查点抑制剂。

[0114] 本公开的抗CLDN18.2抗体还可用于开发基于抗体的免疫治疗,所述基于抗体的免疫治疗依赖CLDN18.2特异性结合以将患者效应细胞 (例如T细胞或NK细胞) 引导至肿瘤,包括双特异性T细胞接合抗体,或重定向NK细胞的双特异性分子,或细胞疗法,例如CAR-T疗法,或用于将毒性有效载荷 (例如缀合的细胞毒性药物) 递送至CLDN18.2阳性实体瘤。

[0115] 本公开的抗CLDN18.2抗体还可用于胃癌、食管癌、胃食管连接部癌、胰腺癌、胆管癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌、胆囊癌的诊断。

附图说明

[0116] 当结合附图阅读时,将更好地理解本公开的前述概述以及以下详细描述。出于说明本公开的目的,图中示出了当前优选的实施方案。然而,应当理解,本公开不限于所示的精确布置、实施例和手段。

[0117] 图1提供了鼠抗CLDN18.2抗体的VH和VL结构域的氨基酸序列及其各自的CDR序列。提供了序列标识符,可变结构域序列中的CDR用下划线标出。

[0118] 图2提供了人抗CLDN18.2抗体的VH和VL结构域的氨基酸序列及其各自的CDR序列。提供了序列标识符,可变结构域序列中的CDR用下划线标出。

[0119] 图3A、3B和3C显示小鼠抗Claudin 18.2抗体与CHO-Claudin 18.2细胞的结合。图3A显示鼠抗Claudin 18.2抗体的结合强度计数。图3B显示了鼠抗Claudin 18.2抗体Ms-1、Ms-2和Ms-3与CHO-Claudin 18.2细胞的结合曲线。图3C显示Claudin 18.2抗体Ms-4和Hu-3与CHO-Claudin 18.2细胞结合,但不与CHO-Claudin 18.1结合。

[0120] 图4A和4B是显示人抗Claudin 18.2抗体与CHO-Claudin 18.2和CHO-Claudin 18.1细胞的结合的图。图4A显示人抗Claudin 18.2抗体的结合。图4B显示人抗Claudin 18.2抗体Hu-2、Hu-9和Hu-10与CHO-Claudin 18.2细胞的结合曲线。

[0121] 图5是显示CHO-Claudin 18.2和肿瘤细胞系PATU8988S和NUGC-4上表面claudin 18.2表达水平的比较的柱状图。

[0122] 图6A和6B是显示抗Claudin 18.2抗体与肿瘤细胞系PATU8988S结合的柱状图。图6A显示鼠抗Claudin 18.2抗体的结合强度计数。图6B显示人抗Claudin 18.2抗体的结合。

[0123] 图7是显示人抗Claudin 18.2抗体与肿瘤细胞系NUGC-4的结合的柱状图。

[0124] 图8是显示人抗Claudin 18.2抗体与肿瘤细胞系KatoIII结合的柱状图。

[0125] 图9显示Hu-2、Hu-7和Hu-9介导的抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC)。

[0126] 图10显示由抗Claudin 18.2抗体Hu-2、Hu-7、Hu-9和Hu-11诱导的抗体介导的内吞

作用。

[0127] 图11A和11B提供了四种人免疫球蛋白IgG1 CH结构域(图11A)和人免疫球蛋白κ轻链CL结构域(图11B)的氨基酸序列,所述氨基酸序列适用于与所公开的抗CLDN18.2VH和VL结构域和/或CDR序列组合使用。提供了序列标识符。

[0128] 图12提供了两个代表性的全长抗CLDN18.2抗体的重组重链的氨基酸序列,所述重组重链包含SEQ ID NO:336或SEQ ID NO:338中提供的氨基酸序列,它们中的任一个可以与具有SEQ ID NO:337中提供的氨基酸序列的重组κ轻链配对,以提供全长人IgG1抗CLDN18.2抗体。

[0129] 图13A和13B显示Fc修饰的Claudin 18.2抗体NBL-014P和NBL-014G使用Promega替代效应细胞(图13A)或过表达CD16A的NK92MI细胞(图13B)诱导针对过表达人claudin 18.2的CHO细胞的增强的ADCC。

[0130] 图14A和14B显示Fc修饰的抗Claudin 18.2抗体NBL-014P和NBL-014G诱导针对NUGC-4细胞(图14A)和PATU8988S细胞(图14B)的增强的ADCC。

[0131] 图15显示,与PCI的CDC活性相比,Fc修饰的抗claudin 18.2抗体NBL-014P和NBL-014G诱导针对过表达人claudin 18.2的CHO细胞的增强的CDC。

[0132] 图16显示,与PC1的CDC活性相比,Fc修饰的抗Claudin 18.2抗体NBL-014P和NBL-014G诱导针对PATU8988S细胞的增强的CDC活性。

[0133] 图17A-17B显示针对过表达人claudin 18.2的CHO细胞(图17A)和NUGC-4细胞(图17B)的抗claudin 18.2抗体的ADCP活性。

[0134] 图18A和图18B显示基于对肿瘤体积随时间的变化(图18A)和第34天的肿瘤重量(图18B)的测定,过表达人Claudin 18.2的皮下PATU8988S模型中抗Claudin 18.2抗体NBL-014和PC1的抗肿瘤功效。

[0135] 图19是显示基于肿瘤体积随时间变化的皮下NUGC-4模型中抗Claudin 18.2抗体NBL-014和PC1的抗肿瘤功效的图。

[0136] 图20A和20B显示基于对肿瘤体积随时间的变化(图20A)和第28天的肿瘤重量(图20B)的测定,在人PBMC移入的NOGdKO小鼠中植入的皮下NUGC-4模型中抗Claudin 18.2抗体NBL-014P的抗肿瘤功效。

[0137] 图21提供了人claudin 18亚型2(claudin 18.2)的氨基酸序列(SEQ ID NO:329)和人claudin 18亚型1(claudin 18.1)的氨基酸序列(SEQ ID NO:330)。

具体实施方式

[0138] 本公开总体上涉及claudin 18.2(CLDN18.2)特异性抗体及其抗体片段。包含所公开的抗CLDN18.2抗体的CDR或VH和VL序列的抗CLDN18.2抗体或其抗体片段、或双特异性分子、或融合蛋白可用于与CLDN18.2表达失调相关的疾病的基于抗体的疗法。更具体地,抗CLDN18.2抗体可用于上皮细胞衍生的原发性和转移性癌症的免疫疗法,所述癌症包括胃癌、胰腺癌和食管癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌和肝癌。

[0139] 为了更容易理解本发明,下面具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文件的其他地方特别定义,本文使用的所有其他技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

- [0140] 在本公开中,将使用以下缩写。
- [0141] ADC-抗体药物缀合物。
- [0142] ADCC-抗体依赖性细胞的细胞毒性。
- [0143] CDC-补体依赖性细胞毒性。
- [0144] CDR-免疫球蛋白可变区中的互补决定区。
- [0145] ECD-胞外结构域。
- [0146] FR-抗体框架区,不包括CDR区的免疫球蛋白可变区。
- [0147] EC50-产生半最大结合的抗体浓度或产生50%最大应答的抗体有效浓度。
- [0148] IC50-产生50%抑制的浓度。
- [0149] mAb或Mab或MAb-单克隆抗体。
- [0150] VH或V_H-免疫球蛋白重链可变区。
- [0151] VL或V_L-免疫球蛋白轻链可变区。
- [0152] eADCC-增强的抗体依赖性细胞的细胞毒性。
- [0153] ADCP-抗体依赖性细胞吞噬作用。
- [0154] Fc-片段可结晶区。
- [0155] FcRn-新生Fc受体。
- [0156] 本文使用的术语“CLDN”是指claudin,包括CLDN18.2和CLDN 18.1。优选地,claudin是人claudin。
- [0157] 如本文所用,术语“claudin 18亚型2”(与CLDN18.2可互换使用)是指包含UniProt条目P56856(CLD18人)中提供的氨基酸序列或由其组成的肽,所述肽被鉴定为P56856-2亚型(剪接变体2),包括翻译后修饰的变体和物种同源物,所述变体和物种同源物存在于正常或转化的癌细胞表面上或在用CLDN18.2基因转染的细胞上表达。claudin 18.2优选具有SEQ ID NO:329的氨基酸序列。
- [0158] 如本文所用,术语“claudin 18亚型1”(与CLDN18.1可互换使用)是指包含UniProt条目P56856(CLD18_人)中提供的氨基酸序列或由其组成的肽,所述肽被鉴定为P56856-1亚型(剪接变体1),包括翻译后修饰的变体和物种同源物,所述变体和物种同源物存在于正常或转化的癌细胞表面上或在用CLDN18.1基因转染的细胞上表达。claudin 18.1优选具有SEQ ID NO:330的氨基酸序列。
- [0159] 本文所用的术语“胞外结构域”或“胞外部分”是指分子如蛋白质的一部分,其面向细胞的胞外空间,并且优选可从所述细胞的外部接近,例如通过位于细胞外部的抗原结合分子如抗体。优选地,该术语指一个或多个胞外环或结构域或其片段。
- [0160] 如本文所用,术语“CLDN18相关疾病或病症”包括发现CLDN18.2的水平或活性或可及性改变的疾病状态和/或与疾病状态相关的症状。示例性的CLDN18.2相关疾病或病症包括但不限于与表达CLDN18.2的上皮肿瘤相关的癌症疾病,例如胰腺癌和胃食管癌。
- [0161] 本文所用的术语“抗体”是最广义的,包括各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体和多特异性抗体(例如双特异性抗体)。
- [0162] 示例性抗体如IgG包含两条重链和两条轻链。每条重链由一个重链可变区(本文缩写为VH)和一个重链恒定区组成。每条轻链由一个轻链可变区(本文缩写为VL)和一个轻链恒定区组成。VH和VL区可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其间散布有更保守

的区,称为框架区(FR)。每个VH和VL由3个CDR和4个FR组成,按以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0163] 抗体的“类别(class)”或“同种型(isotype)”是指其重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。抗体主要有五类:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,其中一些可进一步分为亚类(同种型),如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别免疫球蛋白的重链恒定区分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0164] 如本文所用,术语“IgG”是指包含属于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四个亚类的抗体的人免疫球蛋白的同种型。

[0165] 高变区通常包含轻链可变区中的约氨基酸残基24-34(LCDR1;“L”表示轻链)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)以及重链可变区中的约31-35(HCDR1;“H”表示重链)、50-65(HCDR2)和95-102(HCDR3)的氨基酸残基;Kabat et al.,SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991)和/或形成高变环的那些残基(例如,轻链可变区中的残基26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2)和91-96(LCDR3),重链可变区中的26-32(HCDR1)、53-55(HCDR2)和96-101(HCDR3);Chothia and Lesk(1987)J.Mol.Biol.196:901-917。

[0166] 本文所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即包含该群体的单个抗体是相同的和/或结合相同的表位,除了可能的变体抗体,例如,含有天然存在的突变或在单克隆抗体制剂的生产过程中产生的,这些变体通常以少量存在。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。因此,修饰词“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体中获得的抗体的特性,不应被解释为需要通过任何方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括但不限于杂交瘤法、重组DNA法、噬菌体展示法和利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,这些方法和本文描述的制备单克隆抗体的其他示例性方法。

[0167] 术语“嵌合”抗体是指重组抗体,其中重链和/或轻链的一部分源自特定来源或物种,而重链和/或轻链的其余部分源自不同来源或物种。

[0168] “人抗体”是具有与人产生的抗体的氨基酸序列相对应的氨基酸序列的抗体,和/或已经使用本领域技术人员已知的制备人抗体的任何技术制备的抗体。人抗体的该定义特异性地排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。可以使用本领域已知的各种技术产生人抗体,包括在Cole et al,Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,p.77(1985);Boerner et al,J.Immunol,147(I):86-95(1991)中描述的方法。还参见van Dijk and van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol,5:368-74(2001)。可通过将抗原给予转基因动物来制备人抗体,所述转基因动物已被修饰以应答抗原激发而产生此类抗体,但其内源性基因座已失效,例如,免疫的HuMab小鼠(参见,例如关于HuMab小鼠的Nils Lonberg et al.,1994,Nature368:856-859、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918和WO 01/09187)、xenomice(参见,例如关于XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584)或Trianni小鼠(参见,例如关于Trianni小鼠的WO 2013/063391、WO 2017/035252和WO 2017/136734)。

[0169] 术语“人源化抗体”是指经工程化以包含可变区中的一个或多个个人框架区以及重

链和/或轻链的非人(例如小鼠、大鼠或仓鼠)互补决定区(CDR)的抗体。在某些实施方案中,除CDR区外人源化抗体包含完全为人的序列。与非人源化抗体相比,人源化抗体对人的免疫原性通常较低,因此在某些情况下可提供治疗益处。本领域技术人员将了解人源化抗体,也将了解用于其产生的合适技术。参见例如Hwang, W.Y.K., et al., *Methods* 36:35, 2005; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:10029-10033, 1989; Jones et al., *Nature*, 321:522-25, 1986; Riechmann et al., *Nature*, 332:323-27, 1988; Verhoeyen et al., *Science*, 239:1534-36, 1988; Orlandi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:3833-37, 1989; 美国专利号5,225,539; 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; 6,180,370; 和 Selick et al., WO 90/07861, 其中的每一个都通过引用全文纳入本文。

[0170] 术语“多特异性抗体”在最广泛的意义上使用,并且具体地覆盖包含重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)的抗体,其中VH-VL单元具有多表位特异性(即,能够结合一个生物分子上的两个不同表位或不同生物分子上的每个表位)。这种多特异性抗体包括但不限于全长抗体、具有两个或多个VL和VH结构域的抗体、双特异性双抗体和三抗体。“多表位特异性”是指特异性结合相同或不同靶上两个或多个不同表位的能力。

[0171] “双重特异性(dual specificity)”或“双特异性(bispecificity)”是指特异性结合相同或不同靶上两个不同表位的能力。然而,与双特异性抗体相反,双重特异性抗体具有氨基酸序列相同的两个抗原结合臂,并且每个Fab臂能够识别两个抗原。双重特异性允许抗体作为单个Fab或IgG分子与两种不同抗原以高亲和力相互作用。根据一个实施方案,IgG1形式的多特异性抗体以5 μ M至0.001pM、3 μ M至0.001pM、1 μ M至0.001pM、0.5 μ M至0.001pM或0.1 μ M至0.001pM的亲和力结合每个表位。“单特异性”是指仅结合一个表位的能力。多特异性抗体可以具有与完整免疫球蛋白分子相似的结构,并包括Fc区,例如IgG Fc区。此类结构包括但不限于IgG-Fv、IgG-(scFv)₂、DVD-Ig、(scFv)₂-(scFv)₂-Fc和(scFv)₂-Fc-(scFv)。在IgG-(scFv)₂的情况下,scFv可以连接到重链或轻链的N-端或C-端。

[0172] 如本文所用,术语“双特异性抗体”是指对至少两种不同抗原具有结合特异性的单克隆抗体,通常是人或人源化抗体。在本发明中,结合特异性中的一种可以针对CLDN18.2,另一种可以针对任何其他抗原,例如,针对细胞表面蛋白、受体、受体亚基、组织特异性抗原、病毒衍生蛋白、病毒编码的包膜蛋白、细菌衍生蛋白或细菌表面蛋白等。

[0173] 如本文所用,术语“双抗体”指包含两条多肽链的二价抗体,其中每条多肽链包含通过太短的接头(例如,由五个氨基酸组成的接头)连接的VH和VL结构域,允许同一肽链上的VH和VL结构域的分子内关联。这种构型迫使每个结构域与另一条多肽链上的互补结构域配对,从而形成同型二聚体结构。因此,术语“三抗体”是指包含三条肽链的三价抗体,每条肽链包含一个VH结构域和一个VL结构域,它们通过非常短的接头(例如,由1-2个氨基酸组成的接头)连接,以允许同一肽链内的VH和VL结构域的分子内结合。

[0174] 术语“抗体片段”是指除完整抗体之外的分子,其包含与完整抗体结合的抗原结合的完整抗体的一部分。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂; 双抗体; 线性抗体; 单链抗体分子(例如scFv)。木瓜蛋白酶消化抗体产生两个相同的抗原结合片段,称为“Fab”片段和残留的“Fc”片段,这一名称反映了易于结晶的能力。Fab片段由一条完整的轻(L)链(VL)以及重(H)链的可变区结构域(VH)和一条重链的第一恒定结构域(CH1)组成。胃蛋白酶处理抗体产生单个大F(ab)₂片段,其大致对应于具有二价抗原结合活性的两

个二硫键连接的Fab片段,且仍能够交联抗原。Fab片段与F(ab)₂片段的不同之处在于,在CH1结构域的羧基末端有额外的几个残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文对Fab'的名称,其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离巯基(thiol group)。F(ab')₂抗体片段最初是作为其间有铰链的半胱氨酸Fab'片段对产生的。还已知抗体片段的其他化学偶联。

[0175] 抗体的术语“抗原结合结构域”或“抗原结合部分”(或更简单地称为“结合结构域”或“结合部分”)或类似术语是指保留特异性结合抗原复合物的能力的抗体的一个或多个片段。包含在抗体的术语“抗原结合部分”中的结合片段的实例包括(i)Fab片段,由VL、VH、CL和CH结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')₂片段,包含在铰链区通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)由VH和CH结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体单臂的VL结构域和VH结构域组成的Fv片段,(v)由VH结构域组成的dAb片段(Ward et al., (1989)Nature 341:544-546);(vi)分离的互补决定区(CDR),和(vii)两个或更多个分离的CDR的组合,它们可以任选地通过合成接头连接。

[0176] “Fv”由紧密的非共价结合的一个重链可变区结构域和一个轻链可变区结构域的二聚体组成。从这两个结构域的折叠产生六个高变环(H链和L链各有3个环),它们为抗原结合提供氨基酸残基并赋予抗体抗原结合特异性。

[0177] “单链Fv”也缩写为“sFv”或“scFv”,是包含连接成单个多肽链的VH和VL抗体结构域的抗体片段。优选地,sFv多肽还包含VH和VL结构域之间的多肽接头,其使sFv能够形成抗原结合所需的结构。有关sFv的综述,参见**Plückthun** in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol.113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp.269-315(1994)。

[0178] 本文所用术语“互补决定区”或“CDR”是指主要负责介导特异性抗原识别的重链和轻链多肽的可变区内的短多肽序列。每个V_L和每个V_H中有三个CDR(称为CDR1、CDR2和CDR3)。

[0179] 如本领域技术人员所理解的,CDR的确切编号和位置在不同编号系统之间可以不同。然而,应当理解可变重链序列和/或可变轻链序列的公开包括相关CDR的公开。因此,每个可变重区的公开是vhCDR(例如vhCDR1、vhCDR2和vhCDR3)的公开,每个可变轻区的公开是vlCDR(例如vlCDR1、vlCDR2和vlCDR3)的公开。

[0180] 在某些实施方案中,抗体的CDR可根据Lefranc M-P, (1999)The Immunologist 7: 132-136和Lefranc M-P et al, (1999)Nucleic Acids Res 27:209-212中所述的IMGT编号系统确定,其中每一项均通过引用全文纳入本文。除非本文另有说明,提及抗体可变结构域中的残基编号是指通过IMGT编号系统进行的残基编号。

[0181] 在其他实施方案中,抗体的CDR可根据MacCallum RM et al, (1996)J Mol Biol262:732-745确定,其通过引用全文纳入本文。另见,例如Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Diibell, eds., Chapter 31, PP.422-439, Springer-Verlag, Berlin(2001),其通过引用全文纳入本文。在其他实施方案中,抗体的CDR可根据AbM编号方案确定,其是指AbM高变区,其代表Kabat CDR和Chothia结构环之间的折中(compromise),并由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件(Oxford Molecular Group, Inc.)使用,其通过引用全文纳入本文。

[0182] “框架”或“框架区”或“FR”是指除高变区(HVR)残基以外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由四个FR结构域:FR1、FR2、FR3和FR4组成。

[0183] “人共有框架”是表示人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常见的氨基酸残基的框架。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自可变结构域序列的亚组。通常,序列亚组是如Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda Md. (1991), vols. 1-3中的亚组。在一个实施方案中,对于VL,亚组是如上文Kabat等人所述的亚组κI。在一个实施方案中,对于VH,亚组是如上文Kabat等人所述的亚组I11。

[0184] “铰链区”通常定义为从人IgG1的216-238(EU编号)或226-251(Kabat编号)延伸的一段。铰链可以进一步分成三个不同的区域,上铰链、中(例如核心)铰链和下铰链。

[0185] 本文中术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C端区,其包含至少一部分恒定区并与免疫系统细胞表面上存在的内源性受体和补体系统的一些蛋白质相互作用。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸至重链的羧基端。但是,Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可存在或不存在。除非本文另有说明,Fc区或恒定区的氨基酸残基编号按照EU编号系统,也称为EU指数,如Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)中所述。

[0186] 当用于描述本文公开的各种抗体时,术语“分离的抗体”是指已经从表达它的细胞或细胞培养物中鉴定和分离和/或回收的抗体。其天然环境中的污染物成分是通常会干扰多肽诊断或治疗用途的物质,可包括酶、激素和其他蛋白质溶质或非蛋白质溶质。在一些实施方案中,将抗体纯化至大于95%或99%的纯度,如通过例如电泳(例如SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如离子交换或反相HPLC)方法测定。关于抗体纯度评估方法的综述,参见例如Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87(2007)。在优选的实施方案中,将抗体纯化至以下程度:(1)足以通过使用旋转杯测序仪获得至少15个N端或内部氨基酸序列残基的程度,或(2)在使用考马斯蓝或优选银染色的非还原或还原条件下通过SDS-PAGE达到均质。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为多肽天然环境的至少一种成分将不存在。

[0187] “表位”是表示抗体与其抗原之间相互作用的一个或多个位点的本领域术语。如(Janeway, C, Jr., P. Travers, et al. (2001). Immunobiology: the immune system in health and disease. Part II, Section 3-8. New York, Garland Publishing, Inc.)所述:“抗体通常只识别大分子(如蛋白质)表面的小区域……[某些表位]可能由[抗原]多肽链不同部分的氨基酸组成,这些氨基酸通过蛋白质折叠聚集在一起。这类抗原决定簇被称为构象表位或不连续表位,因为所识别的结构由在抗原氨基酸序列中不连续但在三维结构中聚集在一起的蛋白质区段组成。相反,由多肽链单个区段组成的表位被称为连续表位或线性表位”(Janeway, C., Jr., P. Travers, et al. (2001). Immunobiology: the immune system in health and disease. Part II, Section 3-8. New York, Garland Publishing, Inc.)。

[0188] 作为参考抗体的“结合相同表位的抗体”是指与参考抗体相比接触抗原的一组重叠氨基酸残基或在竞争试验中阻断参考抗体与其抗原结合50%或更多的抗体。可以例如通过测定与抗原复合的抗体的晶体结构或通过进行氢/氘交换来测定与抗原接触的抗体的氨

基酸残基。在一些实施方案中,位于抗原 **5Å** 以内的抗体残基被认为与抗原接触。在一些实施方案中,与参考抗体结合相同表位的抗体在竞争试验中阻断参考抗体与其抗原的结合达 50% 或更多,并且相反地,参考抗体在竞争试验中阻断抗体与其抗原的结合达 50% 或更多。

[0189] “阻断”抗体或“拮抗剂”抗体是抑制或降低其结合的抗原的生物活性的抗体。某些阻断抗体或拮抗剂抗体基本上或完全抑制抗原的生物活性。

[0190] 关于抗体与靶分子的结合,术语“特异性结合 (specific binding)”或“特异性结合至 (specifically binds to)”或“特异于 (specific for)”特定多肽或特定多肽靶上的表位是指可测量地与非特异性相互作用不同的结合。例如,本文所用的术语“特异性结合 (specific binding)”、“特异性结合 (specifically binds)”和“选择性结合 (selectively binds)”是指抗体与人 CLDN18.2 表位的结合,其中所述结合可测量地与非特异性相互作用不同。例如,可以通过测定分子的结合与对照分子的结合相比来测量特异性结合。例如,可以通过与类似于靶的对照分子 (例如过量的未标记靶) 竞争来测定特异性结合。在这种情况下,如果标记靶与探针的结合被过量的未标记靶竞争性抑制,则表明特异性结合。如本文所用,术语“特异性结合 (specific binding)”或“特异性结合 (specifically binds to)”或“特异于 (specific for)”特定多肽或特定多肽靶上的表位可以例如通过针对靶的 KD 为 10^{-4}M 或更低、或者 10^{-5}M 或更低、或者 10^{-6}M 或更低、或者 10^{-7}M 或更低、或者 10^{-8}M 或更低、或者 10^{-9}M 或更低、或者 10^{-10}M 或更低、或者 10^{-11}M 或更低,或者 10^{-12}M 或更低,或 KD 在 10^{-4}M 至 10^{-6}M 或 10^{-6}M 至 10^{-10}M 或 10^{-7}M 至 10^{-9}M 范围内的分子来表现。如本领域技术人员所知,亲和力和 KD 值呈负相关。通过低 KD 值测量对抗原的高亲和力。在一个实施方案中,术语“特异性结合 (specific binding)”是指其中分子结合特定多肽或特定多肽上的表位而基本上不结合任何其他多肽或多肽表位的结合。

[0191] 本文所用的术语“亲和力”是指抗体与表位的结合强度。抗体的亲和力由解离常数 K_d 给出,定义为 $[Ab] \times [Ag] / [Ab-Ag]$, 其中 $[Ab-Ag]$ 是抗体-抗原复合体的摩尔浓度, $[Ab]$ 是未结合抗体的摩尔浓度, $[Ag]$ 是未结合抗原的摩尔浓度。亲和常数 K_a 由 $1/K_d$ 定义。可以在 Harlow, et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988), Coligan et al., eds., *Current Protocols in Immunology*, Greene Publishing Assoc. and Wiley Interscience, N.Y., (1992, 1993) 和 Muller, *Meth. Enzymol.* 92: 589-601 (1983) 中找到测定 mAb 亲和力的方法, 该参考文献通过引入全文纳入本文。本领域熟知的一种测定 mAb 亲和力的标准方法是使用表面等离子体共振 (SPR) 筛选 (例如通过使用 BIAcore™ SPR 分析设备进行分析)。

[0192] 关于试剂和特定活性 (例如结合细胞、抑制酶活性、激活或抑制免疫细胞) 的“EC50”, 是指产生其关于这种活性的最大应答或效应的 50% 的试剂的有效浓度。关于试剂和特定活性的“EC100”是指产生其关于这种活性的基本上最大应答的试剂的有效浓度。

[0193] 术语“效应子功能”是指可归因于抗体 Fc 区的那些生物活性, 其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括 C1q 结合和补体依赖性细胞毒性 (CDC); Fc 受体结合; 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC); 吞噬作用; 下调细胞表面受体 (如 B 细胞受体); 和 B 细胞激活。

[0194] 如本文所用, 术语“Fc γ 受体”是指位于免疫细胞 (包括 B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞) 膜中的内源性受体家族, 其结合抗体的 Fc 区并参与

抗原识别。

[0195] 如本文所用,当提及结合对(例如抗体/细胞表面分子)时,术语“特异性结合(specifically binds)”表示决定蛋白质(例如CLDN18.2)在蛋白质和/或其他生物制剂的异质群体中的存在的结合反应。因此,在指定的条件下,特定抗体结合特定的细胞表面标记物,而不与细胞表面或样品中存在的其他蛋白质大量结合。

[0196] 如本文所用,术语“特异性结合(specifically binds)CLDN18.2”是指抗体或抗原结合片段在内源性claudin 18亚型2出现在正常或恶性细胞表面时识别和结合它,但不识别和结合claudin 18亚型1(CLDN18.1)或任何其他谱系特异性细胞表面标记物的能力。

[0197] 如本文所用,术语“内吞作用”是指真核细胞内化质膜片段、细胞表面受体和来自细胞外液的组分的过程。内吞作用机制包括受体介导的内吞作用。术语“受体介导的内吞作用”是指一种生物学机制,通过这种机制,配体在与其靶结合时触发膜内陷和收缩,被内化并递送到胞质中或转移到适当的胞内区室中。

[0198] 如本文所用,术语“基于抗体的免疫疗法”和“免疫疗法”用于泛指依赖于抗CLDN18.2抗体、双特异性分子、抗原结合结构域或包含CLDN18.2抗体或其抗体片段或CDR的融合蛋白的靶向特异性以介导对特征在于CLDN18.2异常表达的细胞的直接或间接作用的任何形式的疗法。该术语意指包括使用裸抗体、双特异性抗体(包括T细胞接合,NK细胞接合和其他免疫细胞/效应细胞接合形式)抗体药物缀合物的治疗方法,使用经工程化以包含CLDN18.2特异性嵌合抗原受体的T细胞(CAR-T)或NK细胞(CAR-NK)和包含CLDN18.2特异性结合剂的溶瘤病毒的细胞疗法,以及通过递送抗CLDN18.2抗体的抗原结合序列并在体内表达相应抗体片段的基因疗法。

[0199] 本文要注意的是,如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“所述”包括复数引用,除非上下文另有明确说明。

[0200] claudin 18(CLDN18)

[0201] claudin蛋白家族于1998年首次被克隆并命名为紧密连接的关键结构和功能成分。作为一个家族,claudin是四跨膜蛋白的多基因家族,参与上皮细胞和内皮细胞的屏障功能以及细胞骨架的维持(Furuse et al.,J.Cell.Biol.141(7):1539-50,1998)。CLDN18具有不同的变体或构象,包括CLDN18亚型1(CLDN18.1)和CLDN18亚型2(CLDN18.2)。

[0202] claudin的第一胞外结构域(ECD)通常由约50个氨基酸组成,而第二胞外结构域较小,约有22个氨基酸(Hashimoto,et al.Drug Discovery Today 21(10):1711-1718,2016)。N-末端通常很短(例如,约4至10个氨基酸),而C-末端的范围为21至约63个氨基酸,是蛋白质在紧密连接中定位所必需的。

[0203] 观察到肿瘤组织中紧密连接渗透性通常高于正常组织,这导致推测肿瘤细胞上的claudin可能比具有完整紧密连接的正常组织更易可及。这一观察结果也使claudin成为治疗性癌症干预的有吸引力的靶。此外,已发表的表达谱结果表明,靶向CLDN18.2的癌症疗法将具有有利的全身毒性特征,因为正常的更换和稳态过程每隔2至7天会补充胃肠道上皮细胞(Sahin等人)。有限持续时间的短暂性胃肠道毒性是癌症免疫治疗学中常见且可控的不良事件。

[0204] CLDN18.2包含四个跨膜结构域,具有两个小的胞外环(环1由疏水区1和疏水区2包围;环2被疏水区3和4包围)。CLDN18.2是一种跨膜蛋白,因此其胞外环内存在的或由其形成

的表位代表了基于抗体的癌症免疫疗法的期望靶。然而,考虑到CLDN18.1由正常肺组织(一种与毒性高度相关的组织)中的肺泡上皮细胞表达,专有的剪接变体特异性是使用CLDN18.2特异性抗体进行基于抗体的癌症免疫疗法的公认先决条件。Sahin等人首次报告概念验证 (proof-of-concept) 结果,证实了CLDN18.2作为药物靶用于癌症免疫疗法,该癌症免疫疗法基于只与CLDN18.2结合而不与CLDN18.1结合的抗体(多克隆和单克隆)的分离 (Sahin et al., Clin. Cancer Res. 14(23) 7624-7634, 2008)。

[0205] CLDN18.2在多种原发性肿瘤及其转移瘤中表达,包括胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌如非小细胞肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌和胆囊癌。在许多癌症中检测到claudin表达失调,可能导致肿瘤发生和癌症侵袭 (Singh et al., J Oncology 2010; 2010: 541957)。CLDN18.2的表达在胰腺导管腺癌 (PDAC) (Tanaka et al., J Histochem Cytochem. 2011; 59: 942-952)、食道肿瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、卵巢癌 (Sahin et al., Hu Cancer Biol. 2008; 14: 7624-7634) 和胆管腺癌 (Keira et al., Virchows Arch. 2015; 466: 265-277) 中显著升高。

[0206] 尽管胃癌导致显著的癌症相关发病率和死亡率,但胃癌的治疗选择有限。claudin存在于正常组织、良性肿瘤、增生性疾病和癌症中 (Ding et al., Cancer Manag. Res. 5: 367-375 (2013))。claudin的表达模式具有高度的组织特异性,大多数组织表达多种claudin。claudin可以与邻近细胞的claudin以同型或异型方式相互作用,形成紧密连接 (Ding等人)。已知claudin表达和信号通路的改变与癌症发展相关,已广泛报道了紧密连接功能受损与肿瘤进展之间的关联。

[0207] 抗CLDN18.2抗体

[0208] 提供了特异性结合CLDN18.2的第一胞外结构域/环的抗CLDN18抗体,特别是人和鼠单克隆抗CLDN18.2抗体。CLDN18.2单克隆抗体或抗原结合片段与CLDN18.2的结合可介导补体依赖性细胞毒性 (CDC)、抗体依赖性吞噬作用 (ADPC) 和/或抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC) 或导致靶癌细胞死亡的其他效应。或者,抗体或其抗原结合片段可例如用于递送缀合的细胞毒性药物,和/或可与另一种单克隆抗体形成双特异性抗体以介导靶癌细胞的死亡。

[0209] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含VH,其具有表1或表2中公开的一组CDR (HCDR1、HCDR2和HCDR3)。例如,抗CLDN18抗体或其抗体片段可包含一组CDR,其对应于表2中描述的一条或多条抗CLDN18.2抗体重链中的那些CDR (例如Hu-1抗体的CDR)。

[0210] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体包含VL,其具有表3或表4中公开的一组CDR (LCDR1、LCDR2和LCDR3)。例如,抗CLDN18抗体或其抗体片段可包含一组CDR,其对应于表4中描述的一条或多条抗CLDN18.2抗体轻链中的那些CDR (例如Hu-1抗体的CDR)。

[0211] 在一个替代的实施方案中,抗CLDN18抗体或其抗体片段包含VH,其具有表1中公开的一组CDR (HCDR1、HCDR2和HCDR3),和VL,其具有表3中公开的一组CDR (LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

[0212] 在一个替代的实施方案中,抗CLDN18抗体或其抗体片段包含VH,其具有表2中公开的一组CDR (HCDR1、HCDR2和HCDR3),和VL,其具有表4中公开的一组CDR (LCDR1、LCDR2和LCDR3)。

[0213] 在一个特定的实施方案中,抗CLDN18.2抗体可以包含一组六 (6) 个CDR,其衍生自

单一鼠抗体(表1中的VH CDR和表3中的VL CDR)或全人抗体(表2中的VH CDR和表4中的VL CDR)。例如,抗体可包含一组六个CDR区,其衍生自全人抗CLDN18.2抗体“Hu-1”。在这种情况下,结合剂将包含SEQ ID NO:221-223和SEQ ID NO:224-226的氨基酸序列,分别代表Hu-1抗体的可变重结构域的CDR1、CDR2和CDR3以及可变轻结构域的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0214] 表1:鼠可变重链结构域的CDR序列

抗-CLDN18.2 mAb	CDR1	CDR2	CDR3
Ms1	SEQ ID NO: 47	SEQ ID NO: 48	SEQ ID NO: 49
Ms2	SEQ ID NO: 53	SEQ ID NO: 54	SEQ ID NO: 55
Ms3	SEQ ID NO: 59	SEQ ID NO: 60	SEQ ID NO: 61
Ms4	SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 66	SEQ ID NO: 67
Ms5	SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 73
Ms6	SEQ ID NO: 77	SEQ ID NO: 78	SEQ ID NO: 79
Ms7	SEQ ID NO: 83	SEQ ID NO: 84	SEQ ID NO: 85
Ms8	SEQ ID NO: 89	SEQ ID NO: 90	SEQ ID NO: 91
Ms9	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 97
Ms10	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 103
Ms11	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 109
Ms12	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 115
Ms13	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 121
Ms14	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 127
Ms15	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133
Ms16	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 139
Ms17	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 145
Ms18	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 151
Ms19	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 157
Ms20	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 163
Ms21	SEQ ID NO: 167	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 169
Ms22	SEQ ID NO: 173	SEQ ID NO: 174	SEQ ID NO: 175
Ms23	SEQ ID NO: 179	SEQ ID NO: 180	SEQ ID NO: 181

[0216] 表2:人可变重链结构域的CDR序列

抗-CLDN18.2 mAb	CDR1	CDR2	CDR3
Hu-1	SEQ ID NO: 221	SEQ ID NO: 222	SEQ ID NO: 223
Hu-2	SEQ ID NO: 227	SEQ ID NO: 228	SEQ ID NO: 229
Hu-3	SEQ ID NO: 233	SEQ ID NO: 234	SEQ ID NO: 235
Hu-4	SEQ ID NO: 239	SEQ ID NO: 240	SEQ ID NO: 241
Hu-5	SEQ ID NO: 245	SEQ ID NO: 246	SEQ ID NO: 247
Hu-6	SEQ ID NO: 251	SEQ ID NO: 252	SEQ ID NO: 253
Hu-7	SEQ ID NO: 257	SEQ ID NO: 258	SEQ ID NO: 259

[0218]

Hu-8	SEQ ID NO: 263	SEQ ID NO: 264	SEQ ID NO: 265
Hu-9	SEQ ID NO: 269	SEQ ID NO: 270	SEQ ID NO: 271
Hu-10	SEQ ID NO: 275	SEQ ID NO: 276	SEQ ID NO: 277
Hu-11	SEQ ID NO: 281	SEQ ID NO: 282	SEQ ID NO: 283
Hu-12	SEQ ID NO: 287	SEQ ID NO: 288	SEQ ID NO: 289
Hu-13	SEQ ID NO: 293	SEQ ID NO: 294	SEQ ID NO: 295
Hu-14	SEQ ID NO: 299	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO: 301
Hu-16	SEQ ID NO: 311	SEQ ID NO: 312	SEQ ID NO: 313
Hu-17	SEQ ID NO: 317	SEQ ID NO: 318	SEQ ID NO: 319
Hu-18	SEQ ID NO: 323	SEQ ID NO: 324	SEQ ID NO: 325

[0219] 表3:鼠可变轻链结构域的CDR序列

[0220]

抗-CLDN18.2 mAb	CDR1	CDR2	CDR3
Ms1	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 51	SEQ ID NO: 52
Ms2	SEQ ID NO: 56	SEQ ID NO: 57	SEQ ID NO: 58
Ms3	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 63	SEQ ID NO: 64
Ms4	SEQ ID NO: 68	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 70
Ms5	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 75	SEQ ID NO: 76
Ms6	SEQ ID NO: 80	SEQ ID NO: 81	SEQ ID NO: 82
Ms7	SEQ ID NO: 86	SEQ ID NO: 87	SEQ ID NO: 88
Ms8	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 94
Ms9	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 101
Ms10	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
Ms11	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 112
Ms12	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 118
Ms13	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 124
Ms14	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 130
Ms15	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 136
Ms16	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 142
Ms17	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 148
Ms18	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 154
Ms19	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 160
Ms20	SEQ ID NO: 164	SEQ ID NO: 165	SEQ ID NO: 166
Ms21	SEQ ID NO: 170	SEQ ID NO: 171	SEQ ID NO: 172
Ms22	SEQ ID NO: 176	SEQ ID NO: 177	SEQ ID NO: 178
Ms23	SEQ ID NO: 182	SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO: 184

[0221] 表4:人可变轻链结构域的CDR序列

[0222]

抗-CLDN18.2 mAb	CDR1	CDR2	CDR3
Hu-1	SEQ ID NO: 224	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226
Hu-2	SEQ ID NO: 230	SEQ ID NO: 231	SEQ ID NO: 232
Hu-3	SEQ ID NO: 236	SEQ ID NO: 237	SEQ ID NO: 238
Hu-4	SEQ ID NO: 242	SEQ ID NO: 243	SEQ ID NO: 244
Hu-5	SEQ ID NO: 248	SEQ ID NO: 249	SEQ ID NO: 250
Hu-6	SEQ ID NO: 254	SEQ ID NO: 255	SEQ ID NO: 256
Hu-7	SEQ ID NO: 260	SEQ ID NO: 261	SEQ ID NO: 262
Hu-8	SEQ ID NO: 266	SEQ ID NO: 267	SEQ ID NO: 268
Hu-9	SEQ ID NO: 272	SEQ ID NO: 273	SEQ ID NO: 274

[0223]

Hu-10	SEQ ID NO: 278	SEQ ID NO: 279	SEQ ID NO: 280
Hu-11	SEQ ID NO: 284	SEQ ID NO: 285	SEQ ID NO: 286
Hu-12	SEQ ID NO: 290	SEQ ID NO: 291	SEQ ID NO: 292
Hu-13	SEQ ID NO: 296	SEQ ID NO: 297	SEQ ID NO: 298
Hu-14	SEQ ID NO: 302	SEQ ID NO: 303	SEQ ID NO: 304
Hu-16	SEQ ID NO: 314	SEQ ID NO: 315	SEQ ID NO: 316
Hu-17	SEQ ID NO: 320	SEQ ID NO: 321	SEQ ID NO: 322
Hu-18	SEQ ID NO: 326	SEQ ID NO: 327	SEQ ID NO: 328

[0224] 在一个实施方案中,抗体可以是特异性结合人CLDN18亚型2的单克隆的、嵌合的、人源化的或人抗体,或其抗原结合部分,或双特异性或多特异性结合剂。

[0225] 在另一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或抗体片段包含衍生自所公开的抗CLDN18.2抗体的VH和/或VL结构域的互补决定区(CDR)序列的确定的集合/组合。

[0226] 在一个实施方案中,抗CLDN8.2抗体或其抗体片段表现出一种或多种以下特性:优先结合人肿瘤细胞表达的CLDN18亚型2,不结合CLDN18亚型1(CLDN18.1),在结合后从CLDN18.2阳性细胞表面有效内化,并且能够通过诱导抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)介

导的裂解来指导杀伤CLDN18.2阳性细胞。

[0227] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段包含VH,其包含一组选自以下的互补决定区CDR1、CDR2和CDR3:

- [0228] (i)CDR1:SEQ ID NO:47,CDR2:SEQ ID NO:48,CDR3:SEQ ID NO:49;
- [0229] (ii)CDR1:SEQ ID NO:53,CDR2:SEQ ID NO:54,CDR3:SEQ ID NO:55;
- [0230] (iii)CDR1:SEQ ID NO:59,CDR2:SEQ ID NO:60,CDR3:SEQ ID NO:61;
- [0231] (iv)CDR1:SEQ ID NO:65,CDR2:SEQ ID NO:66,CDR3:SEQ ID NO:67;
- [0232] (v)CDR1:SEQ ID NO:71,CDR2:SEQ ID NO:72,CDR3:SEQ ID NO:73;
- [0233] (vi)CDR1:SEQ ID NO:77,CDR2:SEQ ID NO:78,CDR3:SEQ ID NO:79;
- [0234] (vii)CDR1:SEQ ID NO:83,CDR2:SEQ ID NO:84,CDR3:SEQ ID NO:85;
- [0235] (viii)CDR1:SEQ ID NO:89,CDR2:SEQ ID NO:90,CDR3:SEQ ID NO:91;
- [0236] (ix)CDR1:SEQ ID NO:95,CDR2:SEQ ID NO:96,CDR3:SEQ ID NO:97;
- [0237] (x)CDR1:SEQ ID NO:101,CDR2:SEQ ID NO:102,CDR3:SEQ ID NO:103;
- [0238] (xi)CDR1:SEQ ID NO:107,CDR2:SEQ ID NO:108,CDR3:SEQ ID NO:109;
- [0239] (xii)CDR1:SEQ ID NO:113,CDR2:SEQ ID NO:114,CDR3:SEQ ID NO:115;
- [0240] (xiii)CDR1:SEQ ID NO:119,CDR2:SEQ ID NO:120,CDR3:SEQ ID NO:121;
- [0241] (xiv)CDR1:SEQ ID NO:125,CDR2:SEQ ID NO:126,CDR3:SEQ ID NO:127;
- [0242] (xv)CDR1:SEQ ID NO:131,CDR2:SEQ ID NO:132,CDR3:SEQ ID NO:133;
- [0243] (xvi)CDR1:SEQ ID NO:137,CDR2:SEQ ID NO:138,CDR3:SEQ ID NO:139;
- [0244] (xvii)CDR1:SEQ ID NO:143,CDR2:SEQ ID NO:144,CDR3:SEQ ID NO:145;
- [0245] (xviii)CDR1:SEQ ID NO:149,CDR2:SEQ ID NO:150,CDR3:SEQ ID NO:151;
- [0246] (xix)CDR1:SEQ ID NO:155,CDR2:SEQ ID NO:156,CDR3:SEQ ID NO:157;
- [0247] (xx)CDR1:SEQ ID NO:161,CDR2:SEQ ID NO:162,CDR3:SEQ ID NO:163;
- [0248] (xxi)CDR1:SEQ ID NO:167,CDR2:SEQ ID NO:168,CDR3:SEQ ID NO:169;
- [0249] (xxii)CDR1:SEQ ID NO:173,CDR2:SEQ ID NO:174,CDR3:SEQ ID NO:175;和
- [0250] (xxiii)CDR1:SEQ ID NO:179,CDR2:SEQ ID NO:180,CDR3:SEQ ID NO:181。

[0251] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2特异性抗体或其结合片段包含VL,其包含一组选自以下的互补决定区CDR1、CDR2和CDR3:

- [0252] (i)CDR1:SEQ ID NO:50,CDR2:SEQ ID NO:51,CDR3:SEQ ID NO:52;
- [0253] (ii)CDR1:SEQ ID NO:56,CDR2:SEQ ID NO:57,CDR3:SEQ ID NO:58;
- [0254] (iii)CDR1:SEQ ID NO:62,CDR2:SEQ ID NO:63,CDR3:SEQ ID NO:64;
- [0255] (iv)CDR1:SEQ ID NO:68,CDR2:SEQ ID NO:69,CDR3:SEQ ID NO:70;
- [0256] (v)CDR1:SEQ ID NO:74,CDR2:SEQ ID NO:75,CDR3:SEQ ID NO:76;
- [0257] (vi)CDR1:SEQ ID NO:80,CDR2:SEQ ID NO:81,CDR3:SEQ ID NO:82;
- [0258] (vii)CDR1:SEQ ID NO:86,CDR2:SEQ ID NO:87,CDR3:SEQ ID NO:88;
- [0259] (viii)CDR1:SEQ ID NO:92,CDR2:SEQ ID NO:93,CDR3:SEQ ID NO:94;
- [0260] (ix)CDR1:SEQ ID NO:98,CDR2:SEQ ID NO:99,CDR3:SEQ ID NO:100;
- [0261] (x)CDR1:SEQ ID NO:104,CDR2:SEQ ID NO:105,CDR3:SEQ ID NO:106;
- [0262] (xi)CDR1:SEQ ID NO:110,CDR2:SEQ ID NO:111,CDR3:SEQ ID NO:112;

- [0263] (xii)CDR1:SEQ ID NO:116,CDR2:SEQ ID NO:117,CDR3:SEQ ID NO:118;
- [0264] (xiii)CDR1:SEQ ID NO:122,CDR2:SEQ ID NO:123,CDR3:SEQ ID NO:124;
- [0265] (xiv)CDR1:SEQ ID NO:128,CDR2:SEQ ID NO:129,CDR3:SEQ ID NO:130;
- [0266] (xv)CDR1:SEQ ID NO:134,CDR2:SEQ ID NO:135,CDR3:SEQ ID NO:136;
- [0267] (xvi)CDR1:SEQ ID NO:140,CDR2:SEQ ID NO:141,CDR3:SEQ ID NO:142;
- [0268] (xvii)CDR1:SEQ ID NO:146,CDR2:SEQ ID NO:147,CDR3:SEQ ID NO:148;
- [0269] (xviii)CDR1:SEQ ID NO:152,CDR2:SEQ ID NO:153,CDR3:SEQ ID NO:154;
- [0270] (xix)CDR1:SEQ ID NO:158,CDR2:SEQ ID NO:159,CDR3:SEQ ID NO:160;
- [0271] (xx)CDR1:SEQ ID NO:164,CDR2:SEQ ID NO:165,CDR3:SEQ ID NO:166;
- [0272] (xxi)CDR1:SEQ ID NO:170,CDR2:SEQ ID NO:171,CDR3:SEQ ID NO:172;
- [0273] (xxii)CDR1:SEQ ID NO:176,CDR2:SEQ ID NO:177,CDR3:SEQ ID NO:178;和
- [0274] (xxiii)CDR1:SEQ ID NO:182,CDR2:SEQ ID NO:183,CDR3:SEQ ID NO:184。
- [0275] 在一个实施方案中,具有结合CLDN18.2的能力的抗体包含VH和VL的组合,所述VH和VL各自包含一组选自以下的互补决定区CDR1、CDR2和CDR3:
- [0276] (i)VH:CDR1:SEQ ID NO:47,CDR2:SEQ ID NO:48,CDR3:SEQ ID NO:49,VL:CDR1:SEQ ID NO:50,CDR2:SEQ ID NO:51,CDR3:SEQ ID NO:52;
- [0277] (ii)VH:CDR1:SEQ ID NO:53,CDR2:SEQ ID NO:54,CDR3:SEQ ID NO:55,VL:CDR1:SEQ ID NO:56,CDR2:SEQ ID NO:57,CDR3:SEQ ID NO:58;
- [0278] (iii)VH:CDR1:SEQ ID NO:59,CDR2:SEQ ID NO:60,CDR3:SEQ ID NO:61,VL:CDR1:SEQ ID NO:62,CDR2:SEQ ID NO:63,CDR3:SEQ ID NO:64;
- [0279] (iv)VH:CDR1:SEQ ID NO:65,CDR2:SEQ ID NO:66,CDR3:SEQ ID NO:67,VL:CDR1:SEQ ID NO:68,CDR2:SEQ ID NO:69,CDR3:SEQ ID NO:70;
- [0280] (v)VH:CDR1:SEQ ID NO:71,CDR2:SEQ ID NO:72,CDR3:SEQ ID NO:73,VL:CDR1:SEQ ID NO:74,CDR2:SEQ ID NO:75,CDR3:SEQ ID NO:76;
- [0281] (vi)VH:CDR1:SEQ ID NO:77,CDR2:SEQ ID NO:78,CDR3:SEQ ID NO:79,VL:CDR1:SEQ ID NO:80,CDR2:SEQ ID NO:81,CDR3:SEQ ID NO:82;
- [0282] (vii)VH:CDR1:SEQ ID NO:83,CDR2:SEQ ID NO:84,CDR3:SEQ ID NO:85,VL:CDR1:SEQ ID NO:86,CDR2:SEQ ID NO:87,CDR3:SEQ ID NO:88;
- [0283] (viii)VH:CDR1:SEQ ID NO:89,CDR2:SEQ ID NO:90,CDR3:SEQ ID NO:91,VL:CDR1:SEQ ID NO:92,CDR2:SEQ ID NO:93,CDR3:SEQ ID NO:94;
- [0284] (ix)VH:CDR1:SEQ ID NO:95,CDR2:SEQ ID NO:96,CDR3:SEQ ID NO:97,VL:CDR1:SEQ ID NO:98,CDR2:SEQ ID NO:99,CDR3:SEQ ID NO:100;
- [0285] (x)VH:CDR1:SEQ ID NO:101,CDR2:SEQ ID NO:102,CDR3:SEQ ID NO:103,VL:CDR1:SEQ ID NO:104,CDR2:SEQ ID NO:105,CDR3:SEQ ID NO:106;
- [0286] (xi)VH:CDR1:SEQ ID NO:107,CDR2:SEQ ID NO:108,CDR3:SEQ ID NO:109,VL:CDR1:SEQ ID NO:110,CDR2:SEQ ID NO:111,CDR3:SEQ ID NO:112;
- [0287] (xii)VH:CDR1:SEQ ID NO:113,CDR2:SEQ ID NO:114,CDR3:SEQ ID NO:115,VL:CDR1:SEQ ID NO:116,CDR2:SEQ ID NO:117,CDR3:SEQ ID NO:118;
- [0288] (xiii)VH:CDR1:SEQ ID NO:119,CDR2:SEQ ID NO:120,CDR3:SEQ ID NO:121,VL:

CDR1:SEQ ID NO:122,CDR2:SEQ ID NO:123,CDR3:SEQ ID NO:124;
[0289] (xiv) VH:CDR1:SEQ ID NO:125,CDR2:SEQ ID NO:126,CDR3:SEQ ID NO:127,VL:
CDR1:SEQ ID NO:128,CDR2:SEQ ID NO:129,CDR3:SEQ ID NO:130;
[0290] (xv) VH:CDR1:SEQ ID NO:131,CDR2:SEQ ID NO:132,CDR3:SEQ ID NO:133,VL:
CDR1:SEQ ID NO:134,CDR2:SEQ ID NO:135,CDR3:SEQ ID NO:136;
[0291] (xvi) VH:CDR1:SEQ ID NO:137,CDR2:SEQ ID NO:138,CDR3:SEQ ID NO:139,VL:
CDR1:SEQ ID NO:140,CDR2:SEQ ID NO:141,CDR3:SEQ ID NO:142;
[0292] (xvii) VH:CDR1:SEQ ID NO:143,CDR2:SEQ ID NO:144,CDR3:SEQ ID NO:145,VL:
CDR1:SEQ ID NO:146,CDR2:SEQ ID NO:147,CDR3:SEQ ID NO:148;
[0293] (xviii) VH:CDR1:SEQ ID NO:149,CDR2:SEQ ID NO:150,CDR3:SEQ ID NO:151,
VL:CDR1:SEQ ID NO:152,CDR2:SEQ ID NO:153,CDR3:SEQ ID NO:154;
[0294] (xix) VH:CDR1:SEQ ID NO:155,CDR2:SEQ ID NO:156,CDR3:SEQ ID NO:157,VL:
CDR1:SEQ ID NO:158,CDR2:SEQ ID NO:159,CDR3:SEQ ID NO:160;
[0295] (xx) VH:CDR1:SEQ ID NO:161,CDR2:SEQ ID NO:162,CDR3:SEQ ID NO:163,VL:
CDR1:SEQ ID NO:164,CDR2:SEQ ID NO:165,CDR3:SEQ ID NO:166;
[0296] (xxi) VH:CDR1:SEQ ID NO:167,CDR2:SEQ ID NO:168,CDR3:SEQ ID NO:169,VL:
CDR1:SEQ ID NO:170,CDR2:SEQ ID NO:171,CDR3:SEQ ID NO:172;
[0297] (xxii) VH:CDR1:SEQ ID NO:173,CDR2:SEQ ID NO:174,CDR3:SEQ ID NO:175,VL:
CDR1:SEQ ID NO:176,CDR2:SEQ ID NO:177,CDR3:SEQ ID NO:178;和
[0298] (xxiii) VH:CDR1:SEQ ID NO:179,CDR2:SEQ ID NO:180,CDR3:SEQ ID NO:181,
VL:CDR1:SEQ ID NO:182,CDR2:SEQ ID NO:183,CDR3:SEQ ID NO:184。
[0299] 在一个实施方案中,全人抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含VH,其包含一组
选自以下的互补决定区CDR1、CDR2和CDR3:
[0300] (i)CDR1:SEQ ID NO:221,CDR2:SEQ ID NO:222,CDR3:SEQ ID NO:223;
[0301] (ii)CDR1:SEQ ID NO:227,CDR2:SEQ ID NO:228,CDR3:SEQ ID NO:229;
[0302] (iii)CDR1:SEQ ID NO:233,CDR2:SEQ ID NO:234,CDR3:SEQ ID NO:235;
[0303] (iv)CDR1:SEQ ID NO:239,CDR2:SEQ ID NO:240,CDR3:SEQ ID NO:241;
[0304] (v)CDR1:SEQ ID NO:245,CDR2:SEQ ID NO:246,CDR3:SEQ ID NO:247;
[0305] (vi)CDR1:SEQ ID NO:251,CDR2:SEQ ID NO:252,CDR3:SEQ ID NO:253;
[0306] (vii)CDR1:SEQ ID NO:257,CDR2:SEQ ID NO:258,CDR3:SEQ ID NO:259;
[0307] (viii)CDR1:SEQ ID NO:263,CDR2:SEQ ID NO:264,CDR3:SEQ ID NO:265;
[0308] (ix)CDR1:SEQ ID NO:269,CDR2:SEQ ID NO:270,CDR3:SEQ ID NO:271;
[0309] (x)CDR1:SEQ ID NO:275,CDR2:SEQ ID NO:276,CDR3:SEQ ID NO:277;
[0310] (xi)CDR1:SEQ ID NO:281,CDR2:SEQ ID NO:282,CDR3:SEQ ID NO:283;
[0311] (xii)CDR1:SEQ ID NO:287,CDR2:SEQ ID NO:288,CDR3:SEQ ID NO:289;
[0312] (xiii)CDR1:SEQ ID NO:293,CDR2:SEQ ID NO:294,CDR3:SEQ ID NO:295;
[0313] (xiv)CDR1:SEQ ID NO:299,CDR2:SEQ ID NO:300,CDR3:SEQ ID NO:301;
[0314] (xv)CDR1:SEQ ID NO:311,CDR2:SEQ ID NO:312,CDR3:SEQ ID NO:313;
[0315] (xvi)CDR1:SEQ ID NO:317,CDR2:SEQ ID NO:318,CDR3:SEQ ID NO:319;和

[0316] (xvii)CDR1:SEQ ID NO:323,CDR2:SEQ ID NO:324,CDR3:SEQ ID NO:325。

[0317] 在一个实施方案中,全人抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含VL,其包含一组选自以下的互补决定区CDR1、CDR2和CDR3:

[0318] (i)CDR1:SEQ ID NO:224,CDR2:SEQ ID NO:225,CDR3:SEQ ID NO:226;

[0319] (ii)CDR1:SEQ ID NO:230,CDR2:SEQ ID NO:231,CDR3:SEQ ID NO:232;

[0320] (iii)CDR1:SEQ ID NO:236,CDR2:SEQ ID NO:237,CDR3:SEQ ID NO:238;

[0321] (iv)CDR1:SEQ ID NO:242,CDR2:SEQ ID NO:243,CDR3:SEQ ID NO:244;

[0322] (v)CDR1:SEQ ID NO:248,CDR2:SEQ ID NO:249,CDR3:SEQ ID NO:250;

[0323] (vi)CDR1:SEQ ID NO:254,CDR2:SEQ ID NO:255,CDR3:SEQ ID NO:256;

[0324] (vii)CDR1:SEQ ID NO:260,CDR2:SEQ ID NO:261,CDR3:SEQ ID NO:262;

[0325] (viii)CDR1:SEQ ID NO:266,CDR2:SEQ ID NO:267,CDR3:SEQ ID NO:268;

[0326] (ix)CDR1:SEQ ID NO:272,CDR2:SEQ ID NO:273,CDR3:SEQ ID NO:274;

[0327] (x)CDR1:SEQ ID NO:278,CDR2:SEQ ID NO:279,CDR3:SEQ ID NO:280;

[0328] (xi)CDR1:SEQ ID NO:284,CDR2:SEQ ID NO:285,CDR3:SEQ ID NO:286;

[0329] (xii)CDR1:SEQ ID NO:290,CDR2:SEQ ID NO:291,CDR3:SEQ ID NO:292;

[0330] (xiii)CDR1:SEQ ID NO:296,CDR2:SEQ ID NO:297,CDR3:SEQ ID NO:298;

[0331] (xiv)CDR1:SEQ ID NO:302,CDR2:SEQ ID NO:303,CDR3:SEQ ID NO:304;

[0332] (xv)CDR1:SEQ ID NO:314,CDR2:SEQ ID NO:315,CDR3:SEQ ID NO:316;

[0333] (xvi)CDR1:SEQ ID NO:320,CDR2:SEQ ID NO:321,CDR3:SEQ ID NO:322;和

[0334] (xvii)CDR1:SEQ ID NO:326,CDR2:SEQ ID NO:327,CDR3:SEQ ID NO:328。

[0335] 图1中提供了鼠抗CLDN18.2抗体的可变结构域(VH和VL)和CDR的SEQ ID NOs和氨基酸序列。

[0336] 图2中提供了人抗CLDN18.2抗体的可变结构域(VH和VL)和CDR的SEQ ID NOs和氨基酸序列。

[0337] 在一个实施方案中,具有结合CLDN18.2的能力的抗体包含VH和VL的组合,所述VH和VL各自包含一组选自以下的互补决定区CDR1、CDR2和CDR3:

[0338] (i)VH:CDR1:SEQ ID NO:221,CDR2:SEQ ID NO:222,CDR3:SEQ ID NO:223,VL:CDR1:SEQ ID NO:224,CDR2:SEQ ID NO:225,CDR3:SEQ ID NO:226;

[0339] (ii)VH:CDR1:SEQ ID NO:227,CDR2:SEQ ID NO:228,CDR3:SEQ ID NO:229,VL:CDR1:SEQ ID NO:230,CDR2:SEQ ID NO:231,CDR3:SEQ ID NO:232;

[0340] (iii)VH:CDR1:SEQ ID NO:233,CDR2:SEQ ID NO:234,CDR3:SEQ ID NO:235,VL:CDR1:SEQ ID NO:236,CDR2:SEQ ID NO:237,CDR3:SEQ ID NO:238;

[0341] (iv)VH:CDR1:SEQ ID NO:239,CDR2:SEQ ID NO:240,CDR3:SEQ ID NO:241,VL:CDR1:SEQ ID NO:242,CDR2:SEQ ID NO:243,CDR3:SEQ ID NO:244;

[0342] (v)VH:CDR1:SEQ ID NO:245,CDR2:SEQ ID NO:246,CDR3:SEQ ID NO:247,VL:CDR1:SEQ ID NO:248,CDR2:SEQ ID NO:249,CDR3:SEQ ID NO:250;

[0343] (vi)VH:CDR1:SEQ ID NO:251,CDR2:SEQ ID NO:252,CDR3:SEQ ID NO:253,VL:CDR1:SEQ ID NO:254,CDR2:SEQ ID NO:255,CDR3:SEQ ID NO:256;

[0344] (vii)VH:CDR1:SEQ ID NO:257,CDR2:SEQ ID NO:258,CDR3:SEQ ID NO:259,VL:

CDR1:SEQ ID NO:260,CDR2:SEQ ID NO:261,CDR3:SEQ ID NO:262;

[0345] (viii) VH:CDR1:SEQ ID NO:263,CDR2:SEQ ID NO:264,CDR3:SEQ ID NO:265,VL: CDR1:SEQ ID NO:266,CDR2:SEQ ID NO:267,CDR3:SEQ ID NO:268;

[0346] (ix) VH:CDR1:SEQ ID NO:269,CDR2:SEQ ID NO:270,CDR3:SEQ ID NO:271,VL: CDR1:SEQ ID NO:272,CDR2:SEQ ID NO:273,CDR3:SEQ ID NO:274;

[0347] (x) VH:CDR1:SEQ ID NO:275,CDR2:SEQ ID NO:276,CDR3:SEQ ID NO:277,VL: CDR1:SEQ ID NO:278,CDR2:SEQ ID NO:279,CDR3:SEQ ID NO:280;

[0348] (xi) VH:CDR1:SEQ ID NO:281,CDR2:SEQ ID NO:282,CDR3:SEQ ID NO:283,VL: CDR1:SEQ ID NO:284,CDR2:SEQ ID NO:285,CDR3:SEQ ID NO:286;

[0349] (xii) VH:CDR1:SEQ ID NO:287,CDR2:SEQ ID NO:288,CDR3:SEQ ID NO:289,VL: CDR1:SEQ ID NO:290,CDR2:SEQ ID NO:291,CDR3:SEQ ID NO:292;

[0350] (xiii) VH:CDR1:SEQ ID NO:293,CDR2:SEQ ID NO:294,CDR3:SEQ ID NO:295,VL: CDR1:SEQ ID NO:296,CDR2:SEQ ID NO:297,CDR3:SEQ ID NO:298;

[0351] (xiv) VH:CDR1:SEQ ID NO:299,CDR2:SEQ ID NO:300,CDR3:SEQ ID NO:301,VL: CDR1:SEQ ID NO:302,CDR2:SEQ ID NO:303,CDR3:SEQ ID NO:304;

[0352] (xv) VH:CDR1:SEQ ID NO:311,CDR2:SEQ ID NO:312,CDR3:SEQ ID NO:313,VL: CDR1:SEQ ID NO:314,CDR2:SEQ ID NO:315,CDR3:SEQ ID NO:316;

[0353] (xvi) VH:CDR1:SEQ ID NO:317,CDR2:SEQ ID NO:318,CDR3:SEQ ID NO:319,VL: CDR1:SEQ ID NO:320,CDR2:SEQ ID NO:321,CDR3:SEQ ID NO:322;和

[0354] (xvii) VH:CDR1:SEQ ID NO:323,CDR2:SEQ ID NO:324,CDR3:SEQ ID NO:325,VL: CDR1:SEQ ID NO:326,CDR2:SEQ ID NO:327,CDR3:SEQ ID NO:328。

[0355] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含选自以下的可变重链序列:SEQ ID NOs:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、215、217和219和/或选自以下的可变轻链序列:SEQ ID NOs:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、216、218和220。

[0356] 在一个实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含可变重链和可变轻链序列的特定对,所述可变重链和可变轻链序列选自以下组合:包含SEQ ID NO:1的可变重链序列和包含SEQ ID NO:2的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:3的可变重链序列和包含SEQ ID NO:4的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:5的可变重链序列和包含SEQ ID NO:6的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:7的可变重链序列和包含SEQ ID NO:8的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:9的可变重链序列和包含SEQ ID NO:10的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:11的可变重链序列和包含SEQ ID NO:12的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:13的可变重链序列和包含SEQ ID NO:14的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:15的可变重链序列和包含SEQ ID NO:16的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:17的可变重链序列和包含SEQ ID NO:18的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:19的可变重链序列和包含SEQ ID NO:20的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:21的可变重链序列和包含SEQ ID NO:22的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:23的可变重链序列和包含SEQ ID NO:24的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:25的可变重链序列和包含SEQ ID NO:

26的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:27的可变重链序列和包含SEQ ID NO:28的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:29的可变重链序列和包含SEQ ID NO:30的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:31的可变重链序列和包含SEQ ID NO:32的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:33的可变重链序列和包含SEQ ID NO:34的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:35的可变重链序列和包含SEQ ID NO:36的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:37的可变重链序列和包含SEQ ID NO:38的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:39的可变重链序列和包含SEQ ID NO:40的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:41的可变重链序列和包含SEQ ID NO:42的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:43的可变重链序列和包含SEQ ID NO:44的可变轻链序列;和包含SEQ ID NO:45的可变重链序列和包含SEQ ID NO:46的可变轻链序列。

[0357] 在一个替代的实施方案中,全人抗CLDN18.2抗体或其抗原结合片段包含可变重链和可变轻链序列的特定对,所述可变重链和可变轻链序列选自以下组合:包含SEQ ID NO:185的可变重链序列和包含SEQ ID NO:186的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:187的可变重链序列和包含SEQ ID NO:188的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:189的可变重链序列和包含SEQ ID NO:190的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:191的可变重链序列和包含SEQ ID NO:192的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:193的可变重链序列和包含SEQ ID NO:194的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:195的可变重链序列和包含SEQ ID NO:196的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:197的可变重链序列和包含SEQ ID NO:198的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:199的可变重链序列和包含SEQ ID NO:200的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:201的可变重链序列和包含SEQ ID NO:202的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:203的可变重链序列和包含SEQ ID NO:204的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:205的可变重链序列和包含SEQ ID NO:206的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:207的可变重链序列和包含SEQ ID NO:208的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:209的可变重链序列和包含SEQ ID NO:210的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:211的可变重链序列和包含SEQ ID NO:212的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:215的可变重链序列和包含SEQ ID NO:216的可变轻链序列;包含SEQ ID NO:217的可变重链序列和包含SEQ ID NO:218的可变轻链序列;和包含SEQ ID NO:219的可变重链序列和包含SEQ ID NO:220的可变轻链序列。

[0358] 在一个替代的实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含一对可变重链和可变轻链序列,其选自以下组合:与SEQ ID NO:1 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:2 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:3 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:4 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:5 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:6 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:7 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:8 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:9 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:10 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:11 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:12 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:13 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:14 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:15 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:16 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:17 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:18 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID

NO:19 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:20 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:21 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:22 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:23 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:24 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:25 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:26 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:27 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:28 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:29 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:30 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:31 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:32 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:33 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:34 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:35 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:36 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:37 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:38 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:39 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:40 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:41 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:42 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:43 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:44 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:45 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:46 90%、95%或99%相同的可变轻链序列。

[0359] 在另一个替代的实施方案中,抗CLDN18.2抗体或其抗体片段包含一对可变重链和可变轻链序列,其选自以下组合:与SEQ ID NO:185 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:186 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:187 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:188 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:189 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:190 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:191 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:192 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:193 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:194 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:195 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:196 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:197 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:198 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:199 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:200 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:201 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:202 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:203 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:204 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:205 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:206 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:207 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:208 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:209 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:210 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:211 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:212 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:215 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:216 90%、95%或

99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:217 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:218 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;与SEQ ID NO:219 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:220 90%、95%或99%相同的可变轻链序列。

[0360] 在一些实施方案中,抗体是全长抗体。在其他实施方案中,抗体是抗体片段,包括,例如,选自以下的抗体片段:Fab、Fab'、F(ab)2、Fv、结构域抗体(dAb)和互补决定区(CDR)片段、单链抗体(scFv)、嵌合抗体、双抗体、三抗体、四抗体、小抗体、多特异性抗体、双特异性抗体和含有至少一部分足以赋予与多肽的CLDN18.2特异性结合的免疫球蛋白的多肽。

[0361] 因此,在一个实施方案中,抗体片段包含至少一个本文所述的CDR。抗体片段可包含本文所述的至少两个、三个、四个、五个或六个CDR。抗体片段还可包含本文所述抗体的至少一个可变区结构域。可变区结构域可以是任何大小或氨基酸组成,并且通常将包含至少一个负责特异性结合人CLDN18.2的CDR序列,例如本文所述的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3,并且其与一个或多个框架序列相邻或在框架内。

[0362] 在一些实施方案中,抗CLDN8.2抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗CLDN8.2抗体是人抗体。在替代的实施方案中,抗CLDN8.2抗体是鼠抗体。在一些实施方案中,抗CLDN8.2抗体是嵌合抗体、双特异性抗体或人源化抗体。

[0363] 在一些实施方案中,抗CLDN8.2抗体或其抗体片段包含一个或多个保守氨基酸置换。本领域技术人员将认识到,保守氨基酸置换是一个氨基酸被具有类似结构或化学特性(例如,相似侧链)的另一个氨基酸替换。本领域中描述了示例性的保守置换,例如在Watson et al., *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Publication Company, 4th Ed. (1987) 中。

[0364] “保守修饰”是指不显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体的结合特性的氨基酸修饰。保守修饰包括氨基酸置换、添加和缺失。保守置换是指氨基酸被具有相似侧链的氨基酸残基替换。具有相似侧链的氨基酸残基家族定义明确,包括具有以下侧链的氨基酸:酸性侧链(例如天冬氨酸、谷氨酸)、碱性侧链(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、非极性侧链(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、色氨酸)、芳香族侧链(例如苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸、酪氨酸)、脂肪族侧链(例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸)、酰胺(例如,天冬酰胺、谷氨酰胺)、 β -支链侧链(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和含硫侧链(半胱氨酸、蛋氨酸)。此外,多肽中的任何天然残基也可以被丙氨酸置换,如前面所述的丙氨酸扫描诱变(MacLennan et al. (1998) *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67; Sasaki et al. (1998) *Adv Biophys* 35:1-24)。本发明抗体的氨基酸置换可以通过已知方法进行,例如通过PCR诱变(美国专利号4,683,195)。

[0365] 在一个实施方案中,IL-CLDN18.2抗体或其抗体片段包含被设计为嵌合抗体或人源化抗体的Ms1、Ms2、Ms3、Ms4、Ms5、Ms6、Ms7、Ms8、Ms9、Ms10、Ms11、Ms12、Ms13、Ms14、Ms15、Ms16、Ms17、Ms18、Ms19、Ms20、Ms21、Ms22或Ms23抗体的所有六个CDR区。在其他实施方案中,CLDN18.2抗体或其抗体片段包含所公开的全人抗体之一的所有六个CDR区。

[0366] 在一些实施方案中,本文公开的抗CLDN18.2抗体的可变区结构域可以在C端氨基酸共价连接到至少一个其他抗体结构域或其片段。因此,例如,可变区结构域中存在的VH结构域可以与免疫球蛋白CH1结构域或其片段连接。类似地,VL结构域可以连接到CK结构域或

其片段。以这种方式,例如,抗体可以是Fab片段,其中抗原结合结构域包含相关的VH和VL结构域,它们的C端分别共价连接到CH1和CK结构域。CH1结构域可以用其他的氨基酸延伸,例如,以提供如Fab片段中存在的铰链区或铰链区结构域的一部分,或提供其他的结构域,例如抗体CH2和CH3结构域。

[0367] 抗原结合片段、单特异性或多特异性抗体可通过重组DNA技术或通过酶或化学切割完整抗体产生。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)2;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv)。“单链Fv”也缩写为“sFv”或“scFv”,是包含连接成单个多肽链的VH和VL抗体结构域的抗体片段。一种或多种所公开的抗CLDN18结合CDR可以共价或非共价方式纳入重组分子中,以使其成为嵌合抗体、双抗体、三抗体、四抗体和多肽形式的抗原结合蛋白,所述多肽含有足以赋予与多肽的CLDN18特异性结合的免疫球蛋白的至少一部分。

[0368] 因此,在一个实施方案中,结合剂包含至少一个本文所述的CDR。如本文所述,结合剂可以包含至少两个、三个、四个、五个或六个CDR。结合剂还可以包含本文所述抗体的至少一个可变区结构域。可变区结构域可以是任何大小或氨基酸组成,并且通常将包含至少一个负责结合人CLDN18.2的CDR序列,例如本文具体描述的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和/或轻链CDR,并且其与一个或多个框架序列相邻或在框架内。

[0369] 一般而言,可变(V)区结构域可以是免疫球蛋白重链(VH)和/或轻链(VL)可变结构域的任何合适排列。因此,例如,V区结构域可以是单体的,并且可以是VH或VL结构域,其能够独立地结合人CLDN18.2,如下所述。或者,V区结构域可以是二聚体的,并含有VH-VH、VH-VL或VL-VL二聚体。V区二聚体包含至少一个VH和至少一个VL链,其可以非共价结合(以下称为FV)。如果需要,链可以直接共价偶联,例如通过两个可变结构域之间的二硫键,或通过接头,例如肽接头,形成单链Fv(scFV)。

[0370] 本领域技术人员将认识到,人IgG免疫球蛋白分子(抗体)由四条多肽链组成,由两条相同的50kDa γ 重(H)链和两条相同的25kDa κ 或 λ 轻(L)链组成,其通过链间二硫键连接在一起。每条重链由一个N端可变结构域(VH)和一个包含三个恒定结构域(CH1、CH2、CH3)的Fc区组成,CH1和CH2之间还有一个额外的“铰链区”。每条轻链由一个N端可变结构域(VL)和一个单一恒定结构域(CL)组成。两种类型的轻链,kappa(κ)和lambda(λ),最初也是在血清学上定义的,随后由蛋白质和基因序列定义。每个H2L2模块表达两条 κ 或两条 λ 轻链以形成H2 κ 2或H2 λ 2异二聚体。

[0371] IgG重链分子的Fc区还含有一个新生Fc受体(FcRn)结合表位,其位于Fc CH2-CH3结构域之间的连接处,所述新生Fc受体负责胎盘转运和IgG半衰期。一般而言,抗体的可变区(VH和VL结构域)参与靶上表位的识别,而Fc片段的功能是赋予抗体生物学特性。更具体地说,Fc区允许抗体被表达Fc γ 受体的免疫效应子(包括单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和自然杀伤细胞或NK细胞)识别,以激活补体系统,并与FcRn(新生Fc受体)结合。

[0372] 人IgG包含四个高度保守的亚类:IgG1、IgG2、IgG3和IgG4,它们的氨基酸序列同源性超过90%,具有影响其与辅助分子和受体结合的亚型特异性差异。IgG亚类在其恒定区序列上彼此不同,特别是在参与结合IgG-Fc受体(Fc γ 受体)和补体成分C1q的铰链和上部CH2结构域上。因此,不同的IgG亚类在激活免疫效应细胞和激活补体级联方面具有不同的效应子功能。Fc γ R介导的效应细胞应答的类型包括但不限于抗体依赖性细胞的细胞毒性

(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、细胞因子的释放和用于呈递的抗原摄取。

[0373] 除了同种型变异外,在IgG亚类中也发现了等位基因变异。这些在个体和种族之间可能存在差异的免疫球蛋白的多态性表位最初是根据血清学研究发现的,因为在一些个体的IgG上发现了免疫原性决定簇,而其他个体没有。同种异型(allotype)以共显性孟德尔方式遗传,在非洲、白人和东方人群中发现了各种组合。

[0374] 治疗性抗体最常用的IgG同种型亚类之一是IgG1,它有四种特征明确的同种异型。据报道,使用包含替代性同种异型的IgG1序列可改变(增加或降低)对FcRn受体的结合亲和力,和/或增加经修饰的抗体和FcRn形成的复合体的稳定性,从而影响治疗性抗体的药代动力学(US2018/0362624和J. Immunol. 196(2):607(2016), Ternant, D et al)。目前,四种主要同种异型的IgG1 mAb治疗药物已获得许可并上市。注意,本领域普通技术人员可以容易地确定用于本发明的VH区的合适的IgG1 CH序列。

[0375] 在一个方面,本文提供的抗CLDN18.2抗体包含与野生型人IgG1重链恒定区(CH)和野生型人 κ 轻链(CL)区结合的可变重链和可变轻链序列的特定对。例如,而非出于限制的目的,本发明提供了抗CLDN18.2抗体,所述抗体包含本发明的重链可变区(VH),其与选自SEQ ID NO:331-334中列出的序列的野生型人IgG1恒定重链(CH)免疫球蛋白序列结合,以及野生型人免疫球蛋白轻链,其具有与免疫球蛋白轻链恒定区(CL)结合的本发明的轻链可变区(VL)。在一些方面,CL区包含人 κ 轻链区,所述人 κ 轻链区包含SEQ ID NO:335中列出的序列。图11A和11B提供了适于与本发明的VH和VL序列组合使用的人IgG1 CH结构域(图11A)和人 κ 链结构域(图11B)的序列信息。

[0376] 在另一个方面,本文提供的抗CLDN18.2抗体包含含有修饰的CH的人IgG1 CH区,所述修饰的CH包含引入序列中的点突变以增强所需效应子功能(例如ADCC或ADCP活性)或延长抗体的半衰期或稳定性。在一个方面,本发明提供了抗CLDN18.2抗体,以旨在使其由于增强的ADCC、ADCP和/或CDC活性而作为癌症免疫疗法“适合于目的(fit-for-purpose)”的方式对其进行工程化或制造。更具体地,本发明的一个方面的特征在于以低IgG-Fc核心岩藻糖或无IgG-Fc核心岩藻糖为特征的抗CLDN18.2抗体。非岩藻糖基化抗CLDN18.2治疗性抗体的潜在优势包括能够在较低剂量下达到治疗效果、诱导针对表达低水平CLDN18.2的肿瘤细胞的高细胞毒性以及在表达CD16a低亲和力Fc γ 受体的NK细胞中触发高效应子功能。

[0377] 在一个方面,并且不是出于限制的目的,本发明的特征在于以低IgG核心岩藻糖或无IgG核心岩藻糖(非岩藻糖基化的或未岩藻糖基化的(non-or afucosylated))抗体为特征的抗CLDN18.2抗体。本领域技术人员将容易理解,本发明的这一方面可以是嵌合的或人源化的抗CLDN18.2抗体,其包含选自图1中的抗体序列对(VH和VL)或VH和VL CDR组的可变区(即VH和VL)区域。或者,以低IgG核心岩藻糖或无IgG核心岩藻糖为特征的抗CLDN18.2抗体可以是包含选自图2中的抗体序列对(VH和VL)或VH和VL CDR组的可变区的全人序列。

[0378] 在一个方面,本发明抗体的特征在于非岩藻糖基化的抗CLDN18.2抗体或以低核心IgG岩藻糖水平为特征的抗CLDN18.2抗体,其包含分别选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:201和SEQ ID NO:202以及SEQ ID NO:203和SEQ ID NO:204的一对VH和VL序列。在任何特定抗体中,抗CLDN18.2特异性可变区可以是全长IgG的形式,其包含选自SEQ ID NO:331-334的人IgG1恒定重链免疫球蛋白序列,和包含SEQ ID NO:335中所述序列的人Ig κ 轻链恒定区。

[0379] 在一个替代的方面,本发明的特征在于在Fc区的靶向位点包含点突变的CLDN18.2抗体,相对于包含野生型人IgG1 CH序列的相同抗体(例如,相同的可变VH和VL区或6个CDR序列组)的活性,增强了ADCC和/或ADCP和/或CDC活性。本领域技术人员将容易理解,本发明的这一方面可以是嵌合的或人源化的抗CLDN18.2抗体,其包含选自图1中的抗体序列对(VH和VL)或VH和VL CDR组的可变区(即VH和VL)区域。或者,包含点突变的Fc工程化的抗CLDN18.2抗体可以是包含选自图2中的抗体序列对(VH和VL)或VH和VL CDR组的可变区的全人序列。

[0380] 在一个方面,本发明提供了Fc工程化的抗CLDN18.2特异性抗体,其包含分别选自SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:201和SEQ ID NO:202以及SEQ ID NO:203和SEQ ID NO:204的一对VH和VL序列。在任何特定抗体中,抗CLDN18.2特异性可变区可以是全长IgG的形式,其包含选自SEQ ID NO:331-334的人IgG1恒定重链免疫球蛋白序列,和包含SEQ ID NO:335中所述序列的人Ig κ 轻链恒定区。

[0381] 例如,但并非出于限制的目的,本发明提供了一种Fc工程化的全人IgG1抗CLDN18.2抗体,其包含与工程化的CH区组合的SEQ ID NO:201中提供的VH序列,该CH区包括设计用于增强所需生物活性的CH1和/或CH2和/或CH3区中的点突变;和与人 κ 轻链免疫球蛋白序列(例如SEQ ID NO:335中列出的序列)组合的SEQ ID NO:202中提供的VL序列。在一个方面,并且不是出于限制的目的,本发明的特征在于在本文中称为mAb NBL-014的抗CLDN18.2抗体,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:336的重组重链和包含SEQ ID NO:337中列出的序列的轻链(见图12)。在一个替代的实施方案中,本发明提供了抗CLDN18.2抗体,其包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:338的重组重链和包含SEQ ID NO:337中列出的序列的轻链,本文称其为NBL-014(见图12)。

[0382] 在一个替代的方面,本发明提供了一种Fc工程化的全人IgG1抗CLDN18.2抗体,其包含与工程化的CH区组合的SEQ ID NO:203中提供的VH序列,所述工程化的CH区包含设计用于增强所需生物活性的CH1和/或CH2和/或CH3区中的点突变;和与人 κ 轻链免疫球蛋白序列(例如SEQ ID NO:335中列出的序列)结合的SEQ ID NO:204中提供的VL序列。

[0383] 在一个替代的方面,本发明提供了Fc修饰的、糖工程化的或蛋白质工程化的(例如通过在CH Fc区引入点突变)抗CLDN18.2特异性抗体,其包含VH序列,所述VH序列包含选自图1和图2中提供的VH和VL CDR组的CDR1、CDR2和CDR3区。更具体地,本发明的特征在于包含VH结构域的工程化的抗CLDN18.2抗体,所述VH结构域包含一组选自SEQ ID NO:47-49、SEQ ID NO:53-55、SEQ ID NO:269-271和SEQ ID NO:275-277的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述VH结构域与工程化的CH区组合,所述工程化的CH区包含设计用于增强所需生物活性的CH1和/或CH2和/或CH3区中的点突变,所述VH结构域与VL序列配对,所述VL序列包含一组分别选自SEQ ID NO:50-52、SEQ ID NO:56-58、SEQ ID NO:272-274和SEQ ID NO:278-280的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述VL序列与人 κ 轻链免疫球蛋白序列组合。

[0384] 本公开的抗体的治疗价值可以通过与细胞毒性药物或试剂缀合而增强,所述细胞毒性药物或试剂改善其有效性和效价。在一些实施方案中,抗体是抗体药物缀合物(ADC),其包含与细胞毒性效应剂如放射性同位素、药物或细胞毒素偶联的CLDN18.2特异性抗体。内吞作用的内化作用表明抗体适合于抗体药物偶联物(ADC)的开发。具有这些特性的抗CLDN18.2抗体也可用于但不限于治疗CLDN18.2相关疾病或病症的双特异性、嵌合抗原受体

T细胞或NK细胞、细胞疗法和组合疗法。

[0385] 本公开的抗CLDN18.2抗体还可用于开发基于抗体的免疫疗法,其依赖于CLDN18.2特异性结合以将患者效应细胞(例如,T细胞或NK细胞)引导至肿瘤,包括双特异性T细胞接合抗体,或重定向NK细胞的双特异性分子,或细胞疗法,例如CAR-T疗法。

[0386] 产生抗体的方法

[0387] 许多合适的方法可用于抗体产生,并且是本领域技术人员已知的。例如,可以用表达claudin 18.2、可溶性重组claudin 18.2蛋白、或与其载体蛋白缀合的片段或肽的细胞来免疫受体。本领域技术人员已知的任何合适的方法可用于引发具有所需生物学特性的抗体以抑制claudin 18.2。此类方法可包括免疫方法,其包括使用佐剂、其他免疫刺激剂、重复加强免疫以及使用一种或多种免疫途径。

[0388] 任何合适的claudin 18.2来源都可用作产生本文公开的组合物和方法的对claudin 18.2具有特异性的非人抗体或人抗体的免疫原。此类形式包括但不限于通过本领域已知的重组、合成、化学或酶降解方法产生的表达claudin 18.2的细胞(内源性细胞或用claudin 18.2基因转染的内源性细胞细胞)全蛋白、肽和表位。

[0389] 不同形式的抗原可用于产生足以产生生物活性抗体的抗体。因此,引发抗原可以是单个表位、多个表位、或整个蛋白单独或与一种或多种免疫原性增强剂组合。在一些情况下,引发抗原是分离的全长蛋白、细胞表面蛋白(例如用至少一部分抗原转染的细胞免疫)或可溶性蛋白(例如仅用蛋白的胞外结构域部分免疫)。

[0390] 在一些实施方案中,在遗传修饰的细胞中产生抗原。编码抗原的DNA可以是基因组的或非基因组的(例如cDNA),并且可以编码胞外结构域的至少一部分。如本文所用,术语“部分”指适于构成目的抗原的免疫原性表位的最少数量的氨基酸或核酸。可以使用适于转化目的细胞的任何遗传载体,包括但不限于腺病毒载体、质粒和非病毒载体,例如阳离子脂质。

[0391] 需要从各种哺乳动物宿主如小鼠、啮齿动物、灵长类动物、人等制备单克隆抗体(mab)。制备此类单克隆抗体的技术描述可在例如Sties et al.(eds.)BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY(4th ed.)Lance Medical Publication,Los Altos,CA和其中引用的参考文献;Harlow and Lane(1988)ANTIBODIES:A LABORATORY MANUAL CSH Press;Goding(1986)MONOCLONAL ANTIBODIES:PRINCIPLES AND PRACTICE(2D ed)Academic Press,New York,NY中发现。通常,来自用所需抗原免疫的动物的脾细胞是永生化的,通常通过与骨髓瘤细胞融合。参见Kohler and Milstein(196)Eur.J.Immunol.6:511-519。永生化的替代方法包括用EB病毒、癌基因或逆转录病毒转化,或本领域已知的其他方法。参见例如Doyle et al.(eds.1994和定期补充)CELL AND TISSUE CULTURE:LABORATORY PROCEDURES,John Wiley and Sons,New York,NY。筛选由单个永生化细胞产生的克隆以产生对抗原具有所需特异性和亲和力的抗体,且可通过各种技术(包括注射到脊椎动物宿主的腹膜腔中)提高由此类细胞产生的单克隆抗体的产量。或者,可以通过从人B细胞筛选DNA文库来分离编码单克隆抗体或其抗原结合片段的DNA序列,根据例如Huse et al.(1989)Science 246:1275-1281概述的一般方案。因此,单克隆抗体可以通过本领域技术人员熟悉的多种技术获得。

[0392] 其他合适的技术包括选择噬菌体、酵母、病毒或相似载体中的抗体文库。参见例如

上述Huse等人;和Ward et al. (1989)Nature 341:544-546。本发明的多肽和抗体可以在修饰或不修饰的情况下使用,包括嵌合或人源化抗体。通常,多肽和抗体通过共价或非共价连接提供可检测信号的物质来标记。已知有多种标记和缀合技术,在科学和专利文献中均有广泛报道。合适的标记物包括放射性核素、酶、底物、辅因子、抑制剂、荧光部分、化学发光部分、磁性颗粒等。教导使用此类标记物的专利包括美国专利号3,817,837;3,850,752;3,939,345;4,277,437;4,275,149和4,366,241。此外,可以产生重组免疫球蛋白,参见Cabilly美国专利号4,816,567;和Queen et al. (1989)Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10023;或在转基因小鼠中制备,参见NiIs Lonberg et al. (1994)、Nature 368:856-859;和Mendez et al. (1997)Nature Genetics 15:146-156;TRANSGENIC ANIMALS AND METHODS OF USE (W02012US62118A)、Medarex、Trianni、Abgenix、Ablexis、OminiAb、Harbour和其他技术。

[0393] 在一些实施方案中,所产生的抗体结合抗原(例如CLDN18)的能力可使用标准结合试验来评估,例如ELISA、蛋白质印迹、免疫荧光和流式细胞分析。在一些方面,还可评估所产生的抗体介导对表达CLDN18的靶细胞(例如肿瘤细胞)的杀伤的能力(例如,抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性吞噬作用(ADCP)和/或细胞增殖的抑制)。

[0394] 由细胞制备的抗体组合物可以使用例如羟基磷灰石色谱、凝胶电泳、透析和亲和色谱纯化,其中亲和色谱是典型的纯化技术。蛋白质A作为亲和配体的适用性取决于抗体中存在的任何免疫球蛋白Fc结构域的种类和同种型。蛋白质A可用于纯化基于人 γ 1、 γ 2或 γ 4重链的抗体(参见,例如Lindmark et al.,1983J.Immunol.Meth.62:1-13)。建议将蛋白质G用于所有小鼠同种型和人 γ 3(参见,例如Guss et al.,1986EMBO J.5:1567-1575)。与亲和配体连接的基质通常是琼脂糖,但也可使用其他基质。机械稳定的基质,如可控孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯,可实现比琼脂糖更快的流速和更短的处理时间。当抗体包含CH3结构域时,Bakerbond ABXTM树脂(J.T.Baker、Phillipsburg、N.J.)可用于纯化。根据要回收的抗体,也可使用其他蛋白质纯化技术,如离子交换柱分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱、肝素SEPHAROSETM色谱、阴离子或阳离子交换树脂(如聚天冬氨酸柱)色谱、色谱聚焦、SDS-PAGE和硫酸铵沉淀。

[0395] 在任何初步纯化步骤之后,可使用pH在约2.5-4.5之间的洗脱缓冲液对包含目的抗体和污染物的混合物进行低pH疏水相互作用色谱,通常在低盐浓度(例如约0-0.25M盐)下进行。

[0396] 还包括在本文定义的低、中和高严格条件下与由编码本公开的抗体或抗体片段的分离的多核苷酸序列表示的核苷酸序列的全部或一部分(例如,编码可变区的部分)杂交的核酸。杂交核酸的杂交部分的长度通常为至少15(例如20、25、30或50)个核苷酸。杂交核酸的杂交部分与编码抗CLDN18多肽(例如重链或轻链可变区)的核酸的一部分或全部序列或其互补序列至少80%,例如至少90%,至少95%,或至少98%相同。本文所述类型的杂交核酸可用作例如克隆探针、引物(例如PCR引物)或诊断探针。

[0397] 多核苷酸、载体和宿主细胞

[0398] 其他实施方案包括包含编码抗CLDN18.2抗体或其抗体片段的序列的分离的多核苷酸,包含多核苷酸的载体和宿主细胞,以及用于产生抗体的重组技术。分离的多核苷酸可

编码任何所需形式的抗CLDN18.2抗体,包括例如全长单克隆抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段、双抗体、线性抗体、单链抗体分子和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0399] 一些实施方案包括分离的多核苷酸,其包含编码抗体或抗体片段的重链可变区的序列,所述重链可变区具有SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、185、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、215、217或219的氨基酸序列。一些实施方案包括分离的多核苷酸,其包含编码抗体或抗体片段的轻链可变区的序列,所述轻链可变区具有SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、186、188、190、192、194、196、198、200、202、204、206、208、210、212、216、218或220中任一个的氨基酸序列。

[0400] 在一个实施方案中,分离的多核苷酸序列编码具有轻链和重链可变区的抗体或抗体片段,所述轻链和重链可变区包含以下氨基酸序列:

- [0401] (a) 包含SEQ ID NO:1的可变重链序列和包含SEQ ID NO:2的可变轻链序列;
- [0402] (b) 包含SEQ ID NO:3的可变重链序列和包含SEQ ID NO:4的可变轻链序列;
- [0403] (c) 包含SEQ ID NO:5的可变重链序列和包含SEQ ID NO:6的可变轻链序列;
- [0404] (d) 包含SEQ ID NO:7的可变重链序列和包含SEQ ID NO:8的可变轻链序列;
- [0405] (e) 包含SEQ ID NO:9的可变重链序列和包含SEQ ID NO:10的可变轻链序列;
- [0406] (f) 包含SEQ ID NO:11的可变重链序列和包含SEQ ID NO:12的可变轻链序列;
- [0407] (g) 包含SEQ ID NO:13的可变重链序列和包含SEQ ID NO:14的可变轻链序列;
- [0408] (h) 包含SEQ ID NO:15的可变重链序列和包含SEQ ID NO:16的可变轻链序列;
- [0409] (i) 包含SEQ ID NO:17的可变重链序列和包含SEQ ID NO:18的可变轻链序列;
- [0410] (j) 包含SEQ ID NO:19的可变重链序列和包含SEQ ID NO:20的可变轻链序列;
- [0411] (k) 包含SEQ ID NO:21的可变重链序列和包含SEQ ID NO:22的可变轻链序列;
- [0412] (l) 包含SEQ ID NO:23的可变重链序列和包含SEQ ID NO:24的可变轻链序列;
- [0413] (m) 包含SEQ ID NO:25的可变重链序列和包含SEQ ID NO:26的可变轻链序列;
- [0414] (n) 包含SEQ ID NO:27的可变重链序列和包含SEQ ID NO:28的可变轻链序列;
- [0415] (o) 包含SEQ ID NO:29的可变重链序列和包含SEQ ID NO:30的可变轻链序列;
- [0416] (p) 包含SEQ ID NO:31的可变重链序列和包含SEQ ID NO:32的可变轻链序列;
- [0417] (q) 包含SEQ ID NO:33的可变重链序列和包含SEQ ID NO:34的可变轻链序列;
- [0418] (r) 包含SEQ ID NO:35的可变重链序列和包含SEQ ID NO:36的可变轻链序列;
- [0419] (s) 包含SEQ ID NO:37的可变重链序列和包含SEQ ID NO:38的可变轻链序列;
- [0420] (t) 包含SEQ ID NO:39的可变重链序列和包含SEQ ID NO:40的可变轻链序列;
- [0421] (u) 包含SEQ ID NO:41的可变重链序列和包含SEQ ID NO:42的可变轻链序列;
- [0422] (v) 包含SEQ ID NO:43的可变重链序列和包含SEQ ID NO:44的可变轻链序列;或
- [0423] (w) 包含SEQ ID NO:45的可变重链序列和包含SEQ ID NO:46的可变轻链序列。

[0424] 在另一个实施方案中,分离的多核苷酸序列编码具有轻链和重链可变区的抗体或抗体片段,所述轻链和重链可变区包含以下氨基酸序列:

- [0425] (aa) 包含SEQ ID NO:185的可变重链序列和包含SEQ ID NO:186的可变轻链序列;
- [0426] (bb) 包含SEQ ID NO:187的可变重链序列和包含SEQ ID NO:188的可变轻链序列;
- [0427] (cc) 包含SEQ ID NO:189的可变重链序列和包含SEQ ID NO:190的可变轻链序列;

[0428] (dd) 包含SEQ ID NO:191的可变重链序列和包含SEQ ID NO:192的可变轻链序列;
[0429] (ee) 包含SEQ ID NO:193的可变重链序列和包含SEQ ID NO:194的可变轻链序列;
[0430] (ff) 包含SEQ ID NO:195的可变重链序列和包含SEQ ID NO:196的可变轻链序列;
[0431] (gg) 包含SEQ ID NO:197的可变重链序列和包含SEQ ID NO:198的可变轻链序列;
[0432] (hh) 包含SEQ ID NO:199的可变重链序列和包含SEQ ID NO:200的可变轻链序列;
[0433] (ii) 包含SEQ ID NO:201的可变重链序列和包含SEQ ID NO:202的可变轻链序列;
[0434] (jj) 包含SEQ ID NO:203的可变重链序列和包含SEQ ID NO:204的可变轻链序列;
[0435] (kk) 包含SEQ ID NO:205的可变重链序列和包含SEQ ID NO:206的可变轻链序列;
[0436] (ll) 包含SEQ ID NO:207的可变重链序列和包含SEQ ID NO:208的可变轻链序列;
[0437] (mm) 包含SEQ ID NO:209的可变重链序列和包含SEQ ID NO:210的可变轻链序列;
[0438] (nn) 包含SEQ ID NO:211的可变重链序列和包含SEQ ID NO:212的可变轻链序列;
[0439] (oo) 包含SEQ ID NO:215的可变重链序列和包含SEQ ID NO:216的可变轻链序列;
[0440] (pp) 包含SEQ ID NO:217的可变重链序列和包含SEQ ID NO:218的可变轻链序列;
或

[0441] (qq) 包含SEQ ID NO:219的可变重链序列和包含SEQ ID NO:220的可变轻链序列。

[0442] 在另一个实施方案中,分离的多核苷酸序列编码具有轻链和重链可变区的抗体或抗体片段,所述轻链和重链可变区包含以下氨基酸序列:

[0443] (aa) 与SEQ ID NO:185 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:186 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0444] (bb) 与SEQ ID NO:187 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:188 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0445] (cc) 与SEQ ID NO:189 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:190 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0446] (dd) 与SEQ ID NO:191 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:192 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0447] (ee) 与SEQ ID NO:193 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:194 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0448] (ff) 与SEQ ID NO:195 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:196 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0449] (gg) 与SEQ ID NO:197 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:198 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0450] (hh) 与SEQ ID NO:199 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:200 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0451] (ii) 与SEQ ID NO:201 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:202 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0452] (jj) 与SEQ ID NO:203 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:204 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

[0453] (kk) 与SEQ ID NO:205 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:206 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;

- [0454] (11) 与SEQ ID NO:207 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:208 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0455] (mm) 与SEQ ID NO:209 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:210 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0456] (nn) 与SEQ ID NO:211 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:212 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0457] (oo) 与SEQ ID NO:215 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:216 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0458] (pp) 与SEQ ID NO:217 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:218 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;或
- [0459] (qq) 与SEQ ID NO:219 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:220 90%、95%或99%相同的可变轻链序列。
- [0460] 在一个替代的实施方案中,分离的多核苷酸序列编码具有轻链和重链可变区的抗体或抗体片段,所述轻链和重链可变区包含以下氨基酸序列:
- [0461] (a) 与SEQ ID NO:1 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:2 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0462] (b) 与SEQ ID NO:3 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:4 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0463] (c) 与SEQ ID NO:5 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:6 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0464] (d) 与SEQ ID NO:7 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:8 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0465] (e) 与SEQ ID NO:9 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:10 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0466] (f) 与SEQ ID NO:11 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:12 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0467] (g) 与SEQ ID NO:13 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:14 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0468] (h) 与SEQ ID NO:15 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:16 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0469] (i) 与SEQ ID NO:17 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:18 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0470] (j) 与SEQ ID NO:19 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:20 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0471] (k) 与SEQ ID NO:21 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:22 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0472] (l) 与SEQ ID NO:23 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:24 90%、95%或99%相同的可变轻链序列;
- [0473] (m) 与SEQ ID NO:25 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:26

90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0474] (n) 与SEQ ID NO:27 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:28 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0475] (o) 与SEQ ID NO:29 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:30 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0476] (p) 与SEQ ID NO:31 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:32 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0477] (q) 与SEQ ID NO:33 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:34 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0478] (r) 与SEQ ID NO:35 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:36 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0479] (s) 与SEQ ID NO:37 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:38 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0480] (t) 与SEQ ID NO:39 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:40 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0481] (u) 与SEQ ID NO:41 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:42 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；

[0482] (v) 与SEQ ID NO:43 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:44 90%、95%或99%相同的可变轻链序列；或

[0483] (w) 与SEQ ID NO:45 90%、95%或99%相同的可变重链序列和与SEQ ID NO:46 90%、95%或99%相同的可变轻链序列。

[0484] 包含编码抗CLDN18.2抗体或其抗体片段的序列的多核苷酸可以与本领域已知的一个或多个调节或控制序列融合，并且可以包含在本领域已知的合适的表达载体或宿主细胞中。编码重链或轻链可变结构域的多核苷酸分子中的每一个可以独立地与编码恒定结构域如人恒定结构域的多核苷酸序列融合，从而能够产生完整的抗体。或者，可将多核苷酸或其部分融合在一起，从而提供生产单链抗体的模板。

[0485] 为了重组生产，将编码抗体的多核苷酸插入可复制的载体中以进行克隆（DNA的扩增）或表达。可获得许多用于表达重组抗体的合适载体。载体组分通常包括但不限于以下的一种或多种：信号序列、复制起点、一种或多种标记基因、增强子元件、启动子和转录终止序列。

[0486] 抗CLDN18.2抗体或其抗体片段也可以作为融合多肽产生，其中抗体或片段与异源多肽（如信号序列或在成熟蛋白或多肽的氨基端具有特异性切割位点的其他多肽）融合。所选择的异源信号序列通常是被宿主细胞识别和处理（即，被信号肽酶切割）的序列。对于不识别和处理抗CLDN18.2抗体信号序列的原核宿主细胞，信号序列可被原核信号序列替换。信号序列可以是例如碱性磷酸酶、青霉素酶、脂蛋白、热稳定肠毒素II前导序列等。对于酵母分泌，天然信号序列可以被例如从酵母转化酶 α -因子（包括酵母属（*Saccharomyces*）和克鲁维酵母属（*Kluyveromyces*） α -因子前导序列）、酸性磷酸酶、白色念珠菌（*C.albicans*）葡糖淀粉酶获得的前导序列或W090/13646中描述的信号替换。在哺乳动物细胞中，可以使用哺乳动物信号序列以及病毒分泌前导序列，例如单纯疱疹gD信号。这种前体区域的DNA在阅

读框中与编码抗CLDN18.2抗体的DNA连接。

[0487] 表达和克隆载体含有使载体能够在一种或多种选定的宿主细胞中复制的核酸序列。通常,在克隆载体中,该序列是使载体能够独立于宿主染色体DNA复制的序列,包括复制起点或自主复制序列。多种细菌、酵母和病毒的此类序列是众所周知的。质粒pBR322的复制起点适用于大多数革兰氏阴性菌,2- μ 质粒起点适用于酵母,各种病毒起点(SV40、多瘤病毒、腺病毒、VSV和BPV)可用于在哺乳动物细胞中克隆载体。一般而言,哺乳动物表达载体不需要复制起点组件(通常可以使用SV40起点,只是因为它含有早期启动子)。

[0488] 表达和克隆载体可含有编码选择性标记物的基因,以促进表达的识别。典型的选择性标记物基因编码赋予对抗生素或其他毒素(例如氨苄青霉素、新霉素、甲氨蝶呤或四环素)抗性的蛋白质,或者是补体营养缺陷型的蛋白质,或者在其他替代方案中提供复合培养基中不存在的特定营养物的蛋白质,例如编码杆菌(Bacilli)的D-丙氨酸消旋酶的基因。

[0489] 基于抗体的免疫治疗

[0490] 使用肿瘤抗原靶向抗体的基于抗体的免疫疗法的目标是消除癌细胞而不损害正常组织。因此,基于抗体的免疫治疗在肿瘤学中的疗效和安全性在很大程度上取决于预期的作用机制、免疫系统的相关效应子功能和肿瘤相关靶抗原的性质。最佳靶抗原应是可及的并在癌细胞表面均匀、专一地表达。如果预期的作用机制是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体介导的细胞毒性(CDC),那么为了使抗体Fc区与补体系统组分或免疫效应细胞的相互作用最大化,抗原-mAb复合体不应被迅速内化。

[0491] 单克隆抗体的一个关键特征是它们的高特异性,以及它们直接降低靶肿瘤细胞的增殖和/或诱导其凋亡的能力,或标记肿瘤细胞以进行免疫效应子介导的细胞杀伤(补体依赖性细胞毒性(CDC),抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC))的能力(Kubota,T.et al.(2009) Cancer Sci.100(9),1566-1572)。与细胞毒性药物缀合可以扩大单克隆抗体的用途,提高其效力和有效性(Goldmacher,V.S.et al.(2011) Ther.Deliv.2(3),397-416;Sievers,E.L.(2013) Annu.Rev.Med.64,15-29)。

[0492] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)描述了效应细胞的细胞杀伤能力,这优选需要靶细胞被抗体标记。效应细胞可包括B细胞、T细胞、杀伤细胞、NK细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、多形核细胞、粒细胞、肥大细胞和/或嗜碱性粒细胞;更具体地,效应细胞是T细胞或NK细胞。在某些方面,当抗体与肿瘤细胞上的抗原结合,并且抗体Fc结构域与免疫效应细胞表面的Fc受体(FcR)结合时,就会发生ADCC。已鉴定出几个Fc受体家族,特定细胞群特征性地表达确定的Fc受体。ADCC可被视为一种直接诱导可变程度的即时肿瘤破坏(其导致抗原呈递和诱导肿瘤定向T细胞应答)的机制。优选地,ADCC的体内诱导将导致肿瘤定向T细胞应答和宿主衍生的抗体应答。

[0493] 更具体地说,在髓系和淋巴系的白细胞上表达六种结构不同的人Fc γ 受体类型(Fc γ RI或CD64、Fc γ RIIa/CD32a、Fc γ RIIb/CD32b、Fc γ RIIc/CD32c、Fc γ RIIIa/CD16a和Fc γ RIIIb/CD16b)。Fc γ 受体分为两种类型:激活的受体(CD64、CD32a、CD32c、CD16a和CD16b),其通过胞质尾部或共受体分子上基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)导致免疫细胞激活;以及抑制性受体(CD32b),其通过基于免疫受体酪氨酸的抑制基序发出信号(ITIM)。

[0494] FCGR2A(H131R)和FCGR3A(V158F)中的单核苷酸多态性(SNP)与改善的结果相关,

所述改善的结果归因于对人IgG1和IgG2治疗性抗体的较高抗体结合亲和力,这导致ADCC活性增加(Vargas,F.A.et al,Cancer Cell 33:649-663(2018),Musolino,A.et al.,J.Clin.Oncol.26:1789-1796(2008),Zhang,W.et al,J.Clin.Oncol.25:3712-3718(2007),Nordstrom,J.L.et al,Breast Cancer Res.13:R123(2011))。激活的CD16A Fc γ R以两种变体或等位基因的形式存在,对IgG1的Fc结构域具有高(158V)或低(158F)亲和力。大多数(约85%)人群携带158F基因型,其为纯合型或与158V形成杂合型。因此,最常与更有益应答相关的Fc γ R基因型在少数人群中存在。这为工程化为治疗癌症而开发的治疗性抗体的Fc结构域提供了强有力的理论基础,以更好地与激活的Fc γ Rs的低结合等位基因相互作用而扩展,而不考虑Fc γ R基因型,目标是开发能够赋予更大百分比的患者益处的治疗。

[0495] 激活细胞毒性细胞的一个关键步骤是mAb与免疫效应细胞上的Fc γ RIIIa(CD16A)结合,这种相互作用的强度由抗体同种型、抗体Fc区的糖基化模式和Fc γ RIIIa多态性决定。许多出版物已经报道了证明Fc γ R介导的效应子功能在源自临床研究的基于抗体的癌症治疗中的作用的发现。研究结果表明临床应答(例如抗体功效)和激活的人Fc γ Rs的特定同种异体(alloform)之间的关联。据报道,携带158F等位基因的患者对某些治疗性抗体的临床反应减弱,这些治疗性抗体包括曲妥珠单抗(trastuzumab)、利妥昔单抗(rituximab)、西妥昔单抗(cetuximab)、英夫利昔单抗(infliximab)和伊匹利单抗(ipilimumab)以及利用ADCC作为主要作用机制的其他治疗性抗体。据报道,经工程化以具有改善的Fc γ R结合特征的抗体可产生更好的抗肿瘤应答,并赋予更大的临床益处。

[0496] 激活和抑制Fc γ R的发现导致了专注于设计治疗性抗体的转化研究努力,所述治疗性抗体基于具有以激活/抑制(A:I)比率为特征的Fc γ R结合活性而“适合目的”,所述激活/抑制(A:I)比率被设计为激活免疫效应细胞以执行特定功能。使用单克隆抗体(mAb)的癌症免疫疗法通过多种机制促进肿瘤细胞的清除,包括ADCC、ADCP和/或CDC活性。在实践中,几种经批准的mAb的治疗活性取决于Fc γ 区域与效应细胞上表达的低亲和力Fc γ 受体的结合。

[0497] 一些出版物报道了成功使用蛋白质工程策略来设计变体人IgG1 Fc结构域(CH区),其具有优化的Fc γ R结合特征和适合于优化细胞介导的效应子功能的激活/抑制(A:I)比率。特别是,努力集中于增加Fc结构域对低亲和力受体Fc γ RIIIa的亲和力。已鉴定出Fc结构域内的许多突变,这些突变直接或间接增强了Fc受体的结合,因此显著增强了细胞毒性(Lazar,G.A.PNAS 103:4005-4010(2006),Shields,R.L.et al,J.Biol.Chem.276:6591-6604(2001)Stewart,R.et al.,Protein Engineering Design and Selection 24:671-678(2011))。Genentech的研究人员鉴定了突变S239D/A330L/I332E,MedImmune鉴定了突变F243L(Stewart等人),Xencor鉴定了G236A(Richards,J.O.et al,Mol.Cancer Ther.7:2517-2575(2008))。

[0498] 包括Xencor、Applied Molecular Evolution、Medimmune、Genentech和Macrogenics在内的几家不同公司已经描述了抗体变体,其包含相对于野生型Fc区的至少一个氨基酸修饰,其中与包含野生型Fc区的可比分子相比,变体Fc区以更高的亲和力结合Fc γ RIIIA和/或Fc γ RIIA。Xencor开发了Xmab平台技术,并公布了包含S239D/I332E点突变和S239D/A330L/I332E的IgG1 Fc变体的结果,其作为具有期望A:I比率的优化Fc变体。Applied Molecular Evolution已鉴定出包含P247I和A339Q点突变的IgG变体。

Macrogenics描述了变体人IgG1 Fc区,包含V305I、F243L、R292P、Y300L和P396L(变体18)处的突变(Stavenhagen, J.B. et al, Cancer Res. 67: 8882-8990 (2007)) 或L235V、F243L、R292P、Y300L和P396L处的突变(Nordstrom, J.L. et al, Breast Cancer Res. 13: R123 (2011))。

[0499] Nordstrom等人报道,转移性乳腺癌对曲妥珠单抗(HERCEPTIN™)的响应与激活Fc γ 受体CD16A的高结合变体(158V)的表达相关。使用嵌合抗HER2单克隆抗体MGAH22(具有与曲妥珠单抗相似的特异性和亲和力),其包含经工程化以增强与人CD16A的两个等位基因的结合的人IgG1 Fc结构域,Nordstrom证明工程化的Fc结构域赋予针对所有测试的HER2阳性肿瘤细胞(包括对曲妥珠单抗的抗增殖活性有抗性或表达低HER2水平的细胞)增强的ADCC。从CD16A-158F(低结合等位基因)纯合型或杂合型供体中分离出的效应细胞改善最大。

[0500] 将纳入MGAH22的Fc变异纳入临床阶段抗体候选产品margetuximab中,其已被工程化以具有增加的结合激活Fc- γ 受体(CD16A)的能力和降低的结合免疫效应细胞上的Fc- γ 抑制性受体CD32B的能力。Macrogenics最近公布了首次随机3期研究的初步数据,该研究旨在检查Fc修饰的潜在益处以及Fc- γ 受体基因型对抗HER2抗体功效的作用。SOPHIA研究(NCT02492711)是一项随机、开放标签的3期临床试验,评估margetuximab联合化疗与曲妥珠单抗联合化疗相比在HER2阳性转移性乳腺癌患者中的疗效。该研究达到了无进展生存期(PFS)的第一个连续主要终点。用margetuximab和化疗治疗的患者的中位PFS为5.8个月,而用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者的中位PFS为4.9个月。进行主要PFS分析时,基于158个事件的总生存期(OS)数据不成熟。与用曲妥珠单抗和化疗治疗的患者相比,用margetuximab和化疗治疗的患者当时的中位OS延长了1.7个月。对于携带CD16A 158F等位基因的探索性患者亚群,与曲妥珠单抗组相比,margetuximab组的中位OS延长了6.8个月(Macrogenics新闻稿)。

[0501] 糖基工程化策略也已被用于开发具有根据癌症治疗进行调整的优化效应子功能的治疗性抗体。众所周知,Fc γ R与CH2结构域上的碳水化合物相互作用,并且这些聚糖的组成对效应子功能活性有显著影响。Fc区第297位高度保守的聚糖表明结合Fc γ 受体所需的Fc区的结构变化。该位点聚糖组成的细微差异会影响Fc结构,也可能通过直接接触改变与Fc γ R的相互作用。也许最好的实例是非岩藻糖基化抗体,其表现出与CD16A的结合增加,并且表现出ADCC活性显著增强(Niwa, R et al, Clin. Cancer Res. 10: 6248-6255 (2004), Ferrara, C. et al, J. Biol. Chem. 281: 5032-5036 (2006))。

[0502] 治疗性抗体的功效关键取决于适当的翻译后修饰。特别是,抗体Fc的糖基化对于Fc受体介导的活性至关重要。在抗体治疗的效应子功能中,ADCC已被临床确定为抗癌抗体的重要作用机制。本领域众所周知,IgG-Fc核心岩藻糖的缺乏会极大地增加与Fc γ RIIa(CD16a)的结合,并导致更高的ADCC效力(例如更低的EC50),这一发现已被成功用于提高治疗性抗体的功效。糖基工程化策略包括在提供低岩藻糖基化或不提供岩藻糖基化的条件下(例如,非岩藻糖基化mAb)产生抗体,以通过增加FcGRIIIa结合来增强ADCC。

[0503] 本领域技术人员将认识到,BioWa/Kyowa Hakko Kirin和GlycArt/Roche已各自开发了产生去糖基化抗体的专有细胞系。为实现这一结果,BioWa/Kyowa Kirin Hakko建立了 α -1,6-岩藻糖基转移酶(FUT8)酶敲除的中国仓鼠卵巢细胞系(POTELLIGENT®技术),而GlycArt/Roche选择在产生抗体的细胞中过表达异源 β -1,4-N-乙酰氨基葡萄糖基转

移酶III (GlycoMab™技术,美国专利号6,602,684)。

[0504] 具有改善的ADCC活性的糖基工程化抗体已获食品药品监督管理局 (FDA) 批准,目前已在美国上市,包括mogamulizumab (POTELIGE0™)、obinutuzumab (GAZYVA™) 和 benralizumab (FASENRA™)。Mogamulizumab是一种非岩藻糖基化的抗CCR4抗体,使用Biowa开发的POTELLIGENT™技术平台,在FUT8 (α-1,6-岩藻糖基转移酶) 基因突变的细胞系中产生。在哺乳动物中,N-聚糖上的大多数核心岩藻糖基化是通过α-1,6键形成的。FUT8是唯一催化岩藻糖残基从GDP-岩藻糖通过α-1,6键转移至三甘露糖基核心结构的最内层GlcNAc的α-1,6岩藻糖基转移酶。benralizumab是一种抗IL5受体抗体,其也是使用POTELLIGENT™技术平台制造的,据报道能够诱导抗体依赖性细胞介导的ADCC扩大>1000倍 (Pelaia, C et al, BioMed Research Int., Article ID 4839230 (2018))。

[0505] obinutuzumab是一种II型抗CD20mAb,其特征由于在生产细胞系中添加了B-1,4-N-乙酰葡萄糖氨基基转移酶 (GnIII) 基因,岩藻糖含量较低 (Glycart GLYCOMAB™ technology)。该修饰具有向N-聚糖结构中添加二等分N-乙酰葡萄糖胺 (GlcNAc) 的作用,其存在会干扰岩藻糖基化,从而产生高度富集的二等分非岩藻糖基化糖基化变体。用于制造 obinutuzumab 的糖基工程化策略赋予了依赖于增强的ADCC和ADCP的独特作用机制,降低了对其他两种抗CD20抗体 (利妥昔单抗和奥法木单抗 (ofatumumab)) 所使用的主要作用机制 (主要依赖于CDC) 的依赖 (Tobinai, K et al, Adv. Ther. 34 (2) : 324-356 (2017))。本领域技术人员还将认识到,通过使用糖基转移酶的诱饵底物 (decoy substrate), 例如2-脱氧-2-氟-1-岩藻糖 (2FF), 或岩藻糖基转移酶抑制剂, 例如2F-全乙酰-岩藻糖, 来减少在哺乳动物细胞中表达的抗体的聚糖中掺入岩藻糖, 可以产生具有低岩藻糖含量的抗体 (Dekkers, G, et al, Scientific Reports 6, article number 36964 (2016))。据报道,使用岩藻糖基转移酶抑制剂产生的抗体显示岩藻糖基化聚糖种类 (G0f、G1f和G2f) 的相对百分比显著降低,且在存在抑制剂的情况下岩藻糖基化百分比可从86%降至19% (Ho, D. et al. Fucosylation of a Therapeutic Antibody: Effects on Antibody-dependent Cell-mediated cytotoxicity (ADCC) Potency and Efficacy, Bioprocess International, April 12, 2016)。

[0506] 补体依赖性细胞毒性 (CDC) 是另一种可由抗体指导的细胞杀伤方法。IgM是补体激活最有效的同种型,但IgG1和IgG3也通过经典的补体激活途径非常有效地指导CDC。

[0507] 在一些方面,本文所述的抗体与治疗部分或治疗剂如细胞毒素、药物或放射性同位素组合使用或与之缀合。在某些方面,本文所述的抗体与化疗剂组合使用。在某些方面,抗体-药物缀合物 (ADC) 包含本文所述的与治疗部分或治疗剂缀合 (例如,共价连接) 的抗体。

[0508] 可与抗体缀合使用的治疗剂的实例包括抗代谢物 (例如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪)、烷化剂 (例如二氯甲基二乙胺、噻替哌苯丁酸氮芥 (thioepachlorambucil)、关法仑、卡莫司汀 (BSNU) 和洛莫司汀 (CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲佐菌素、丝裂霉素C和顺二氯二胺铂 (II) (DDP) 顺铂)、蒽环类药物 (例如柔红霉素 (daunorubicin) (以前称为柔红霉素 (daunomycin)) 和阿霉素)、抗生素 (例如更生霉素 (以前称为放线菌素)、博来霉素、光神霉素和蒽霉素 (AMC)) 和抗有丝分裂剂 (如长春新碱和长春碱)。在某些方面,治疗剂是细胞毒性剂或放射性毒性剂。在另一个方

面,治疗剂是适合用于光动力治疗的光敏剂,例如卟吩姆钠。在一些方面,治疗剂是免疫抑制剂。在一些方面,治疗剂是GM-CSF。在一些方面,治疗剂是阿霉素、顺铂、博来霉素、硫酸盐、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺或蓖麻毒素A。

[0509] 细胞毒素或细胞毒性剂的实例包括任何对细胞有害且特别是杀伤细胞的试剂,例如紫杉醇、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、吐根碱、丝裂霉素、依托泊苷、替诺泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、阿霉素、柔红霉素、二羟基蒽蒽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。

[0510] 在一些方面,本文所述的抗体可与放射性同位素如碘-131、钇-90或铟-111缀合,以产生用于治疗CLD18相关病症如癌症的细胞毒性放射性药物。

[0511] 用于使治疗部分与抗体缀合的技术是本领域技术人员熟知的,参见例如Arnon et al.,“Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy”,in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy,Reisfeld et al.(eds.),PP.243-56(Alan R.Liss,Inc.1985);Hellstrom et al.,“Antibodies For Drug Delivery”,in Controlled Drug Delivery(2nd Ed.),Robinson et al.(eds.),PP.623-53(Marcel Dekker,Inc.1987);Thorpe,“Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review”,in Monoclonal Antibodies'84:Biological And Clinical Applications,Pinchera et al.(eds.),PP.475-506(1985);“Analysis,Results,And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy”,in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy,Baldwin et al.(eds.),pp.303-16(Academic Press 1985)和Thorpe et al.,“The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates”,Immunol.Rev.,62:119-58(1982)。

[0512] 在一些实施方案中,ADC被设计为以靶依赖性方式杀伤癌细胞。该过程的第一步是抗体与其抗原的结合。在ADC结合时,整个抗原-ADC复合体被内化,细胞毒性有效载荷被释放到肿瘤细胞中,导致细胞死亡。影响ADC治疗指数的因素包括靶向抗体的肿瘤特异性、肿瘤靶抗原的表达水平、细胞毒性药物和接头(Panowski,S.et al.(2014)MAbs 6(1),34-45)。如果治疗性抗体的预期作用机制是下调肿瘤相关抗原,或者如果抗体是设计用于将毒素递送至癌细胞的ADC,那么内化是用于将毒性有效载荷递送至靶肿瘤细胞的抗体的期望特征。

[0513] 在一些方面,ADC包括对癌细胞发挥治疗作用的任何试剂和本文所述的抗CLDN18.2抗体或其衍生物。药物的缀合不会改变或显著改变结合特性,特别是抗体的特异性。在某些方面,药物是细胞毒性剂或细胞抑制剂(例如,对癌细胞有害和/或杀伤癌细胞的任何试剂)。此类细胞毒性剂类别的实例包括抗微管蛋白剂、DNA小凹槽结合剂(例如烯二炔和lexitropsins)、DNA复制抑制剂、烷化剂(例如铂络合物如顺铂、单(铂)、双(铂)和三核铂络合物和卡铂)、蒽环类药物、抗生素、抗叶酸剂、抗代谢物、化疗增敏剂、倍癌霉素(duocarmycin)、依托泊苷、氟化嘧啶、离子载体、亚硝基脲、铂醇、预形成化合物、嘌呤抗代谢物、嘌呤霉素、辐射敏化剂、类固醇、紫杉烷(例如紫杉醇和多西紫杉醇)、拓扑异构酶抑制剂、长春花生物碱等。美国公开号2018/0117174中描述了此类细胞毒性剂的其他实例。

[0514] 抗体-药物缀合物的产生可以通过本领域技术人员已知的任何技术完成。抗体-药物缀合物可根据常规技术通过将药物与抗体结合来制备。抗体和药物可以通过它们自己的接头基团直接相互结合,或者通过接头或其他物质间接相互结合。美国公开号2018/0117174中描述了可用于形成ADC的接头实例。

[0515] 用于免疫治疗的抗CLDN18.2抗体的一个实例是iMAb362,一种嵌合IgG1单克隆抗体,其对CLDN18.2的第一胞外结构域中的表位具有特异性。其鼠亲本抗体iMAb362和其他抗CLDN18特异性抗体在属于W02007/059997、W02014/075788和W02016/166122专利家族的专利和专利申请中公开。

[0516] 在临床前,iMAb362通过间接(补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞的细胞毒性)和直接(抗增殖和促凋亡作用)作用机制显示出抑制肿瘤生长和杀伤癌细胞。Astellas Pharma已发表的报告表明,包含抗有丝分裂药物单甲基瑞奥西汀E(具有缬氨酸-瓜氨酸接头)(iMAb-vcMMAE)的iMAb362抗体-药物缀合物(ADC)的临床前表征正在进行中(Kreuzberg,M et al,Annals of Oncology 28(5):v122-v141,abstract 377P,W02016/165762)。

[0517] IIb期FAST试验招募了晚期或复发性胃或胃食管连接部腺癌患者(NCT01630083)。入选资格要求患者具有CLDN18.2阳性肿瘤(即免疫组织化学显示 $\geq 40\%$ 的肿瘤细胞中有 $2^+/3^+$ 强度)。该试验评估了iMAb362联合化疗相对单独化疗在一线设置(first-line setting)中的作用。根据最终结果,化疗(EOX、表阿霉素、奥沙利铂和卡培他滨)中加入抗体iMAb362后,晚期胃、食管或胃食管连接部腺癌患者的中位总生存期增加了5个月(8.4vs 13.2个月, $P=.0001$)(Schuler,M et al.,Annals of Oncology,27(6):vi207-vi242,abstract 6140(2016))。联合治疗还显著提高了无进展生存期和应答率。报告表明,按CLDN18.2表达水平对结果进行分层时,在高表达者(在 $\geq 70\%$ 中 $\geq 2^+$ 强度)中观察到的结果最好,他们的中位总生存期为9.0个月vs 16.7个月, $P<.0005$)。结果证实,在一线化疗中加入抗CLDN18.2抗体可为晚期/复发性胃癌患者提供临床相关益处。

[0518] 组合物和治疗方法

[0519] 本公开还提供了组合物,包括例如包含抗CLDN18.2抗体或其抗体片段的药物组合物。此类组合物具有许多治疗疾病或病症(例如,涉及表达CLDN18.2的细胞的疾病或病症)的治疗用途。在一些方面,将本文所述的组合物例如在体内给予患者,以治疗或预防与CLDN18.2表达失调相关的疾病。优选的患者包括具有上皮细胞衍生的原发性或转移性癌症的人患者。

[0520] 抗体可单独给予或与可用于治疗免疫介导的炎性病症或自身免疫性疾病的其他组合物组合给予。在一些实施方案中,包含抗CLDN18.2抗体的组合物,包括例如药物组合物,还可以包含与抗CLDN18.2抗体或抗体片段缀合或非缀合的治疗剂。

[0521] 在一些方面,本发明提供了含有一种或多种本发明抗体的组合物,例如药物组合物。药物组合物可以按照常规技术与药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂一起配制,所述常规技术例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy,19th Edition,Gennaro,Ed.,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1995中公开的那些。在一些方面,将药物组合物给予受试者以治疗癌症。

[0522] 如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理学上相容的任何和所有溶剂、分散

介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地,载体适于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮给药(例如通过注射或输注)。根据给药途径,活性化合物,即抗体、双特异性和多特异性分子,可以包被在一种材料中,以保护化合物免受酸和其他可能使化合物失活的自然条件的作用。

[0523] 如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理学上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地,载体适于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮给药(例如通过注射或输注)。根据给药途径,活性化合物,即抗体、双特异性和多特异性分子,可以被包被在一种材料中,以保护化合物免受酸和其他可能使化合物失活的自然条件的作用。

[0524] 通常,注射给药的组合物是无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,药物还可包含增溶剂和局部麻醉剂,如利多卡因,以减轻注射部位的疼痛。通常,成分以单位剂型单独提供或混合在一起提供,例如,作为密封容器(例如指示活性剂数量的安瓿或小袋)中的干燥冻干粉或无水浓缩物。当药物是通过输注给药时,则可以使用装有无菌药物级水或盐水的输液瓶进行分配。当药物是通过注射给药时,则可提供一安瓿注射用无菌水或盐水,以便在给药前混合各成分。

[0525] 本发明的组合物可以通过本领域已知的多种方法给药。如本领域技术人员将理解的,给药途径和/或模式将根据所需结果而变化。活性化合物可与可保护化合物避免快速释放的载体(如控释制剂,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统)一起制备。可使用可生物降解、生物相容的聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。此类制剂的制备方法通常是本领域技术人员已知的。参见,例如Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

[0526] 药物组合物中活性成分的剂量水平可以变化,以获得有效实现特定受试者、组合物和给药方式的所需治疗响应而对受试者无毒性的活性成分的量。所选择的剂量水平将取决于各种药代动力学因素,包括所用本发明特定组合物的活性、给药途径、给药时间、所用特定化合物的排泄速率、治疗持续时间、与所用特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和既往病史,以及医学领域熟知的类似因素。

[0527] 本文所述的药物组合物可以有效量给药。“有效量”是指单独或与其他剂量一起实现所需反应或所需效果的量。在治疗特定疾病或特定病况的情况下,所需的反应优选涉及对疾病进程的抑制。这包括减缓疾病的进展,特别是中断或逆转疾病的进展。

[0528] 在一些方面,癌症的治疗代表了一个特别需要联合策略的领域,因为通常两种、三种、四种或甚至更多种癌症药物/治疗的联合作用产生比单一治疗方法的影响强得多的协同作用。本文提供的试剂和组合物(例如药物组合物)可单独使用或与常规治疗方案如手术、辐射、化疗和/或骨髓移植(自体、同系、同种异体或不相关)组合使用。试剂和组合物还可以与细胞因子、趋化因子、共刺激分子或融合蛋白、细菌治疗、激酶抑制剂、toll样受体、血管生成抑制剂、小分子靶向治疗药物、基于病毒的疫苗、多表位策略、过继性T细胞转移和基于肽的靶向疗法中的一种或多种组合使用。参见美国专利号10,093,736。因此,在本发明的另一个实施方案中,癌症治疗可以有效地与各种其他药物组合。

[0529] 在一些方面,将本文所述的试剂和组合物例如在体内给予患者,以治疗或预防多种病症,例如本文所述的那些病症。优选的患者包括具有可通过给予本文所述的试剂和组合物来纠正或改善的病症的人患者。这包括涉及以CLDN18.2表达失调为特征的细胞的病症。

[0530] 例如,在一个实施方案中,本文所述的试剂和组合物可用于治疗患有癌症疾病的患者,所述癌症疾病例如本文所述的以表达CLDN18.2的癌细胞的存在为特征的癌症疾病。在一些方面,癌症疾病是胃癌、食道癌、胰腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌、头颈癌、胆囊癌或其转移。

[0531] 在所提供的治疗方法的一个实施方案中,还给予需要治疗的受试者选自以下的治疗剂:抗肿瘤剂、化疗剂、生长抑制剂、细胞毒性剂和免疫检查点抑制剂。

[0532] 在所提供的治疗方法的一个实施方案中,将包含本发明的抗CLDN18.2结合剂的抗体、抗体片段或双特异性抗体与化疗剂共同给药,所述化疗剂可以是细胞毒性剂。例如,可对接受抗Claudin 18.2疗法的患者给予表阿霉素、奥沙利铂和/或5-FU。

[0533] 本文所讨论的治疗剂的组合可以作为双特异性或多特异性结合剂或融合蛋白的组分或作为在药学上可接受的载体中的单一组合物同时给药。或者,治疗剂的组合可以作为单独的组合物与在药学上可接受的载体中的每种试剂同时给药。在另一个实施方案中,治疗剂的组合可以顺序给药。

[0534] 在一个实施方案中,本发明的治疗方法还包括给予能够稳定或增加Claudin 18.2在癌细胞的细胞表面的表达的试剂。例如,稳定或增加Claudin 18.2表达的药物可以是奥沙利铂和/或5-FU。

[0535] 在一些方面,常规的基于病毒和非病毒的基因转移方法可用于在哺乳动物细胞或靶组织中导入编码本文所述抗体或其衍生物的核酸。此类方法可用于在体外将编码抗体的核酸给予细胞。在一些实施方案中,给予编码抗体或其衍生物的核酸用于体内或离体基因治疗用途。在其他实施方案中,基因递送技术用于在基于细胞的或动物模型中研究抗体的活性。非病毒载体递送系统包括DNA质粒、裸核酸和与递送载体如脂质体复合的核酸。病毒载体递送系统包括DNA和RNA病毒,它们在递送至细胞后具有游离或整合的基因组。此类方法在本领域是众所周知的。

[0536] 编码本公开的工程化多肽的核酸的非病毒递送方法包括脂质转染、显微注射、基因枪法、病毒体、脂质体、免疫脂质体、聚阳离子或脂质:核酸缀合物、裸DNA、人工病毒粒子和试剂增强的DNA摄取。脂质转染方法和脂质转染试剂是本领域熟知的(例如,TransfectamTM和LipofectinTM)。适于多核苷酸的有效受体识别脂质转染的阳离子和中性脂质包括Felgner, WO 91/17424、WO 91/16024的那些。可以向细胞(离体给药)或靶组织(体内给药)给药。脂质:核酸复合体,包括靶向脂质体如免疫脂质复合体的制备是本领域技术人员熟知的。

[0537] 使用基于RNA或DNA病毒的系统递送编码本文所述抗体的核酸,利用了高度进化的过程,将病毒靶向体内特定细胞并将病毒有效载荷转运至细胞核。病毒载体可以直接给予患者(体内),也可以用于体外处理细胞,并将修饰的细胞给予患者(离体)。用于递送本公开的多肽的常规基于病毒的系统可以包括用于基因转移的逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒和单纯疱疹病毒载体。病毒载体是目前在靶细胞和组织中最有效和最通用的基因转

移方法。通过逆转录病毒、慢病毒和腺相关病毒基因转移方法,整合到宿主基因组中是可能的,通常导致插入的转基因的长期表达。此外,已在许多不同的细胞类型和靶组织中观察到高转导效率。

[0538] 为了描述和公开的目的,所有确定的专利和出版物通过引用明确纳入本文,例如,在这些出版物中描述的方法可以与本公开结合使用。提供这些出版物仅因为它们公开在本申请提交日期之前。这方面的任何内容都不应被解释为承认发明人无权凭借先前的发明或出于任何其他原因而提前这些公开。所有关于日期的陈述或对这些文件内容的陈述均基于申请人可获得的信息,并不构成对这些文件日期或内容正确性的任何承认。

[0539] 在尚未指出的程度上,本领域普通技术人员将理解,本文描述和示出的各种实施例中的任何一个可以被进一步修改以包含本文公开的任何其他实施例中示出的特征。

[0540] 参考以下实施例可以最好地理解本公开的广泛范围,这些实施例并不旨在将本公开限制于特定实施例。本文描述的特定实施例仅作为示例提供,并且本公开将由所附权利要求的条款以及这些权利要求所赋予的等同物的全部范围来限制。

[0541] 实施例

[0542] 一般方法

[0543] 描述了蛋白质纯化方法,包括免疫沉淀、色谱和电泳。Coligan et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol.1, John Wiley and Sons, Inc., New York。描述了化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的产生和蛋白质的糖基化。参见例如 Coligan et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, Vol.2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol.3, John Wiley and Sons, Inc., NY, N.Y., pp.16.0.5-16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, Mo.; PP.45-89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp.384-391。描述了多克隆抗体和单克隆抗体的生产、纯化和片段化。Coligan et al. (2001) *Current Protocols in Immunology*, Vol.1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; 上述 Harlow and Lane。

[0544] 根据制造商的步骤,通过HiTrap蛋白G柱(GE, cat.No.17040401)纯化杂交瘤上清液。简言之,将杂交瘤上清液用5CV的DPBS(Gibco, cat.No.14190-136)平衡,并在环境温度下通过注射器/输液泵(Legato 200, KDS)加载,停留时间3分钟。使用5CV的DPBS洗涤柱,并使用4CV的pH 2.8洗脱缓冲液(Fisher Scientific, cat.No.PI21004)进行洗脱。分馏洗脱液,用1M Tris-HCL, pH 8.5(Fisher Scientific, cat.No.50-843-270)中和馏分,并用A280 (DropSense96, Trinean)分析。合并峰馏分,并缓冲交换至DPBS。离心式过滤器(EMD Millipore, cat.No.UFC803024)在DPBS中以4,000x g平衡2分钟。加载纯化样本,加入DPBS,以4,000x g旋转样本5-10分钟,直至总DPBS体积达到 ≥ 6 DV。通过A280分析最终混合物。

[0545] 描述了分子生物学中的标准方法。Maniatis et al. (1982) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol.217,

Academic Press, San Diego, Calif. Ausbel et al. (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y. 中也出现了标准方法, 其中描述了细菌细胞中的克隆和DNA诱变(第1卷)、哺乳动物细胞和酵母中的克隆(第2卷)、糖缀合物和蛋白质表达(第3卷)和生物信息学(第4卷)。

[0546] 使用基于脂质的转染, 使用Lipofectamine 3000 (Invitrogen, cat#L3000015), 通过用基于pcDNA3.1的质粒转染选定的宿主细胞(即CHO-K1、NIH/3T3或HEK293细胞, 均购自ATCC)来产生表达CLDN18.2或CLDN18.1的稳定细胞系, 所述质粒表达智人claudin 18、转录物变体2 (CLDN18.2) 或智人claudin 18、转录物变体1 (CLDN18.1)。

[0547] 转染后24小时和48小时使用合适的抗体, 使用流式细胞术分析表面表达来确认表达。抗生素选择用于选择整合细胞, 遗传霉素选择7-10天后, 在96孔板中对存活的细胞进行限制性稀释, 同时将转染子保持在选择压力下(遗传霉素)。

[0548] 10-14天后, 挑取单个克隆, 使用流式细胞术筛选CLDN18.2或CLDN18.1特异性抗体(阳性对照抗体的CLDN18.2内部版本, 使用US 2018/0117174中报告的对CLDN18.2具有特异性(且对CLDN18.1不具有特异性)的单克隆抗体的公开可用序列信息合成)(本文称为“阳性对照”抗体); CLDN18.1 Claudin 18多克隆抗体 (Invitrogen, cat#38-8000)。选择前3-5个高表达克隆进行进一步开发。传代几代后, 通过流式细胞术和图像分析确证表达水平, 确保其稳定。PCR也证实了特异性的基因表达。

[0549] 如下所述测定杂交瘤克隆的重链和轻链可变区的序列。使用来自Qiagen (Germantown, MD, USA) 的RNeasy Plus Mini试剂盒从 $1-2 \times 10^6$ 杂交瘤细胞中提取总RNA。通过使用来自Takara (Mountainview, CA, USA) 的SMARTer RACE 5' / 3' 试剂盒进行5' RACE反应生成cDNA。使用Takara Universal Primer Mix结合适当免疫球蛋白的3' 小鼠恒定区的基因特异性引物, 使用来自NEB (Ipswich, MA, USA) 的Q5高保真DNA聚合酶进行PCR, 以扩增重链和轻链的可变区。扩增的重链和轻链可变区在2%琼脂糖凝胶上运行, 切除适当条带, 然后使用来自Qiagen的Mini Elute Gel Extraction试剂盒进行凝胶纯化。使用来自Invitrogen (Carlsbad, CA, USA) 的Zero Blunt PCR克隆试剂盒克隆纯化的PCR产物, 并将其转化到来自Takara的Stellar Competent大肠杆菌细胞中, 并铺板于LB琼脂+50ug/ml卡那霉素平板上。通过GeneWiz (South Plainfield, NJ, USA) 进行直接克隆Sanger测序。使用IMGT V-QUEST分析得到的核苷酸序列, 以鉴定生产性重排并分析翻译的蛋白质序列。CDR测定基于IMGT编号。

[0550] 可获得流式细胞术方法, 包括荧光激活细胞分选检测系统(**FACS®**)。参见例如Owens et al. (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, N.J.; Givan (2001) Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, N.J.; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, N.J. 可获得适用于修饰核酸的荧光试剂, 包括核酸引物和探针、多肽和抗体, 用作例如诊断试剂。Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, Oreg.; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, Mo。

[0551] 内部阳性对照CLDN18.2-特异性抗体唑贝妥昔单抗(zolbetuximab) (以前命名为克劳昔单抗(claudiximab)) 在本文称为“PC1”, 由CRO基于其VH和VL序列(VH序列: US 2018/0117174的SEQ ID NO: 32; VL序列: US 2018/0117174的SEQ ID NO: 39)的公开信息制备。PC1

抗体用于确认实施例中所使用的转染子和肿瘤细胞系的CLDN18.2表达,并建立用于评估和表征本文公开的抗CLDN18.2特异性抗体的结合和功能试验。

[0552] 简言之,根据制造商的方案,使用ExpiCHO™表达系统(目录号:A29133, ThermoFisher Scientific, USA)转染含有对照和基准抗体序列的质粒。第1天在37℃和8% CO₂下培养细胞,然后在试剂盒中提供的培养基中在32℃和5% CO₂下转染后培养细胞。通过以1,000g离心10分钟,然后以5,000g离心30分钟,澄清ExpiCHO™培养基来纯化抗体。然后使用0.45μm过滤器过滤上清液,然后使用0.22μm过滤器。随后,根据制造商的方案,使用蛋白A/G树脂(Life Technologies, Carlsbad, CA; 目录#20424)对上清液进行亲和纯化。ELISA纯化前,粗略测定培养基中的抗体效价,以确保加载的培养基量不超过树脂结合能力的80%。孵育后,用PBS洗涤树脂,并用洗脱缓冲液(Life Technologies, 目录#21004)洗脱。通过加入Tris缓冲液(pH 8.0),立即将洗脱级分调节至生理pH。随后使用Amicon Ultra-15离心过滤装置(Life Technologies, 目录#UFC900324)在PBS缓冲液中对纯化的抗体进行缓冲液交换和蛋白浓缩。抗体浓度采用BCA蛋白法测定。采用SDS-PAGE和考马斯染色检测抗体纯度。将纯化的蛋白等分并储存在-80℃下,以便长期储存,或储存在4℃下,以便立即使用。

[0553] 通过SDS-PAGE验证抗体的完整性,然后在非还原和还原条件下进行考马斯染色;在非还原条件下,一条主带在150kDa左右,而在还原条件下,观察到两条带,50kDa和25kDa。

[0554] 可获得表征配体/受体相互作用的标准技术。参见例如Coligan et al. (2001) Current Protocols in Immunology, Vol.4, John Wiley, Inc., New York。本领域技术人员还熟知适于表征具有特定作用机制的抗体的抗体功能表征的标准方法。

[0555] 可获得用于确定例如抗原片段、前导序列、蛋白质折叠、功能结构域、CDR注释、糖基化位点和序列比对的软件包和数据库。

[0556] 实施例1:产生抗CLDN18.2抗体

[0557] 通过用转染了人Claudin 18.2基因的HEK293细胞免疫Balb/c小鼠来产生小鼠抗claudin 18.2抗体。

[0558] 通过用转染了人Claudin 18.2基因的HEK293细胞免疫人Ig转基因小鼠——Trianni小鼠株(W02013/063391)来产生人抗Claudin 18.2抗体。

[0559] 通过腹腔内(IP)或皮下(SC)免疫小鼠(Balb/c或人Ig转基因)。通过眶后出血监测免疫应答。通过FACS或成像(如下所述)筛选血浆,并使用具有足够抗claudin 18.2效价的小鼠进行融合。用免疫原经腹腔内或静脉内对小鼠进行增强免疫,然后处死小鼠并切除脾脏和淋巴结。

[0560] 为了选择产生与Claudin 18.2结合的抗体的Balb/c或人Ig转基因小鼠,通过流式细胞术(FACS)筛选来自免疫小鼠的血清与表达claudin 18.2的细胞系(CHO、HEK293或3T3-claudin 18.2细胞系)的结合,而不与不表达claudin 18.2的对照细胞系的结合。简言之,将claudin 18.2-CHO (HEK或3T3细胞)与来自免疫小鼠的稀释血清一起孵育。洗涤细胞,用PE标记的抗小鼠IgG Ab检测特异性抗体结合。在流式细胞仪(Intellicyte, IQue plus, Sartorius)上进行流式细胞分析。此外,通过成像测试小鼠血清。简言之,将claudin 18.2-Cho (HEK或3T3细胞)与来自免疫小鼠的稀释血清一起孵育。洗涤细胞,用多聚甲醛固定,洗涤,用Alexa488山羊抗小鼠二抗和Hoechst (Invitrogen, Calsbad, CA)检测特定的抗体结合。在成像仪(Cytation 5, Biotek, Winooski, VT)上扫描和分析平板。如上所述,通过FACS

和成像测试杂交瘤上清液的抗claudin 18.2特异性结合。

[0561] 为了产生产生本发明的人和小鼠抗体的杂交瘤,从免疫的小鼠分离脾细胞和淋巴结细胞,并融合到合适的永生化细胞系,如小鼠骨髓瘤细胞系。筛选产生的杂交瘤以产生抗原特异性抗体。例如,将来自免疫小鼠的脾细胞、淋巴结细胞的单细胞悬液通过电融合与等数量的Sp2/0非分泌小鼠IgG骨髓瘤细胞(ATCC,CRL 1581)融合。将细胞置于平底96孔组织培养板中,然后在选择培养基(HAT培养基)中孵育2周,然后切换至杂交瘤培养基。细胞平板培养约10-14天后,如上所述通过FACS或成像筛选各孔上清液。将分泌抗体的杂交瘤转移至24孔板,再次筛选,如果仍呈抗claudin 18.2阳性,则使用单细胞分选器通过限制性稀释或分选亚克隆阳性杂交瘤。然后在体外培养稳定的亚克隆,以产生少量用于纯化和表征的抗体。

[0562] 实施例2:抗Claudin 18.2抗体的特异性

[0563] 使用免疫荧光成像分析评估抗claudin抗体的结合特异性。

[0564] 在CHO-CLDN18.2(表达重组人CLDN18.2的转染CHO细胞)和CHO-CLDN18.1(表达重组人CLDN18.1的转染CHO细胞)细胞上测试了抗claudin 18.2抗体的特异性细胞结合亲和力。将细胞置于含F12和10%FBS的完整培养基中,然后在37℃孵育过夜,将抗Claudin 18.2抗体连续稀释并加入到试验板中,在4℃孵育2小时,然后固定细胞,并使用Alexa **Fluor**® 488山羊抗人IgG(H+L)二抗(invitrogen Cat#A-11013)对细胞进一步染色30分钟,以进行检测。通过使用Biotek Cytation对细胞成像并定量荧光强度来评估结合。

[0565] 如图3A所示,当在研究中使用10μg/ml抗体时,纯化的鼠抗Claudin 18.2抗体组与CHO-CLDN18.2细胞结合,但不与CHO-CLDN18.1细胞结合,图3B显示Ms-1、Ms-2和Ms-3与CHO-CLDN18.2细胞的剂量依赖性结合的代表性数据,EC50值分别为1.2nM、2.8nM和1.8nM。对照Ab PC1的EC50值为3.2nM,与文献报告一致。阴性对照抗体不与CHO-CLDN18.2细胞结合。

[0566] 还在稳定表达Claudin 18.1的CHO CLDN18.1细胞系中测试了前导组抗体的结合亲和力。在133.4nM的最高测试浓度下,没有抗体显示出活性结合活性。图3C显示了代表性克隆的数据。克隆Ms-4和Hu-3均表现出与CHO-CLDN18.2细胞的剂量依赖性结合,EC50值为0.75nM和1.34nM,但不与CHO-CLDN18.1细胞结合。

[0567] 表5中汇总了鼠抗Claudin 18.2前导组的剂量依赖性结合数据的完整集合。纯化的鼠抗Claudin 18.2抗体组与CHO-CLDN18.2细胞结合,EC50值范围为0.8-3.3nM。

[0568] 表5鼠抗CLDN18.2抗体的特异性

[0569]

mAb	CHO-18.2 结合, EC50 nM	PATU8988S 结合
Ms1	1.2	+++
Ms2	3.0	++
Ms3	1.8	+++
Ms4	0.8	++++
Ms5	1.7	+++
Ms6	1.2	+++
Ms7	1.4	+++
Ms8	1.5	+++
Ms9	1.5	+++
Ms10	1.3	+++
Ms11	3.3	++
Ms12	2.0	+++

[0570]

Ms13	1.2	+++
Ms14	1.1	++
Ms15	1.8	+++
Ms16	0.8	++++
Ms17	1.4	+++
Ms18	1.3	+++
Ms19	2.3	+++
Ms20	1.3	+++
Ms21	1.5	+++
Ms22	2.6	+++

[0571] 类似地,如图4A所示,当在研究中使用10 μ g/ml的抗体时,代表性的纯化的人抗Claudin 18.2抗体与CHO-CLDN18.2细胞结合,但不与CHO-CLDN18.1细胞结合。

[0572] 表6汇总了人抗Claudin 18.2前导组的剂量依赖性结合数据的完整集合。17种纯化的Claudin 18.2抗体组与CHO CLDN18.2结合,EC50值范围在0.77nM至19nM之间。代表性克隆数据如图4B所示。克隆Hu-2、Hu-9和Hu-10的结合EC50分别为1.5、1.1和1.5nM。

[0573] 表6人抗CLDN18.2抗体的特异性

[0574]

mAb	CHO-18.2 结合, EC50 nM	PATU8988S 结合
Hu-1	3.6	++
Hu-2	1.5	+++
Hu-3	1.3	+++
Hu-4	5.2	++
Hu-5	4.5	+
Hu-6	1.5	+++
Hu-7	1.0	++++
Hu-8	3.7	++
Hu-9	1.1	++++
Hu-10	1.5	++++
Hu-11	17	++
Hu-12	1.2	++++
Hu-13	5.6	++
Hu-14	19	+
Hu-16	12	+
Hu-17	6.2	+
Hu-18	0.8	+

[0575] 实施例3: Claudin 18.2抗体对表达Claudin 18.2的肿瘤细胞系的结合亲和力

[0576] 靶蛋白密度和糖基化状态因细胞类型而异。亲和力依赖机制(如ADCC和CDC)的结合亲和力和活性受靶蛋白密度和糖基化状态的显著影响。使用内源性表达Claudin 18.2的细胞系测定的效应与抗Claudin 18.2抗体的功效具有更大的翻译相关性。

[0577] 将肿瘤细胞置于含有RPMI1640和+10%FBS的完整培养基中,然后在37℃孵育过夜,将Claudin 18.2抗体连续稀释并添加到试验板上,在4℃孵育2小时,然后固定细胞,并使用Alexa **Fluor**® 488山羊抗人IgG (H+L) 二抗(invitrogen Cat#A-11013)对细胞进一步染色30分钟,以进行检测。使用Biotek Cytation通过对细胞成像并定量荧光强度来评估结合。

[0578] 图5提供了不同类型细胞的相对表达水平。对与胃肿瘤细胞系NUGC-4和胰腺肿瘤细胞系PATU8988S并列的经工程化以过表达Claudin 18.2的重组CHO-Claudin 18.2细胞中Claudin 18.2表达水平的评估表明,CHO-Claudin 18.2表达水平比NUGC-4和PATU8988S细胞的内源性表达水平高100倍以上。

[0579] 所公开的抗CLDN18.2抗体证明与胰腺肿瘤细胞系PATU8988S的结合(见上文表5和表6),EC50值范围为小于2nM至约100nM。表5和表6按四个类别报告了结合强度,EC50值小于2nM的最强结合定义为“++++”,2nM和20nM之间的结合EC50值定义为“+++”,20nM和100nM之间的结合EC50值标记为“++”,约100nM的弱结合EC50标示为“+”。

[0580] 如图6A和6B所示,与内部阳性对照PC1相比,抗claudin 18.2抗体组的结合表现出与PATU8988S细胞更好的结合亲和力。当使用20μg/ml抗体对细胞染色时,PC1的结合荧光强度显著低于Ms1-10和Hu1-16抗体的荧光强度。

[0581] 类似地,如图7中的代表性数据所示,人抗体组中的抗体Hu-2、Hu-9和Hu-10的结合亲和力表现出对人胃肿瘤细胞系NUGC-4更好的结合亲和力。

[0582] 为了进一步评估抗claudin 18.2Ab对肿瘤细胞的结合亲和力,在流式细胞术结合试验中使用了另一种人胃肿瘤细胞系——内源性表达claudin 18.2的KATOIII(图8)。简言之,将KatoIII细胞置于含有RPMI1640和+10%FBS的完整培养基中,连续稀释Claudin 18.2抗体并将其添加至试验板,在4℃孵育2小时,然后固定细胞,并使用Alexa **Fluor®** 488山羊抗人IgG(H+L)二抗(Invitrogen Cat#A-11013)对细胞进一步染色30分钟以进行检测。

[0583] 通过流式细胞仪IQUE plus (Sartorius, **Göttingen**, Germany) 评估抗体结合。如图8所示,当使用6.67μg/mi抗体对细胞进行染色时,PCI抗体内部iMAb362的结合荧光强度显著低于Hu-2、Hu-9和Hu-10抗体的荧光强度。

[0584] 实施例4:抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC)

[0585] 通过生物发光试验测定了与Claudin 18.2阳性细胞结合的Claudin 18.2抗体的抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC),以测定特异性结合并激活小鼠Fc γ RIV的抗体的活性。将稳定表达CLDN18.2的细胞,或由转染的CHO细胞表达的重组蛋白或表达内源性CLDN18.2的人细胞系,或阴性细胞置于含有F12+10%FBS的完全培养基中,将细胞在37℃下孵育过夜。然后连续稀释Claudin 18.2抗体,并与效应细胞一起加入。按照制造商的说明,使用Promega生物发光试验检测细胞活力 (Promega, cat#M1201)。

[0586] 如表7所示,代表性人Claudin 18.2抗体(其具有人可变区以及小鼠IgG2a Fc)诱导了ADCC,EC50值在0.77nM至7.09nM范围内。代表性数据如图9所示。抗体Hu-2、Hu-7和Hu-9的ADCC EC50分别为3.51、3.52和1.10nM。一种对CLDN18.2无特异性的不相关小鼠IgG2a抗体在试验中无活性。在添加人效应细胞的类似试验中,经工程化以包含人IgG1Fc的PC1抗体的EC50为0.66nM(数据未显示)。

[0587] 表7抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC) 活性

[0588]

mAb	CHO-18.2 EC50 nM
Hu-1	0.77
Hu-2	3.51
Hu-3	3.11
Hu-4	2.39
Hu-5	7.09
Hu-6	4.80
Hu-7	3.52
Hu-8	1.42
Hu-9	1.10

[0589]

Hu-10	1.25
Hu-11	1.51
Hu-12	2.26
Hu-13	1.17
Hu-14	1.51
Hu-16	3.09

[0590] 实施例5:内吞作用筛选

[0591] 通过基于细胞毒性的内吞试验测定了与Claudin 18.2阳性细胞结合的所公开的CLDN18.2特异性抗体的内吞作用,所述试验使用了靶结合抗体与抗人IgG Fc-MMAF抗体的共内化。

[0592] 将稳定表达Claudin 18.2的细胞或阴性细胞置于含有F12+10%FBS的完整培养基中,将细胞在37℃孵育过夜。然后连续稀释Claudin 18.2抗体,并与抗人IgG Fc-MMAF抗体一起添加到试验板上,并在37℃孵育72小时。按照制造商的说明,使用Promega细胞效价Glo生物发光试验(Promega, cat#7570)检测细胞活力。

[0593] 如表8所示,纯化的鼠Claudin 18.2抗体的前导组在CHO CLDN18.2细胞中诱导了内吞作用衍生的细胞毒性,EC50值在0.71-2.55nM范围内。

[0594] 类似地,如表9所示,纯化的人Claudin 18.2抗体的Trianni组在CHO CLDN18.2中诱导了内吞作用衍生的细胞毒性,EC50值在0.85nM至13.39nM之间。图10显示了代表性克隆数据。克隆Hu-2、Hu-7、Hu-9和Hu-11表现出的内吞作用衍生的细胞毒性,EC50分别为1.43、1.65、0.85和1.31nM。

[0595] 在内源性表达Claudin 18.2的胰腺肿瘤细胞系PATU8988S中,前导组抗体也表现出内吞作用衍生的细胞毒性,但在稳定表达Claudin 18.1的CHO CLDN18.1细胞系中,未表现出内吞作用衍生的细胞杀伤活性(数据未显示)。

[0596] 表8鼠抗Claudin 18.2mAb的内吞作用

[0597]	克隆名称	CHO-18.2 EC50 nM
	Ms1	1.09
	Ms2	2.55
	Ms3	1.14
	Ms4	0.98
	Ms5	1.43
	Ms6	1.26
[0598]	Ms7	1.12
	Ms8	1.08
	Ms9	1.10
	Ms10	0.96
	Ms11	1.30
	Ms12	1.07
	Ms13	0.71
	Ms14	1.02
	Ms15	1.15
	Ms16	1.00
	Ms17	0.81
	Ms18	1.39
	Ms19	1.36
	Ms20	1.07
	Ms21	0.95
	Ms22	1.61

[0599] 表9人抗Claudin 18.2mAb的内吞作用

克隆名称	CHO-18.2 EC50 nM
Hu-1	1.61
Hu-2	1.43
Hu-3	1.23
Hu-4	1.55
Hu-5	13.39
Hu-6	1.69
[0600] Hu-7	1.65
Hu-8	1.00
Hu-9	0.85
Hu-10	0.85
Hu-11	1.31
Hu-12	2.01
Hu-13	2.16
Hu-14	1.51
Hu-16	3.09

[0601] 实施例6:增强的抗体依赖性细胞的细胞毒性 (ADCC)

[0602] 通过生物发光试验测定了与Claudin 18.2阳性细胞结合的Claudin 18.2抗体的ADCC活性,以测定特异性结合并激活人Fc γ RIIIa的抗体的活性。将稳定表达CLDN18.2的CHO细胞或阴性细胞置于含有F12+10%FBS的完整培养基中,将细胞在37℃下孵育过夜。然后连续稀释Claudin 18.2抗体,并与效应细胞一起加入。按照制造商的说明,使用Promega生物发光试验检测细胞活力(Promega, cat#7010)。

[0603] 如图13A所示,未修饰的抗Claudin 18.2抗体NBL-014和Fc修饰的抗体NBL-014P(包含被引入以增强ADCC活性的点突变)和NBL-014G(在选择以表达特征在于低IgG核心岩藻糖或无IgG核心岩藻糖(例如非岩藻糖基化的或未岩藻糖基化的)的抗体的条件下在HEK细胞中产生的Fc修饰的变体)在CHO-claudin 18.2细胞和PATU8988S细胞中诱导了增强的ADCC活性。

[0604] 在高靶密度CHO-claudin 18.2细胞中,NBL-014P和NBL-014G的EC50值为0.06nM至0.02nM,比未修饰亲本NBL-014抗体好10倍和35倍,所述NBL-014抗体的ADCC EC50为0.73nM(图13A)。

[0605] 使用效应细胞系NK92MI-CD16a,通过直接测量靶细胞裂解%,还使用了一种替代的ADCC试验来评估抗claudin 18.2抗体的ADCC活性。简言之,按照制造商的说明,用CFSE对CHO-Claudin 18.2靶细胞进行染色,然后将细胞以800k/mL接种到U形底部384孔板中,在RPMI培养基(无抗生素)中。向平板中加入系列稀释的Ab和同种型对照。收获NK92MI细胞并计数,稀释至指示浓度320k/mL,然后加入10u1/孔,使NK92MI与肿瘤细胞的最终比例为1:5,在37℃、5%CO₂下孵育4小时,然后在室温下取出10分钟。加入死细胞染料7-AAD(1:100),并在孔中混合,静置10分钟,然后在FACS上运行平板,以测定细胞死亡/杀伤能力(CFSE阳性门控(gate),以定义死细胞7-AAD+)。

[0606] 如图13B所示,在该试验形式中,Fc修饰的抗体NBL-014P和NBL-014G诱导适度增强

的ADCC活性。

[0607] 实施例7:内源性表达Claudin 18.2的肿瘤细胞中增强的ADCC活性

[0608] 与过表达Claudin 18.2的CHO-claudin 18.2细胞相比,人肿瘤细胞系PATU8988S和NUGC-4内源性表达的Claudin 18.2要少得多(图5)。使用人肿瘤细胞系作为靶细胞测试抗Claudin 18.2抗体的ADCC活性。通过生物发光试验测定Claudin 18.2抗体的ADCC活性,以测定特异性结合并激活人Fc γ RIIa的抗体的活性。将表达内源性CLDN18.2的人细胞系置于含有RPMI1640+10%FBS的完整培养基中,将细胞在37℃孵育过夜。

[0609] 然后连续稀释Claudin 18.2抗体,并与效应细胞一起加入。按照制造商的说明,使用Promega生物发光试验检测细胞活力(Promega, cat#7010)。在PATU8988S细胞系ADCC试验中,NBL-014P和NBL-014G分别显示0.06nM和0.04nM的ADCC EC50值,这相对于亲本克隆NBL-014的ADCC活性而言有所增强(EC50为0.12nM,见图13A)。此外,在该胰腺细胞模型中,ADCC效应的最大值比亲本抗体NBL-014的最大ADCC应答提高了约33倍(图14B)。

[0610] 在NUGC-4细胞系中,NBL-014P和NBL-014G分别显示0.04nM和0.06nM的ADCC EC50,也比亲本克隆NBL-014(其ADCC EC50为0.40nM)增强。此外,在该胃细胞试验中,ADCC效应的最大值比亲本抗体NBL-014的最大ADCC应答提高了约3倍(图14A)。

[0611] 实施例8:抗Claudin 18.2抗体的补体依赖性细胞的细胞毒性(CDC)

[0612] 首先使用过表达claudin 18.2的CHO细胞系评估抗claudin 18.2抗体诱导CDC活性的能力。这种基于流式细胞仪的CDC试验是使用来自PeproTech(Rockyhill, NJ)的混合人血清进行的。将CHO-Claudin 18.2细胞接种在384孔板中,每孔接种8,000个细胞。加入10u1选定的抗体,以10 μ g/ml浓度开始连续稀释。将平板置于37℃下孵育15分钟。孵育后,向孔中加入10u1人血清,最终稀释至每体积1/16。然后将平板置于37℃下孵育2.5小时。在iQue plus(流式细胞仪)采集前10分钟加入7AAD活力染料。

[0613] 在高靶密度CHO-claudin 18.2细胞中,NBL-014P和NBL-014G表现出0.15nM至0.30nM的强效EC50值,与其未经工程化的形式NBL-014相似,NBL-014的CDC EC50为0.22nM(图15)。相对于PC1(内部iMab36)的CDC活性(EC50值为1.76),观察到的NBL-014的EC50活性大约提高了约10倍。

[0614] 在内源性表达claudin 18.2的人肿瘤细胞系PATU8988S中进一步评估了抗claudin 18.2抗体的CDC活性。如图16所示,NBL-014、NBL-014P和NBL-014G均在PATU8988S中诱导了强CDC活性,其中NBL-014P的CDC杀伤率%最高。

[0615] 实施例9:抗Claudin 18.2抗体的抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)

[0616] 使用Promega生物发光试验评估了抗claudin 18.2抗体诱导ADCP的能力。该试验使用过表达claudin 18.2的CHO细胞或NUGC细胞作为靶细胞。效应细胞与靶细胞在抗claudin 18.2抗体存在下共培养。抗体与靶细胞上的靶结合,进而激活效应细胞上的Fc γ RIIa,产生NFAT-RE介导的荧光素酶活性,可使用Bio-Glo荧光素酶试验系统对其进行定量。

[0617] 简言之,将CHO-claudin 18.2或NUGC-4细胞以12000/20u1/孔(0.6M/ml)置于白色384孔板的试验缓冲液中。将效应细胞解冻并重新悬浮至1M/ml,向试验板中加入10u1(10000/孔)。在试验缓冲液中稀释抗体,并在靶细胞的顶部加入10 μ l/孔的抗体。将细胞平板孵育过夜。第二天,按照制造商的说明直接加入20u1的luc底物,将板旋下(spin down)并立即读数。

[0618] 图17A(CHO-claudin 18.2细胞)和图17B(NUGC-4细胞)显示了抗claudin 18.2抗体NBL-014、NBL-014G和NBL-014P的ADCP活性。当使用高密度CLDN18.2靶细胞时,Fc工程化Abs的活性与其亲本抗体的活性相似,而内部PC1抗体(iMAb362)的ADCP活性表现出高应答但效力活性较低。

[0619] 使用人肿瘤细胞系NUGC-4(内源性表达CLDN18.2)评估ADCP活性得到的数据表明,内部PC1抗体的效力低100倍,但其最大活性高于NBL-014、NBL-014P和NBL-014G。

[0620] 基于这些结果,无论Claudin 18.2的表达水平如何,NBL-014的ADCP活性似乎都是有效的,并且任一种Fc修饰(蛋白质工程化或糖基工程化)均未改变观察到的活性的效力。NBL-014G和NBL-014P的EC50值与其亲本克隆NBL-014相似。在所测试的两种细胞系CHO-Claudin 18.2和NUGC-4中,NBL-14、NBL-14G和NBL-14P在EC50值方面表现出比PC1更好的ADCP活性。然而,在10 μ g/ml的PC1的高抗体浓度下的ADCP效应具有比NBL-014高两倍的应答。

[0621] 实施例10:抗Claudin 18.2抗体在PATU8988S——过表达Claudin 18.2的胰腺癌皮下肿瘤模型中的抗肿瘤功效

[0622] 向6-7周龄雌性BALB/c裸鼠的右侧皮下注射于0.1ml PBS中的5 $\times 10^6$ 活PATU8988S细胞(过表达claudin 18.2)。3天后,将小鼠随机分组(N=10),并开始腹膜内注射治疗(第0天)。第1组接受PBS对照;第2组接受200 μ g同种型抗体对照,第3组接受200 μ g NBL-014,第4组接受200 μ g PC1抗体。给药治疗为每周2次,持续4周。

[0623] 每周测量两次体重。使用公式 $V=1/2 \times L \times W \times W$ 在不同时间点测定肿瘤体积,其中L为异种移植物的长尺寸,W为短尺寸。任何肿瘤超过2500mm³的小鼠均被处死。

[0624] 如图18A所示,测试抗体NBL-014和PC1抑制肿瘤大小生长。在研究的第34天,处死小鼠,取出肿瘤以测量重量。使用肿瘤重量作为指标,NBL-014和内部PC1抗体(iMAb362)均显示出强效抗肿瘤功效(图18B)。

[0625] 实施例11:在胃癌的NUGC-4皮下模型中抗Claudin 18.2抗体的抗肿瘤功效

[0626] 向6-7周龄雌性BALB/c裸鼠的右侧皮下注射于0.1ml PBS中的5 $\times 10^6$ 活NUGC-4细胞。3天后,将小鼠随机分组(N=10),并开始腹膜内注射治疗(第0天)。第1组接受PBS对照;第2组接受200 μ g NBL-014,第3组接受200 μ g PC1抗体。给药治疗每周两次,持续5周。

[0627] 每周测量两次体重。使用公式 $V=1/2 \times L \times W \times W$ 在不同时间点测定肿瘤体积,其中L为异种移植物的长尺寸,W为短尺寸。任何肿瘤超过2500mm³的小鼠均被处死。

[0628] 如图19所示,测试抗体NBL-014抑制肿瘤生长。在研究的第35天,NBL-014和PC1均显示出显著的抗肿瘤功效。NBL-014表现出比内部PC1抗体(iMAb362)更好的抗肿瘤活性。

[0629] 实施例12:Fc工程化的抗Claudin 18.2抗体在PBMC人源化NUGC-4胃癌皮下模型中的抗肿瘤功效

[0630] 为了研究Fc工程化的抗Claudin 18.2抗体的治疗潜力,选择使用来自Jackson实验室的NOG-MHC I/II-2KO(NOD.Cg-B2m^{em1Tac}Prkdc^{scid}H2-Ab1^{tm1Doi}I12rg^{tm1Sug}/JicTac)小鼠,因为治疗窗口期延长,而不发生GVHD。

[0631] 简言之,向6-7周龄雌性NOG dko小鼠的右侧皮下接种于0.1ml PBS中的5 $\times 10^6$ 活NUGC-4细胞。3天后,解冻外周血单核细胞(PBMC)并计数。将在300 μ l PBS中稀释的1 $\times 10^7$ PBMC通过尾静脉移植入每只小鼠。将小鼠随机分组,并开始通过腹膜内注射抗体进行治疗

(第0天)。第1组接受含有PBMC的PBS;第2组接受200ug的NBL-014,其具有工程化的人IgG1 Fc。

[0632] 给药治疗为每周2次,持续5周。PBMC植入每周重复4次。每周两次测量小鼠的体重。使用公式 $V = 1/2 * L * W * W$ 在不同时间点测定肿瘤体积,其中L为异种移植物的长尺寸,W为短尺寸。任何肿瘤超过2500mm³的小鼠均被处死。

[0633] 如图20A和20B所示,与对照组相比,接受NBL-014的组显示出显著降低的肿瘤体积(图20A)和肿瘤重量(图20B)。

[0001] 序列表

[0002] <110> 新石生物制药有限公司

[0003] <120> 抗claudin 18抗体及其使用方法

[0004] <130> NVRB-001-W01A

[0005] <140> 尚未指定

[0006] <141> 2020-01-31

[0007] <150> 62/800,359

[0008] <151> 2019-02-01

[0009] <150> 62/891,925

[0010] <151> 2019-08-26

[0011] <160> 338

[0012] <170> PatentIn version 3.5

[0013] $\langle 210 \rangle$ 1

[0014] <211> 119

[0015] <212> PRT

[0016] <213> 小家鼠 (Mus musculus)

[0017] $\langle 400 \rangle$ 1

[0018] Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

[0019] 1 5 10 15

[0020] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Tyr Thr Arg Tyr

[0021] 20 25 30

[0022] Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

[0023] 35 40 45

[0024] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

[0025] 50 55 60

[0026] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[0027] 65 70 75 80

[0028] Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

[0029] 85 90 95

[0030] Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0031] 100 105 110

[0032] Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

[0033] 115

[0034] $\langle 210 \rangle$ 2

[0035] $\langle 211 \rangle$ 113

[0036] $\langle 212 \rangle$ PRT

[0037] <213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

[0038] $\langle 400 \rangle$ 2

[0039]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Thr	Ala	Gly
[0040]	1				5					10					15	
[0041]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
[0042]				20					25					30		
[0043]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[0044]				35				40					45			
[0045]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[0046]			50				55				60					
[0047]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[0048]	65					70					75				80	
[0049]	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser
[0050]					85					90					95	
[0051]	Asn	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Leu	Glu	Leu
[0052]				100					105					110		
[0053]	Gln															
[0054]	<210>	3														
[0055]	<211>	118														
[0056]	<212>	PRT														
[0057]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)														
[0058]	<400>	3														
[0059]	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln
[0060]	1				5					10					15	
[0061]	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Tyr
[0062]				20					25					30		
[0063]	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
[0064]				35				40					45			
[0065]	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Met
[0066]			50				55					60				
[0067]	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu
[0068]	65					70					75				80	
[0069]	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[0070]					85					90					95	
[0071]	Arg	Asp	Phe	Thr	Thr	Ala	Thr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[0072]				100					105					110		
[0073]	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser										
[0074]				115												
[0075]	<210>	4														
[0076]	<211>	113														
[0077]	<212>	PRT														

[0078]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)															
[0079]	<400>	4															
[0080]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Ala	Gly	
[0081]	1				5					10					15		
[0082]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser	
[0083]				20					25					30			
[0084]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	
[0085]			35					40					45				
[0086]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	
[0087]		50					55					60					
[0088]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	
[0089]	65					70					75				80		
[0090]	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	
[0091]					85					90					95		
[0092]	Asp	His	Ser	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	
[0093]				100					105					110			
[0094]	Lys																
[0095]	<210>	5															
[0096]	<211>	118															
[0097]	<212>	PRT															
[0098]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)															
[0099]	<400>	5															
[0100]	Glu	Val	Met	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ile	Val	Lys	Pro	Gly	Gly	
[0101]	1				5					10					15		
[0102]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Ser	Tyr	
[0103]				20					25					30			
[0104]	Thr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Arg	Arg	Leu	Glu	Trp	Val	
[0105]			35					40					45				
[0106]	Ala	Thr	Ile	Ile	Ile	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	
[0107]		50					55					60					
[0108]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
[0109]	65					70					75				80		
[0110]	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
[0111]					85					90					95		
[0112]	Ala	Arg	Gln	Gly	Tyr	Gly	Asn	Ser	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
[0113]				100					105					110			
[0114]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala											
[0115]				115													
[0116]	<210>	6															

[0117]	<211>	113
[0118]	<212>	PRT
[0119]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0120]	<400>	6
[0121]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly	
[0122]	1 5 10 15	
[0123]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser	
[0124]	20 25 30	
[0125]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[0126]	35 40 45	
[0127]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[0128]	50 55 60	
[0129]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[0130]	65 70 75 80	
[0131]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[0132]	85 90 95	
[0133]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile	
[0134]	100 105 110	
[0135]	Lys	
[0136]	<210>	7
[0137]	<211>	118
[0138]	<212>	PRT
[0139]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0140]	<400>	7
[0141]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala	
[0142]	1 5 10 15	
[0143]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr	
[0144]	20 25 30	
[0145]	Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[0146]	35 40 45	
[0147]	Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0148]	50 55 60	
[0149]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[0150]	65 70 75 80	
[0151]	Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0152]	85 90 95	
[0153]	Ala Arg Leu Gly Leu Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[0154]	100 105 110	
[0155]	Ser Val Thr Val Ser Ser	

[0156]	115
[0157]	<210> 8
[0158]	<211> 113
[0159]	<212> PRT
[0160]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0161]	<400> 8
[0162]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Thr Val Thr Ala Gly
[0163]	1 5 10 15
[0164]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[0165]	20 25 30
[0166]	Gly Asn Gln Lys Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[0167]	35 40 45
[0168]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[0169]	50 55 60
[0170]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0171]	65 70 75 80
[0172]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
[0173]	85 90 95
[0174]	Asp Tyr Tyr Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Glu Leu Glu Ile
[0175]	100 105 110
[0176]	Lys
[0177]	<210> 9
[0178]	<211> 120
[0179]	<212> PRT
[0180]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0181]	<400> 9
[0182]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0183]	1 5 10 15
[0184]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
[0185]	20 25 30
[0186]	Leu Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0187]	35 40 45
[0188]	Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[0189]	50 55 60
[0190]	Lys Ser Lys Ala Ala Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0191]	65 70 75 80
[0192]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0193]	85 90 95
[0194]	Ala Arg Leu Ala Tyr Gly Tyr Gly Asn Ala Val Asp Tyr Trp Gly Gln

[0195]	100	105	110
[0196]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[0197]	115	120	
[0198]	<210> 10		
[0199]	<211> 113		
[0200]	<212> PRT		
[0201]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0202]	<400> 10		
[0203]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly		
[0204]	1 5 10 15		
[0205]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
[0206]	20 25 30		
[0207]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[0208]	35 40 45		
[0209]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[0210]	50 55 60		
[0211]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[0212]	65 70 75 80		
[0213]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		
[0214]	85 90 95		
[0215]	Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
[0216]	100 105 110		
[0217]	Lys		
[0218]	<210> 11		
[0219]	<211> 120		
[0220]	<212> PRT		
[0221]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0222]	<400> 11		
[0223]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala		
[0224]	1 5 10 15		
[0225]	Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[0226]	20 25 30		
[0227]	Leu Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Ile		
[0228]	35 40 45		
[0229]	Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Asp Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		
[0230]	50 55 60		
[0231]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0232]	65 70 75 80		
[0233]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		

[0234]	85																90				95				
[0235]	Gly	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Lys	Arg	Asn	Ala	Met	Asp	His	Trp	Gly	Gln									
[0236]	100																105				110				
[0237]	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser																	
[0238]	115																120								
[0239]	<210>	12																							
[0240]	<211>	113																							
[0241]	<212>	PRT																							
[0242]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)																							
[0243]	<400>	12																							
[0244]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Ala	Gly									
[0245]	1	5																10				15			
[0246]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser									
[0247]	20																25				30				
[0248]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln									
[0249]	35																40				45				
[0250]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val									
[0251]	50																55				60				
[0252]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr									
[0253]	65	70																75				80			
[0254]	Ile	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn									
[0255]	85																90				95				
[0256]	Asp	His	Phe	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu									
[0257]	100																105				110				
[0258]	Lys																								
[0259]	<210>	13																							
[0260]	<211>	121																							
[0261]	<212>	PRT																							
[0262]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)																							
[0263]	<400>	13																							
[0264]	Glu	Val	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly									
[0265]	1	5																10				15			
[0266]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Thr	Thr	Pro	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Phe									
[0267]	20																25				30				
[0268]	Tyr	Met	Glu	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile									
[0269]	35																40				45				
[0270]	Ala	Ala	Ser	Arg	Asn	Lys	Ala	Asn	Asp	Tyr	Thr	Thr	Glu	Asn	Ser	Ala									
[0271]	50																55				60				
[0272]	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Ile	Val	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Gln	Ser	Ile									

[0273]	65	70	75	80
[0274]	Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr			
[0275]		85	90	95
[0276]	Tyr Cys Ala Arg Asp Ala Cys Pro Trp Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly			
[0277]		100	105	110
[0278]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala			
[0279]		115	120	
[0280]	<210>	14		
[0281]	<211>	113		
[0282]	<212>	PRT		
[0283]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)		
[0284]	<400>	14		
[0285]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly			
[0286]	1	5	10	15
[0287]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
[0288]		20	25	30
[0289]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[0290]		35	40	45
[0291]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[0292]	50	55	60	
[0293]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[0294]	65	70	75	80
[0295]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[0296]		85	90	95
[0297]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile			
[0298]		100	105	110
[0299]	Lys			
[0300]	<210>	15		
[0301]	<211>	119		
[0302]	<212>	PRT		
[0303]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)		
[0304]	<400>	15		
[0305]	Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
[0306]	1	5	10	15
[0307]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ala Phe Thr Arg Tyr			
[0308]		20	25	30
[0309]	Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile			
[0310]		35	40	45
[0311]	Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe			

[0312]	50	55	60
[0313]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0314]	65	70	75
[0315]	Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0316]	85	90	95
[0317]	Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
[0318]	100	105	110
[0319]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[0320]	115		
[0321]	<210> 16		
[0322]	<211> 113		
[0323]	<212> PRT		
[0324]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0325]	<400> 16		
[0326]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly		
[0327]	1	5	10
[0328]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		
[0329]	20	25	30
[0330]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[0331]	35	40	45
[0332]	Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[0333]	50	55	60
[0334]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr		
[0335]	65	70	75
[0336]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ser Ile Tyr Tyr Cys Gln Ser		
[0337]	85	90	95
[0338]	Asn Tyr Ile Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu		
[0339]	100	105	110
[0340]	Gln		
[0341]	<210> 17		
[0342]	<211> 120		
[0343]	<212> PRT		
[0344]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0345]	<220>		
[0346]	<221> misc_feature		
[0347]	<222> (39) .. (39)		
[0348]	<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸		
[0349]	<400> 17		
[0350]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Pro Val Lys Pro Gly Ala		

[0351]	1	5	10	15
[0352]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[0353]	20	25	30	
[0354]	Leu Ile His Trp Val Lys Xaa Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0355]	35	40	45	
[0356]	Gly Glu Ile Ile Pro Ser Asn Gly Arg Thr Thr Tyr Asn Glu Lys Phe			
[0357]	50	55	60	
[0358]	Lys Thr Lys Ala Ser Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
[0359]	65	70	75	80
[0360]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0361]	85	90	95	
[0362]	Ala Arg Leu Ala Tyr Gly Tyr Gly Asn Ala Val Asp Tyr Trp Gly Gln			
[0363]	100	105	110	
[0364]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			
[0365]	115	120		
[0366]	<210> 18			
[0367]	<211> 113			
[0368]	<212> PRT			
[0369]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)			
[0370]	<400> 18			
[0371]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly			
[0372]	1	5	10	15
[0373]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
[0374]	20	25	30	
[0375]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[0376]	35	40	45	
[0377]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val			
[0378]	50	55	60	
[0379]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[0380]	65	70	75	80
[0381]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[0382]	85	90	95	
[0383]	Asp His Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu			
[0384]	100	105	110	
[0385]	Lys			
[0386]	<210> 19			
[0387]	<211> 118			
[0388]	<212> PRT			
[0389]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)			

[0390]	<400>	19																
[0391]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala																	
[0392]	1	5	1015															
[0393]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr																	
[0394]		20	2530															
[0395]	Lys Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile																	
[0396]		35	4045															
[0397]	Gly His Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Pro Arg Tyr Asn Lys Lys Phe																	
[0398]	50	55	60															
[0399]	Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr																	
[0400]	65	70	7580															
[0401]	Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys																	
[0402]		85	9095															
[0403]	Ala Arg Leu Asp Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr																	
[0404]		100	105110															
[0405]	Leu Val Thr Val Ser Ala																	
[0406]		115																
[0407]	<210>	20																
[0408]	<211>	113																
[0409]	<212>	PRT																
[0410]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)																
[0411]	<400>	20																
[0412]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly																	
[0413]	1	5	1015															
[0414]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser																	
[0415]		20	2530															
[0416]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln																	
[0417]		35	4045															
[0418]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val																	
[0419]	50	55	60															
[0420]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr																	
[0421]	65	70	7580															
[0422]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn																	
[0423]		85	9095															
[0424]	Asp His Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile																	
[0425]		100	105110															
[0426]	Lys																	
[0427]	<210>	21																
[0428]	<211>	118																

[0429]	<212>	PRT
[0430]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0431]	<400>	21
[0432]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0433]	1	5 10 15
[0434]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Phe Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
[0435]	20	25 30
[0436]	Ser Ile Glu Trp Met Lys Gln Asn His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[0437]	35	40 45
[0438]	Gly Asn Phe Arg Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Cys Asn Glu Lys Phe	
[0439]	50	55 60
[0440]	Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr	
[0441]	65	70 75 80
[0442]	Leu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0443]	85	90 95
[0444]	Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[0445]	100	105 110
[0446]	Leu Val Thr Val Ser Ala	
[0447]	115	
[0448]	<210>	22
[0449]	<211>	113
[0450]	<212>	PRT
[0451]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0452]	<400>	22
[0453]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly	
[0454]	1	5 10 15
[0455]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser	
[0456]	20	25 30
[0457]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[0458]	35	40 45
[0459]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
[0460]	50	55 60
[0461]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[0462]	65	70 75 80
[0463]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn	
[0464]	85	90 95
[0465]	Asp His Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile	
[0466]	100	105 110
[0467]	Lys	

[0468] <210> 23
 [0469] <211> 119
 [0470] <212> PRT
 [0471] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 [0472] <400> 23
 [0473] Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [0474] 1 5 10 15
 [0475] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ala Ser Tyr
 [0476] 20 25 30
 [0477] Lys Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 [0478] 35 40 45
 [0479] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Val Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0480] 50 55 60
 [0481] Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [0482] 65 70 75 80
 [0483] Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0484] 85 90 95
 [0485] Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [0486] 100 105 110
 [0487] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 [0488] 115
 [0489] <210> 24
 [0490] <211> 113
 [0491] <212> PRT
 [0492] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 [0493] <400> 24
 [0494] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
 [0495] 1 5 10 15
 [0496] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [0497] 20 25 30
 [0498] Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln
 [0499] 35 40 45
 [0500] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [0501] 50 55 60
 [0502] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [0503] 65 70 75 80
 [0504] Ile Ser Ser Val Gln Ala Val Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Ser
 [0505] 85 90 95
 [0506] Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val

[0507]		100		105		110
[0508]	Lys					
[0509]	<210>	25				
[0510]	<211>	117				
[0511]	<212>	PRT				
[0512]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)				
[0513]	<400>	25				
[0514]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala					
[0515]	1	5		10		15
[0516]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr					
[0517]		20		25		30
[0518]	Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[0519]		35		40		45
[0520]	Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Ser Lys Thr Ser Glu Lys Phe					
[0521]		50		55		60
[0522]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr					
[0523]	65	70		75		80
[0524]	Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys					
[0525]		85		90		95
[0526]	Ala Lys Leu Arg Gln Glu Arg Ile Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu					
[0527]		100		105		110
[0528]	Val Thr Val Ser Ala					
[0529]		115				
[0530]	<210>	26				
[0531]	<211>	107				
[0532]	<212>	PRT				
[0533]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)				
[0534]	<400>	26				
[0535]	Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly					
[0536]	1	5		10		15
[0537]	Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asp Val Trp					
[0538]		20		25		30
[0539]	Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Phe Pro Lys Leu Leu Ile					
[0540]		35		40		45
[0541]	Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[0542]		50		55		60
[0543]	Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[0544]	65	70		75		80
[0545]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu					

[0546]		85		90		95
[0547]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys					
[0548]		100		105		
[0549]	<210>	27				
[0550]	<211>	117				
[0551]	<212>	PRT				
[0552]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)				
[0553]	<400>	27				
[0554]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala					
[0555]	1	5		10		15
[0556]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr					
[0557]		20		25		30
[0558]	Ile Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[0559]		35		40		45
[0560]	Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Ser Lys Asn Asn Glu Lys Phe					
[0561]		50		55		60
[0562]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr					
[0563]	65	70		75		80
[0564]	Met Glu Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys					
[0565]		85		90		95
[0566]	Ala Lys Leu Arg Gln Glu Arg Ile Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu					
[0567]		100		105		110
[0568]	Val Thr Val Ser Ala					
[0569]		115				
[0570]	<210>	28				
[0571]	<211>	107				
[0572]	<212>	PRT				
[0573]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)				
[0574]	<400>	28				
[0575]	Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly					
[0576]	1	5		10		15
[0577]	Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asp Val Trp					
[0578]		20		25		30
[0579]	Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile					
[0580]		35		40		45
[0581]	Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[0582]		50		55		60
[0583]	Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[0584]	65	70		75		80

[0585]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu
[0586]	85 90 95
[0587]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[0588]	100 105
[0589]	<210> 29
[0590]	<211> 117
[0591]	<212> PRT
[0592]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0593]	<400> 29
[0594]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[0595]	1 5 10 15
[0596]	Ser Val Lys Met Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0597]	20 25 30
[0598]	Ile Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0599]	35 40 45
[0600]	Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Ile Phe
[0601]	50 55 60
[0602]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0603]	65 70 75 80
[0604]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0605]	85 90 95
[0606]	Ala Lys Leu Arg Gln Glu Arg Ile Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0607]	100 105 110
[0608]	Val Thr Val Ser Ala
[0609]	115
[0610]	<210> 30
[0611]	<211> 107
[0612]	<212> PRT
[0613]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0614]	<400> 30
[0615]	Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0616]	1 5 10 15
[0617]	Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asp Val Trp
[0618]	20 25 30
[0619]	Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
[0620]	35 40 45
[0621]	Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0622]	50 55 60
[0623]	Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0624]	65	70	75	80
[0625]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu			
[0626]	85	90	95	
[0627]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys			
[0628]	100	105		
[0629]	<210> 31			
[0630]	<211> 118			
[0631]	<212> PRT			
[0632]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)			
[0633]	<400> 31			
[0634]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr			
[0635]	1 5 10 15			
[0636]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr			
[0637]	20 25 30			
[0638]	Leu Ile Glu Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0639]	35 40 45			
[0640]	Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Leu			
[0641]	50 55 60			
[0642]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
[0643]	65 70 75 80			
[0644]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys			
[0645]	85 90 95			
[0646]	Ala Arg Tyr Val Lys Gly Asn Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[0647]	100 105 110			
[0648]	Ser Val Thr Val Ser Ser			
[0649]	115			
[0650]	<210> 32			
[0651]	<211> 113			
[0652]	<212> PRT			
[0653]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)			
[0654]	<400> 32			
[0655]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly			
[0656]	1 5 10 15			
[0657]	Glu Lys Val Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser			
[0658]	20 25 30			
[0659]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[0660]	35 40 45			
[0661]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[0662]	50 55 60			

[0663]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0664]	65 70 75 80
[0665]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Asn
[0666]	85 90 95
[0667]	Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
[0668]	100 105 110
[0669]	Thr
[0670]	<210> 33
[0671]	<211> 117
[0672]	<212> PRT
[0673]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0674]	<400> 33
[0675]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0676]	1 5 10 15
[0677]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0678]	20 25 30
[0679]	Ile Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0680]	35 40 45
[0681]	Gly Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ile Glu Tyr Ser Glu Lys Phe
[0682]	50 55 60
[0683]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0684]	65 70 75 80
[0685]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0686]	85 90 95
[0687]	Ser Lys Leu Arg Gln Glu Arg Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0688]	100 105 110
[0689]	Val Thr Val Ser Ala
[0690]	115
[0691]	<210> 34
[0692]	<211> 107
[0693]	<212> PRT
[0694]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0695]	<400> 34
[0696]	Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0697]	1 5 10 15
[0698]	Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
[0699]	20 25 30
[0700]	Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
[0701]	35 40 45

[0702]	Tyr	Lys	Ala	Ser	Asn	Leu	His	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0703]	50						55					60				
[0704]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gly	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[0705]	65					70					75				80	
[0706]	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Gln	Ser	Tyr	Pro	Leu
[0707]					85					90					95	
[0708]	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys					
[0709]				100						105						
[0710]	<210>	35														
[0711]	<211>	117														
[0712]	<212>	PRT														
[0713]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)														
[0714]	<400>	35														
[0715]	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln
[0716]	1			5					10					15		
[0717]	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ile	Ser	Tyr
[0718]				20					25					30		
[0719]	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu
[0720]			35				40						45			
[0721]	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Met
[0722]	50						55					60				
[0723]	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu
[0724]	65					70					75				80	
[0725]	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[0726]					85					90					95	
[0727]	Arg	Val	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[0728]				100						105					110	
[0729]	Leu	Thr	Val	Ser	Ser											
[0730]				115												
[0731]	<210>	36														
[0732]	<211>	113														
[0733]	<212>	PRT														
[0734]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)														
[0735]	<400>	36														
[0736]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Thr	Ala	Gly
[0737]	1			5						10				15		
[0738]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Ser
[0739]				20						25				30		
[0740]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln

[0741]	35	40	45
[0742]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val		
[0743]	50	55	60
[0744]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr		
[0745]	65	70	75
[0746]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Asn		
[0747]	85	90	95
[0748]	Asp Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
[0749]	100	105	110
[0750]	Lys		
[0751]	<210> 37		
[0752]	<211> 120		
[0753]	<212> PRT		
[0754]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0755]	<400> 37		
[0756]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[0757]	1	5	10
[0758]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[0759]	20	25	30
[0760]	Val Ile His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0761]	35	40	45
[0762]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
[0763]	50	55	60
[0764]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0765]	65	70	75
[0766]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0767]	85	90	95
[0768]	Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Lys Arg Asn Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln		
[0769]	100	105	110
[0770]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[0771]	115	120	
[0772]	<210> 38		
[0773]	<211> 113		
[0774]	<212> PRT		
[0775]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0776]	<400> 38		
[0777]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Ala Gly		
[0778]	1	5	10
[0779]	Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser		

[0780]	20	25	30
[0781]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln		
[0782]	35	40	45
[0783]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val		
[0784]	50	55	60
[0785]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile		
[0786]	65	70	75
[0787]	Ile Ser Ser Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn		
[0788]	85	90	95
[0789]	Asp His Phe Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu		
[0790]	100	105	110
[0791]	Lys		
[0792]	<210> 39		
[0793]	<211> 115		
[0794]	<212> PRT		
[0795]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0796]	<400> 39		
[0797]	Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala		
[0798]	1	5	10
[0799]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr		
[0800]	20	25	30
[0801]	Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile		
[0802]	35	40	45
[0803]	Gly Tyr Phe Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe		
[0804]	50	55	60
[0805]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0806]	65	70	75
[0807]	Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0808]	85	90	95
[0809]	Ala Cys Tyr Arg Phe Phe Ala Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr		
[0810]	100	105	110
[0811]	Val Ser Ser		
[0812]	115		
[0813]	<210> 40		
[0814]	<211> 113		
[0815]	<212> PRT		
[0816]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)		
[0817]	<400> 40		
[0818]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly		

[0819]	1	5	10	15
[0820]	Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser			
[0821]	20	25	30	
[0822]	Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
[0823]	35	40	45	
[0824]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
[0825]	50	55	60	
[0826]	Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
[0827]	65	70	75	80
[0828]	Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn			
[0829]	85	90	95	
[0830]	Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu			
[0831]	100	105	110	
[0832]	Lys			
[0833]	<210>	41		
[0834]	<211>	118		
[0835]	<212>	PRT		
[0836]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)		
[0837]	<400>	41		
[0838]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0839]	1	5	10	15
[0840]	Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Phe			
[0841]	20	25	30	
[0842]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0843]	35	40	45	
[0844]	Ala Phe Ile Asn Gly Asp Ser Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val			
[0845]	50	55	60	
[0846]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Ile Leu Phe			
[0847]	65	70	75	80
[0848]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
[0849]	85	90	95	
[0850]	Ala Arg Phe Ala Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[0851]	100	105	110	
[0852]	Thr Leu Thr Val Ser Ser			
[0853]	115			
[0854]	<210>	42		
[0855]	<211>	113		
[0856]	<212>	PRT		
[0857]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)		

[0858]	<400>	42															
[0859]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Thr	Ala	Gly	
[0860]	1				5					10					15		
[0861]	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Phe	Asn	Ser	
[0862]				20					25					30			
[0863]	Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Trp	Gln	
[0864]			35					40					45				
[0865]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	
[0866]		50					55					60					
[0867]	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	
[0868]	65					70					75					80	
[0869]	Ile	Thr	Ser	Val	Gln	Thr	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ile	
[0870]					85					90					95		
[0871]	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	
[0872]				100					105					110			
[0873]	Lys																
[0874]	<210>	43															
[0875]	<211>	118															
[0876]	<212>	PRT															
[0877]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)															
[0878]	<400>	43															
[0879]	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Gln	
[0880]	1				5					10					15		
[0881]	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ser	Asn	
[0882]				20					25					30			
[0883]	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	
[0884]			35					40					45				
[0885]	Gly	Val	Ile	Trp	Ala	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Met	
[0886]		50					55					60					
[0887]	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Leu	
[0888]	65					70					75					80	
[0889]	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	His	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
[0890]					85					90					95		
[0891]	Arg	Asp	Lys	Tyr	Asp	Gly	Thr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
[0892]				100					105					110			
[0893]	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser											
[0894]			115														
[0895]	<210>	44															
[0896]	<211>	106															

[0897]	<212>	PRT
[0898]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0899]	<400>	44
[0900]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly	
[0901]	1 5 10 15	
[0902]	Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Asn Met	
[0903]	20 25 30	
[0904]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr	
[0905]	35 40 45	
[0906]	Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser	
[0907]	50 55 60	
[0908]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu	
[0909]	65 70 75 80	
[0910]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr	
[0911]	85 90 95	
[0912]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[0913]	100 105	
[0914]	<210>	45
[0915]	<211>	119
[0916]	<212>	PRT
[0917]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0918]	<400>	45
[0919]	Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
[0920]	1 5 10 15	
[0921]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Arg Tyr	
[0922]	20 25 30	
[0923]	Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
[0924]	35 40 45	
[0925]	Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe	
[0926]	50 55 60	
[0927]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[0928]	65 70 75 80	
[0929]	Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0930]	85 90 95	
[0931]	Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[0932]	100 105 110	
[0933]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser	
[0934]	115	
[0935]	<210>	46

[0936] <211> 113
 [0937] <212> PRT
 [0938] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 [0939] <400> 46
 [0940] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
 [0941] 1 5 10 15
 [0942] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 [0943] 20 25 30
 [0944] Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 [0945] 35 40 45
 [0946] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 [0947] 50 55 60
 [0948] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 [0949] 65 70 75 80
 [0950] Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ser Ile Tyr Tyr Cys Gln Ser
 [0951] 85 90 95
 [0952] Asn Tyr Ile Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Thr Leu Glu Leu
 [0953] 100 105 110
 [0954] Gln
 [0955] <210> 47
 [0956] <211> 8
 [0957] <212> PRT
 [0958] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 [0959] <400> 47
 [0960] Gly Tyr Ala Tyr Thr Arg Tyr Asn
 [0961] 1 5
 [0962] <210> 48
 [0963] <211> 8
 [0964] <212> PRT
 [0965] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 [0966] <400> 48
 [0967] Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
 [0968] 1 5
 [0969] <210> 49
 [0970] <211> 12
 [0971] <212> PRT
 [0972] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 [0973] <400> 49
 [0974] Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr

[0975]	1	5	10
[0976]	<210>	50	
[0977]	<211>	12	
[0978]	<212>	PRT	
[0979]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[0980]	<400>	50	
[0981]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr		
[0982]	1	5	10
[0983]	<210>	51	
[0984]	<211>	3	
[0985]	<212>	PRT	
[0986]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[0987]	<400>	51	
[0988]	Trp Ala Ser		
[0989]	1		
[0990]	<210>	52	
[0991]	<211>	9	
[0992]	<212>	PRT	
[0993]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[0994]	<400>	52	
[0995]	Gln Ser Asn Tyr Ile Tyr Pro Phe Thr		
[0996]	1	5	
[0997]	<210>	53	
[0998]	<211>	8	
[0999]	<212>	PRT	
[1000]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1001]	<400>	53	
[1002]	Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly		
[1003]	1	5	
[1004]	<210>	54	
[1005]	<211>	7	
[1006]	<212>	PRT	
[1007]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1008]	<400>	54	
[1009]	Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr		
[1010]	1	5	
[1011]	<210>	55	
[1012]	<211>	12	
[1013]	<212>	PRT	

[1014]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1015]	<400>	55
[1016]	Ala Arg Asp Phe Thr Thr Ala Thr Gly Phe Asp Tyr	
[1017]	1	5 10
[1018]	<210>	56
[1019]	<211>	12
[1020]	<212>	PRT
[1021]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1022]	<400>	56
[1023]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1024]	1	5 10
[1025]	<210>	57
[1026]	<211>	3
[1027]	<212>	PRT
[1028]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1029]	<400>	57
[1030]	Gly Ala Ser	
[1031]	1	
[1032]	<210>	58
[1033]	<211>	9
[1034]	<212>	PRT
[1035]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1036]	<400>	58
[1037]	Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Phe Thr	
[1038]	1	5
[1039]	<210>	59
[1040]	<211>	8
[1041]	<212>	PRT
[1042]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1043]	<400>	59
[1044]	Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Thr	
[1045]	1	5
[1046]	<210>	60
[1047]	<211>	8
[1048]	<212>	PRT
[1049]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1050]	<400>	60
[1051]	Ile Ile Ile Gly Gly Ser Tyr Thr	
[1052]	1	5

[1053]	<210>	61
[1054]	<211>	11
[1055]	<212>	PRT
[1056]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1057]	<400>	61
[1058]	Ala Arg Gln Gly Tyr Gly Asn Ser Phe Pro Tyr	
[1059]	1	5 10
[1060]	<210>	62
[1061]	<211>	12
[1062]	<212>	PRT
[1063]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1064]	<400>	62
[1065]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1066]	1	5 10
[1067]	<210>	63
[1068]	<211>	3
[1069]	<212>	PRT
[1070]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1071]	<400>	63
[1072]	Trp Ala Ser	
[1073]	1	
[1074]	<210>	64
[1075]	<211>	9
[1076]	<212>	PRT
[1077]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1078]	<400>	64
[1079]	Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr	
[1080]	1	5
[1081]	<210>	65
[1082]	<211>	8
[1083]	<212>	PRT
[1084]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1085]	<400>	65
[1086]	Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn	
[1087]	1	5
[1088]	<210>	66
[1089]	<211>	8
[1090]	<212>	PRT
[1091]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)

[1092]	<400>	66
[1093]	Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr	
[1094]	1	5
[1095]	<210>	67
[1096]	<211>	11
[1097]	<212>	PRT
[1098]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1099]	<400>	67
[1100]	Ala Arg Leu Gly Leu Gly Asn Ala Met Asp Tyr	
[1101]	1	5 10
[1102]	<210>	68
[1103]	<211>	12
[1104]	<212>	PRT
[1105]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1106]	<400>	68
[1107]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Ser Tyr	
[1108]	1	5 10
[1109]	<210>	69
[1110]	<211>	3
[1111]	<212>	PRT
[1112]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1113]	<400>	69
[1114]	Trp Ala Ser	
[1115]	1	
[1116]	<210>	70
[1117]	<211>	9
[1118]	<212>	PRT
[1119]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1120]	<400>	70
[1121]	Gln Asn Asp Tyr Tyr Tyr Pro Phe Thr	
[1122]	1	5
[1123]	<210>	71
[1124]	<211>	8
[1125]	<212>	PRT
[1126]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1127]	<400>	71
[1128]	Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Leu	
[1129]	1	5
[1130]	<210>	72

[1131]	<211>	8
[1132]	<212>	PRT
[1133]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1134]	<400>	72
[1135]	Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr	
[1136]	1	5
[1137]	<210>	73
[1138]	<211>	13
[1139]	<212>	PRT
[1140]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1141]	<400>	73
[1142]	Ala Arg Leu Ala Tyr Gly Tyr Gly Asn Ala Val Asp Tyr	
[1143]	1	5 10
[1144]	<210>	74
[1145]	<211>	12
[1146]	<212>	PRT
[1147]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1148]	<400>	74
[1149]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1150]	1	5 10
[1151]	<210>	75
[1152]	<211>	3
[1153]	<212>	PRT
[1154]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1155]	<400>	75
[1156]	Gly Ala Ser	
[1157]	1	
[1158]	<210>	76
[1159]	<211>	9
[1160]	<212>	PRT
[1161]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1162]	<400>	76
[1163]	Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr	
[1164]	1	5
[1165]	<210>	77
[1166]	<211>	8
[1167]	<212>	PRT
[1168]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1169]	<400>	77

[1170]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Leu
[1171]	1 5
[1172]	<210> 78
[1173]	<211> 8
[1174]	<212> PRT
[1175]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1176]	<400> 78
[1177]	Ile Asn Pro Thr Thr Asp Tyr Thr
[1178]	1 5
[1179]	<210> 79
[1180]	<211> 13
[1181]	<212> PRT
[1182]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1183]	<400> 79
[1184]	Gly Arg Leu Gly Tyr Tyr Lys Arg Asn Ala Met Asp His
[1185]	1 5 10
[1186]	<210> 80
[1187]	<211> 12
[1188]	<212> PRT
[1189]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1190]	<400> 80
[1191]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr
[1192]	1 5 10
[1193]	<210> 81
[1194]	<211> 3
[1195]	<212> PRT
[1196]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1197]	<400> 81
[1198]	Gly Ala Ser
[1199]	1
[1200]	<210> 82
[1201]	<211> 9
[1202]	<212> PRT
[1203]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1204]	<400> 82
[1205]	Gln Asn Asp His Phe Tyr Pro Leu Thr
[1206]	1 5
[1207]	<210> 83
[1208]	<211> 8

[1209]	<212>	PRT
[1210]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1211]	<400>	83
[1212]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Tyr	
[1213]	1	5
[1214]	<210>	84
[1215]	<211>	10
[1216]	<212>	PRT
[1217]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1218]	<400>	84
[1219]	Ser Arg Asn Lys Ala Asn Asp Tyr Thr Thr	
[1220]	1	5 10
[1221]	<210>	85
[1222]	<211>	12
[1223]	<212>	PRT
[1224]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1225]	<400>	85
[1226]	Ala Arg Asp Ala Cys Pro Trp Asp Trp Phe Ala Tyr	
[1227]	1	5 10
[1228]	<210>	86
[1229]	<211>	12
[1230]	<212>	PRT
[1231]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1232]	<400>	86
[1233]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1234]	1	5 10
[1235]	<210>	87
[1236]	<211>	3
[1237]	<212>	PRT
[1238]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1239]	<400>	87
[1240]	Trp Ala Ser	
[1241]	1	
[1242]	<210>	88
[1243]	<211>	9
[1244]	<212>	PRT
[1245]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1246]	<400>	88
[1247]	Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr	

[1248]	1	5	
[1249]	<210>	89	
[1250]	<211>	8	
[1251]	<212>	PRT	
[1252]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1253]	<400>	89	
[1254]	Asp Tyr Ala Phe Thr Arg Tyr Asn		
[1255]	1	5	
[1256]	<210>	90	
[1257]	<211>	8	
[1258]	<212>	PRT	
[1259]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1260]	<400>	90	
[1261]	Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr		
[1262]	1	5	
[1263]	<210>	91	
[1264]	<211>	12	
[1265]	<212>	PRT	
[1266]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1267]	<400>	91	
[1268]	Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr		
[1269]	1	5	10
[1270]	<210>	92	
[1271]	<211>	12	
[1272]	<212>	PRT	
[1273]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1274]	<400>	92	
[1275]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr		
[1276]	1	5	10
[1277]	<210>	93	
[1278]	<211>	3	
[1279]	<212>	PRT	
[1280]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1281]	<400>	93	
[1282]	Trp Ala Ser		
[1283]	1		
[1284]	<210>	94	
[1285]	<211>	9	
[1286]	<212>	PRT	

[1287]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1288]	<400>	94
[1289]	Gln Ser Asn Tyr Ile Tyr Pro Phe Thr	
[1290]	1	5
[1291]	<210>	95
[1292]	<211>	8
[1293]	<212>	PRT
[1294]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1295]	<400>	95
[1296]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Leu	
[1297]	1	5
[1298]	<210>	96
[1299]	<211>	8
[1300]	<212>	PRT
[1301]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1302]	<400>	96
[1303]	Ile Ile Pro Ser Asn Gly Arg Thr	
[1304]	1	5
[1305]	<210>	97
[1306]	<211>	13
[1307]	<212>	PRT
[1308]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1309]	<400>	97
[1310]	Ala Arg Leu Ala Tyr Gly Tyr Gly Asn Ala Val Asp Tyr	
[1311]	1	5 10
[1312]	<210>	98
[1313]	<211>	12
[1314]	<212>	PRT
[1315]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1316]	<400>	98
[1317]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1318]	1	5 10
[1319]	<210>	99
[1320]	<211>	3
[1321]	<212>	PRT
[1322]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1323]	<400>	99
[1324]	Gly Ala Ser	
[1325]	1	

[1326]	<210>	100	
[1327]	<211>	9	
[1328]	<212>	PRT	
[1329]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1330]	<400>	100	
[1331]	Gln Asn Asp His Thr Tyr Pro Leu Thr		
[1332]	1	5	
[1333]	<210>	101	
[1334]	<211>	8	
[1335]	<212>	PRT	
[1336]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1337]	<400>	101	
[1338]	Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Lys		
[1339]	1	5	
[1340]	<210>	102	
[1341]	<211>	8	
[1342]	<212>	PRT	
[1343]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1344]	<400>	102	
[1345]	Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Pro		
[1346]	1	5	
[1347]	<210>	103	
[1348]	<211>	11	
[1349]	<212>	PRT	
[1350]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1351]	<400>	103	
[1352]	Ala Arg Leu Asp Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr		
[1353]	1	5	10
[1354]	<210>	104	
[1355]	<211>	12	
[1356]	<212>	PRT	
[1357]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1358]	<400>	104	
[1359]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr		
[1360]	1	5	10
[1361]	<210>	105	
[1362]	<211>	3	
[1363]	<212>	PRT	
[1364]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	

[1365]	<400>	105	
[1366]	Gly Ala Ser		
[1367]	1		
[1368]	<210>	106	
[1369]	<211>	9	
[1370]	<212>	PRT	
[1371]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1372]	<400>	106	
[1373]	Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Phe Thr		
[1374]	1	5	
[1375]	<210>	107	
[1376]	<211>	8	
[1377]	<212>	PRT	
[1378]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1379]	<400>	107	
[1380]	Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Ser		
[1381]	1	5	
[1382]	<210>	108	
[1383]	<211>	8	
[1384]	<212>	PRT	
[1385]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1386]	<400>	108	
[1387]	Phe Arg Pro Tyr Asn Asp Asp Thr		
[1388]	1	5	
[1389]	<210>	109	
[1390]	<211>	11	
[1391]	<212>	PRT	
[1392]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1393]	<400>	109	
[1394]	Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Ala Tyr		
[1395]	1	5	10
[1396]	<210>	110	
[1397]	<211>	12	
[1398]	<212>	PRT	
[1399]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1400]	<400>	110	
[1401]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr		
[1402]	1	5	10
[1403]	<210>	111	

[1404]	<211>	3
[1405]	<212>	PRT
[1406]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1407]	<400>	111
[1408]	Gly Ala Ser	
[1409]	1	
[1410]	<210>	112
[1411]	<211>	9
[1412]	<212>	PRT
[1413]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1414]	<400>	112
[1415]	Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Phe Thr	
[1416]	1	5
[1417]	<210>	113
[1418]	<211>	8
[1419]	<212>	PRT
[1420]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1421]	<400>	113
[1422]	Gly Tyr Ala Phe Ala Ser Tyr Lys	
[1423]	1	5
[1424]	<210>	114
[1425]	<211>	8
[1426]	<212>	PRT
[1427]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1428]	<400>	114
[1429]	Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Val Thr	
[1430]	1	5
[1431]	<210>	115
[1432]	<211>	12
[1433]	<212>	PRT
[1434]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1435]	<400>	115
[1436]	Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Asp Tyr	
[1437]	1	5 10
[1438]	<210>	116
[1439]	<211>	12
[1440]	<212>	PRT
[1441]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1442]	<400>	116

[1443]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr
[1444]	1 5 10
[1445]	<210> 117
[1446]	<211> 3
[1447]	<212> PRT
[1448]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1449]	<400> 117
[1450]	Trp Ala Ser
[1451]	1
[1452]	<210> 118
[1453]	<211> 9
[1454]	<212> PRT
[1455]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1456]	<400> 118
[1457]	Gln Ser Ala Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
[1458]	1 5
[1459]	<210> 119
[1460]	<211> 8
[1461]	<212> PRT
[1462]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1463]	<400> 119
[1464]	Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Ile
[1465]	1 5
[1466]	<210> 120
[1467]	<211> 8
[1468]	<212> PRT
[1469]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1470]	<400> 120
[1471]	Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Ser
[1472]	1 5
[1473]	<210> 121
[1474]	<211> 10
[1475]	<212> PRT
[1476]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1477]	<400> 121
[1478]	Ala Lys Leu Arg Gln Glu Arg Ile Ala Tyr
[1479]	1 5 10
[1480]	<210> 122
[1481]	<211> 6

[1482] <212> PRT
[1483] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1484] <400> 122
[1485] Gln Asn Ile Asp Val Trp
[1486] 1 5
[1487] <210> 123
[1488] <211> 3
[1489] <212> PRT
[1490] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1491] <400> 123
[1492] Lys Ala Ser
[1493] 1
[1494] <210> 124
[1495] <211> 9
[1496] <212> PRT
[1497] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1498] <400> 124
[1499] Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu Thr
[1500] 1 5
[1501] <210> 125
[1502] <211> 8
[1503] <212> PRT
[1504] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1505] <400> 125
[1506] Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Ile
[1507] 1 5
[1508] <210> 126
[1509] <211> 8
[1510] <212> PRT
[1511] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1512] <400> 126
[1513] Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Ser
[1514] 1 5
[1515] <210> 127
[1516] <211> 10
[1517] <212> PRT
[1518] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1519] <400> 127
[1520] Ala Lys Leu Arg Gln Glu Arg Ile Ala Tyr

[1521]	1	5	10
[1522]	<210>	128	
[1523]	<211>	6	
[1524]	<212>	PRT	
[1525]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1526]	<400>	128	
[1527]	Gln Asn Ile Asp Val Trp		
[1528]	1	5	
[1529]	<210>	129	
[1530]	<211>	3	
[1531]	<212>	PRT	
[1532]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1533]	<400>	129	
[1534]	Lys Ala Ser		
[1535]	1		
[1536]	<210>	130	
[1537]	<211>	9	
[1538]	<212>	PRT	
[1539]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1540]	<400>	130	
[1541]	Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu Thr		
[1542]	1	5	
[1543]	<210>	131	
[1544]	<211>	9	
[1545]	<212>	PRT	
[1546]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1547]	<400>	131	
[1548]	Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu Thr		
[1549]	1	5	
[1550]	<210>	132	
[1551]	<211>	8	
[1552]	<212>	PRT	
[1553]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1554]	<400>	132	
[1555]	Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr		
[1556]	1	5	
[1557]	<210>	133	
[1558]	<211>	10	
[1559]	<212>	PRT	

[1560] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1561] <400> 133
[1562] Ala Lys Leu Arg Gln Glu Arg Ile Ala Tyr
[1563] 1 5 10
[1564] <210> 134
[1565] <211> 6
[1566] <212> PRT
[1567] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1568] <400> 134
[1569] Gln Asn Ile Asp Val Trp
[1570] 1 5
[1571] <210> 135
[1572] <211> 3
[1573] <212> PRT
[1574] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1575] <400> 135
[1576] Lys Ala Ser
[1577] 1
[1578] <210> 136
[1579] <211> 9
[1580] <212> PRT
[1581] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1582] <400> 136
[1583] Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu Thr
[1584] 1 5
[1585] <210> 137
[1586] <211> 8
[1587] <212> PRT
[1588] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1589] <400> 137
[1590] Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu
[1591] 1 5
[1592] <210> 138
[1593] <211> 8
[1594] <212> PRT
[1595] <213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1596] <400> 138
[1597] Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr
[1598] 1 5

[1599]	<210>	139
[1600]	<211>	11
[1601]	<212>	PRT
[1602]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1603]	<400>	139
[1604]	Ala Arg Tyr Val Lys Gly Asn Ala Leu Asp Tyr	
[1605]	1	5 10
[1606]	<210>	140
[1607]	<211>	12
[1608]	<212>	PRT
[1609]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1610]	<400>	140
[1611]	Gln Ser Leu Phe Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1612]	1	5 10
[1613]	<210>	141
[1614]	<211>	3
[1615]	<212>	PRT
[1616]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1617]	<400>	141
[1618]	Trp Ala Ser	
[1619]	1	
[1620]	<210>	142
[1621]	<211>	9
[1622]	<212>	PRT
[1623]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1624]	<400>	142
[1625]	Gln Asn Ser Tyr Ser Phe Pro Leu Thr	
[1626]	1	5
[1627]	<210>	143
[1628]	<211>	8
[1629]	<212>	PRT
[1630]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1631]	<400>	143
[1632]	Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ile	
[1633]	1	5
[1634]	<210>	144
[1635]	<211>	8
[1636]	<212>	PRT
[1637]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)

[1638]	<400>	144
[1639]	Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ile	
[1640]	1	5
[1641]	<210>	145
[1642]	<211>	10
[1643]	<212>	PRT
[1644]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1645]	<400>	145
[1646]	Ser Lys Leu Arg Gln Glu Arg Phe Ala Tyr	
[1647]	1	5 10
[1648]	<210>	146
[1649]	<211>	6
[1650]	<212>	PRT
[1651]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1652]	<400>	146
[1653]	Gln Asn Ile Asn Val Trp	
[1654]	1	5
[1655]	<210>	147
[1656]	<211>	3
[1657]	<212>	PRT
[1658]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1659]	<400>	147
[1660]	Lys Ala Ser	
[1661]	1	
[1662]	<210>	148
[1663]	<211>	9
[1664]	<212>	PRT
[1665]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1666]	<400>	148
[1667]	Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Leu Thr	
[1668]	1	5
[1669]	<210>	149
[1670]	<211>	8
[1671]	<212>	PRT
[1672]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1673]	<400>	149
[1674]	Gly Phe Ser Leu Ile Ser Tyr Gly	
[1675]	1	5
[1676]	<210>	150

[1677]	<211>	7
[1678]	<212>	PRT
[1679]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1680]	<400>	150
[1681]	Ile Trp Ala Gly Gly Asn Thr	
[1682]	1	5
[1683]	<210>	151
[1684]	<211>	11
[1685]	<212>	PRT
[1686]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1687]	<400>	151
[1688]	Ala Arg Val Tyr Tyr Gly Asn Ser Phe Asp Tyr	
[1689]	1	5 10
[1690]	<210>	152
[1691]	<211>	12
[1692]	<212>	PRT
[1693]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1694]	<400>	152
[1695]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1696]	1	5 10
[1697]	<210>	153
[1698]	<211>	3
[1699]	<212>	PRT
[1700]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1701]	<400>	153
[1702]	Trp Ala Ser	
[1703]	1	
[1704]	<210>	154
[1705]	<211>	9
[1706]	<212>	PRT
[1707]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1708]	<400>	154
[1709]	His Asn Asp Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr	
[1710]	1	5
[1711]	<210>	155
[1712]	<211>	8
[1713]	<212>	PRT
[1714]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1715]	<400>	155

[1716]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
[1717]	1 5
[1718]	<210> 156
[1719]	<211> 8
[1720]	<212> PRT
[1721]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1722]	<400> 156
[1723]	Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Ser
[1724]	1 5
[1725]	<210> 157
[1726]	<211> 13
[1727]	<212> PRT
[1728]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1729]	<400> 157
[1730]	Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Lys Arg Asn Ala Leu Asp Tyr
[1731]	1 5 10
[1732]	<210> 158
[1733]	<211> 12
[1734]	<212> PRT
[1735]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1736]	<400> 158
[1737]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr
[1738]	1 5 10
[1739]	<210> 159
[1740]	<211> 3
[1741]	<212> PRT
[1742]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1743]	<400> 159
[1744]	Gly Ala Ser
[1745]	1
[1746]	<210> 160
[1747]	<211> 9
[1748]	<212> PRT
[1749]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[1750]	<400> 160
[1751]	Gln Asn Asp His Phe Tyr Pro Leu Thr
[1752]	1 5
[1753]	<210> 161
[1754]	<211> 8

[1755]	<212>	PRT
[1756]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1757]	<400>	161
[1758]	Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Tyr	
[1759]	1	5
[1760]	<210>	162
[1761]	<211>	8
[1762]	<212>	PRT
[1763]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1764]	<400>	162
[1765]	Phe Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr	
[1766]	1	5
[1767]	<210>	163
[1768]	<211>	8
[1769]	<212>	PRT
[1770]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1771]	<400>	163
[1772]	Ala Cys Tyr Arg Phe Phe Ala Val	
[1773]	1	5
[1774]	<210>	164
[1775]	<211>	12
[1776]	<212>	PRT
[1777]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1778]	<400>	164
[1779]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1780]	1	5 10
[1781]	<210>	165
[1782]	<211>	3
[1783]	<212>	PRT
[1784]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1785]	<400>	165
[1786]	Trp Ala Ser	
[1787]	1	
[1788]	<210>	166
[1789]	<211>	9
[1790]	<212>	PRT
[1791]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1792]	<400>	166
[1793]	Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr	

[1794]	1	5	
[1795]	<210>	167	
[1796]	<211>	8	
[1797]	<212>	PRT	
[1798]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1799]	<400>	167	
[1800]	Gly Phe Thr Phe Ser Thr Phe Gly		
[1801]	1	5	
[1802]	<210>	168	
[1803]	<211>	8	
[1804]	<212>	PRT	
[1805]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1806]	<400>	168	
[1807]	Ile Asn Gly Asp Ser Ser Ser Ile		
[1808]	1	5	
[1809]	<210>	169	
[1810]	<211>	11	
[1811]	<212>	PRT	
[1812]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1813]	<400>	169	
[1814]	Ala Arg Phe Ala Arg Gly Asn Ser Phe Asp Tyr		
[1815]	1	5	10
[1816]	<210>	170	
[1817]	<211>	12	
[1818]	<212>	PRT	
[1819]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1820]	<400>	170	
[1821]	Gln Ser Leu Phe Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr		
[1822]	1	5	10
[1823]	<210>	171	
[1824]	<211>	3	
[1825]	<212>	PRT	
[1826]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)	
[1827]	<400>	171	
[1828]	Trp Ala Ser		
[1829]	1		
[1830]	<210>	172	
[1831]	<211>	9	
[1832]	<212>	PRT	

[1833]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1834]	<400>	172
[1835]	Gln Ile Gly Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr	
[1836]	1	5
[1837]	<210>	173
[1838]	<211>	8
[1839]	<212>	PRT
[1840]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1841]	<400>	173
[1842]	Gly Phe Ser Leu Thr Ser Asn Gly	
[1843]	1	5
[1844]	<210>	174
[1845]	<211>	7
[1846]	<212>	PRT
[1847]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1848]	<400>	174
[1849]	Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr	
[1850]	1	5
[1851]	<210>	175
[1852]	<211>	12
[1853]	<212>	PRT
[1854]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1855]	<400>	175
[1856]	Ala Arg Asp Lys Tyr Asp Gly Thr Gly Phe Asp Tyr	
[1857]	1	5 10
[1858]	<210>	176
[1859]	<211>	5
[1860]	<212>	PRT
[1861]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1862]	<400>	176
[1863]	Ser Ser Val Ser Asn	
[1864]	1	5
[1865]	<210>	177
[1866]	<211>	3
[1867]	<212>	PRT
[1868]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1869]	<400>	177
[1870]	Asp Thr Ser	
[1871]	1	

[1872]	<210>	178
[1873]	<211>	9
[1874]	<212>	PRT
[1875]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1876]	<400>	178
[1877]	Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr	
[1878]	1	5
[1879]	<210>	179
[1880]	<211>	8
[1881]	<212>	PRT
[1882]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1883]	<400>	179
[1884]	Gly Tyr Ala Phe Thr Arg Tyr Asn	
[1885]	1	5
[1886]	<210>	180
[1887]	<211>	8
[1888]	<212>	PRT
[1889]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1890]	<400>	180
[1891]	Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr	
[1892]	1	5
[1893]	<210>	181
[1894]	<211>	12
[1895]	<212>	PRT
[1896]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1897]	<400>	181
[1898]	Ala Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Asn Ala Met Asp Tyr	
[1899]	1	5 10
[1900]	<210>	182
[1901]	<211>	12
[1902]	<212>	PRT
[1903]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1904]	<400>	182
[1905]	Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys Asn Tyr	
[1906]	1	5 10
[1907]	<210>	183
[1908]	<211>	3
[1909]	<212>	PRT
[1910]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)

[1911]	<400>	183
[1912]	Trp Ala Ser	
[1913]	1	
[1914]	<210>	184
[1915]	<211>	9
[1916]	<212>	PRT
[1917]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[1918]	<400>	184
[1919]	Gln Ser Asn Tyr Ile Tyr Pro Phe Thr	
[1920]	1	5
[1921]	<210>	185
[1922]	<211>	125
[1923]	<212>	PRT
[1924]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[1925]	<400>	185
[1926]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1927]	1	5 10 15
[1928]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[1929]		20 25 30
[1930]	Gly Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1931]		35 40 45
[1932]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val	
[1933]		50 55 60
[1934]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn	
[1935]		65 70 75 80
[1936]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1937]		85 90 95
[1938]	Ala Arg Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met	
[1939]		100 105 110
[1940]	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala	
[1941]		115 120 125
[1942]	<210>	186
[1943]	<211>	110
[1944]	<212>	PRT
[1945]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[1946]	<400>	186
[1947]	Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly	
[1948]	1	5 10 15
[1949]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser	

[1950]		20		25		30											
[1951]	Tyr	Tyr	Pro	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Thr	
[1952]			35					40					45				
[1953]	Leu	Ile	Tyr	Arg	Thr	Asn	Thr	Arg	Ser	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	
[1954]		50					55					60					
[1955]	Ser	Gly	Ser	Ile	Leu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Ala	
[1956]	65					70					75					80	
[1957]	Gln	Ala	Pro	Asp	Glu	Ser	Asn	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Tyr	Met	Gly	Ser	
[1958]					85					90					95		
[1959]	Gly	Ile	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu			
[1960]				100					105					110			
[1961]	<210>	187															
[1962]	<211>	124															
[1963]	<212>	PRT															
[1964]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[1965]	<400>	187															
[1966]	Gln	Leu	Arg	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
[1967]	1			5					10					15			
[1968]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
[1969]				20					25				30				
[1970]	Arg	Ser	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
[1971]			35					40					45				
[1972]	Leu	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
[1973]		50					55					60					
[1974]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
[1975]	65					70					75					80	
[1976]	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Val	Thr	Ala	Thr	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
[1977]					85					90					95		
[1978]	Cys	Ala	Arg	Gln	Thr	Leu	Arg	Tyr	Phe	Asp	Trp	Leu	Ser	Pro	Phe	Asp	
[1979]				100					105					110			
[1980]	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[1981]			115						120								
[1982]	<210>	188															
[1983]	<211>	108															
[1984]	<212>	PRT															
[1985]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[1986]	<400>	188															
[1987]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
[1988]	1			5					10					15			

[1989]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn
[1990]	20 25 30
[1991]	Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[1992]	35 40 45
[1993]	Ile Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
[1994]	50 55 60
[1995]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
[1996]	65 70 75 80
[1997]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro
[1998]	85 90 95
[1999]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[2000]	100 105
[2001]	<210> 189
[2002]	<211> 124
[2003]	<212> PRT
[2004]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2005]	<400> 189
[2006]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[2007]	1 5 10 15
[2008]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Gly Pro Ile Ser Ser Ser
[2009]	20 25 30
[2010]	Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[2011]	35 40 45
[2012]	Trp Ile Gly Ser Phe His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[2013]	50 55 60
[2014]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[2015]	65 70 75 80
[2016]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[2017]	85 90 95
[2018]	Cys Ala Arg Leu Val Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Gly Phe Phe Asp
[2019]	100 105 110
[2020]	Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2021]	115 120
[2022]	<210> 190
[2023]	<211> 108
[2024]	<212> PRT
[2025]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2026]	<400> 190
[2027]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[2028]	1	5	10	15
[2029]	Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser			
[2030]	20	25	30	
[2031]	Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
[2032]	35	40	45	
[2033]	Ile Tyr Gly Thr Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser			
[2034]	50	55	60	
[2035]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln			
[2036]	65	70	75	80
[2037]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro			
[2038]	85	90	95	
[2039]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Phe Lys			
[2040]	100	105		
[2041]	<210>	191		
[2042]	<211>	125		
[2043]	<212>	PRT		
[2044]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[2045]	<400>	191		
[2046]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[2047]	1	5	10	15
[2048]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr			
[2049]	20	25	30	
[2050]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2051]	35	40	45	
[2052]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Asn Tyr Val Asp Ser Val			
[2053]	50	55	60	
[2054]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[2055]	65	70	75	80
[2056]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2057]	85	90	95	
[2058]	Ala Arg Arg Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Gly Met			
[2059]	100	105	110	
[2060]	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
[2061]	115	120	125	
[2062]	<210>	192		
[2063]	<211>	110		
[2064]	<212>	PRT		
[2065]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[2066]	<400>	192		

[2067]	Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
[2068]	1 5 10 15
[2069]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser
[2070]	20 25 30
[2071]	Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
[2072]	35 40 45
[2073]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asn Thr Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[2074]	50 55 60
[2075]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
[2076]	65 70 75 80
[2077]	Gln Ala Asp Asp Asp Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Met Gly Ser
[2078]	85 90 95
[2079]	Gly Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2080]	100 105 110
[2081]	<210> 193
[2082]	<211> 125
[2083]	<212> PRT
[2084]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2085]	<400> 193
[2086]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2087]	1 5 10 15
[2088]	Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
[2089]	20 25 30
[2090]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2091]	35 40 45
[2092]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[2093]	50 55 60
[2094]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2095]	65 70 75 80
[2096]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2097]	85 90 95
[2098]	Ala Arg Asp His Tyr Asp Ile Phe Thr Thr Tyr Tyr Pro Arg Gly Met
[2099]	100 105 110
[2100]	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2101]	115 120 125
[2102]	<210> 194
[2103]	<211> 107
[2104]	<212> PRT
[2105]	<213> 智人(Homo sapiens)

[2106]	<400>	194
[2107]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2108]	1	5 10 15
[2109]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
[2110]	20	25 30
[2111]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile	
[2112]	35	40 45
[2113]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2114]	50	55 60
[2115]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2116]	65	70 75 80
[2117]	Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Phe	
[2118]	85	90 95
[2119]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Glu Ile Arg	
[2120]	100	105
[2121]	<210>	195
[2122]	<211>	124
[2123]	<212>	PRT
[2124]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2125]	<400>	195
[2126]	Gln Met Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[2127]	1	5 10 15
[2128]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Pro Ile Ser Ser Ser	
[2129]	20	25 30
[2130]	Arg Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[2131]	35	40 45
[2132]	Trp Ile Gly Ser Phe His Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Lys Pro Ser	
[2133]	50	55 60
[2134]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu	
[2135]	65	70 75 80
[2136]	Ser Leu Glu Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[2137]	85	90 95
[2138]	Cys Ala Arg Leu Val Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Gly Tyr Phe Asp	
[2139]	100	105 110
[2140]	Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2141]	115	120
[2142]	<210>	196
[2143]	<211>	108
[2144]	<212>	PRT

[2145]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2146]	<400>	196
[2147]	Glu Phe Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2148]	1	5 10 15
[2149]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Asn	
[2150]		20 25 30
[2151]	Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[2152]		35 40 45
[2153]	Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Ala Ile Pro Ala Arg Phe Ser	
[2154]	50	55 60
[2155]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	
[2156]	65	70 75 80
[2157]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro	
[2158]		85 90 95
[2159]	Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
[2160]		100 105
[2161]	<210>	197
[2162]	<211>	120
[2163]	<212>	PRT
[2164]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2165]	<400>	197
[2166]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2167]	1	5 10 15
[2168]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[2169]		20 25 30
[2170]	Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2171]		35 40 45
[2172]	Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[2173]	50	55 60
[2174]	Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2175]	65	70 75 80
[2176]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2177]		85 90 95
[2178]	Gly Lys Pro Leu Leu Gly Gly Thr Gly Leu Trp Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2179]		100 105 110
[2180]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2181]		115 120
[2182]	<210>	198
[2183]	<211>	107

[2184]	<212>	PRT
[2185]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2186]	<400>	198
[2187]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2188]	1	5 10 15
[2189]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[2190]	20	25 30
[2191]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[2192]	35	40 45
[2193]	Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[2194]	50	55 60
[2195]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[2196]	65	70 75 80
[2197]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu	
[2198]	85	90 95
[2199]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2200]	100	105
[2201]	<210>	199
[2202]	<211>	127
[2203]	<212>	PRT
[2204]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2205]	<400>	199
[2206]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[2207]	1	5 10 15
[2208]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[2209]	20	25 30
[2210]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2211]	35	40 45
[2212]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Lys Tyr Ala Asp Ser Val	
[2213]	50	55 60
[2214]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2215]	65	70 75 80
[2216]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2217]	85	90 95
[2218]	Ala Arg Arg Tyr Asp Val Leu Thr Ala Tyr Pro Tyr Tyr Phe Tyr Tyr	
[2219]	100	105 110
[2220]	Asn Met Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
[2221]	115	120 125
[2222]	<210>	200

[2223]	<211>	110
[2224]	<212>	PRT
[2225]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2226]	<400>	200
[2227]	Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly	
[2228]	1	5 10 15
[2229]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser	
[2230]	20	25 30
[2231]	Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr	
[2232]	35	40 45
[2233]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asn Thr Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[2234]	50	55 60
[2235]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala	
[2236]	65	70 75 80
[2237]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Met Gly Ser	
[2238]	85	90 95
[2239]	Gly Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[2240]	100	105 110
[2241]	<210>	201
[2242]	<211>	120
[2243]	<212>	PRT
[2244]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2245]	<400>	201
[2246]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2247]	1	5 10 15
[2248]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe	
[2249]	20	25 30
[2250]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2251]	35	40 45
[2252]	Ser Ser Leu Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Met	
[2253]	50	55 60
[2254]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2255]	65	70 75 80
[2256]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[2257]	85	90 95
[2258]	Ala Lys Ser Leu Ser Tyr Tyr His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2259]	100	105 110
[2260]	Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser	
[2261]	115	120

[2262]	<210>	202
[2263]	<211>	107
[2264]	<212>	PRT
[2265]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2266]	<400>	202
[2267]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2268]	1	5 10 15
[2269]	Asp Arg Val Pro Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Phe	
[2270]	20	25 30
[2271]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile	
[2272]	35	40 45
[2273]	His Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2274]	50	55 60
[2275]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro	
[2276]	65	70 75 80
[2277]	Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu	
[2278]	85	90 95
[2279]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2280]	100	105
[2281]	<210>	203
[2282]	<211>	120
[2283]	<212>	PRT
[2284]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2285]	<400>	203
[2286]	Glu Val Gln Leu Ser Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Glu	
[2287]	1	5 10 15
[2288]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[2289]	20	25 30
[2290]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2291]	35	40 45
[2292]	Ser Ser Leu Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Ile	
[2293]	50	55 60
[2294]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2295]	65	70 75 80
[2296]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[2297]	85	90 95
[2298]	Ala Lys Ser Leu Ser Tyr Tyr His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln	
[2299]	100	105 110
[2300]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	

[2301]	115	120
[2302]	<210> 204	
[2303]	<211> 107	
[2304]	<212> PRT	
[2305]	<213> 智人(Homo sapiens)	
[2306]	<400> 204	
[2307]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2308]	1 5 10 15	
[2309]	Asp Arg Val Pro Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr	
[2310]	20 25 30	
[2311]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2312]	35 40 45	
[2313]	Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2314]	50 55 60	
[2315]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2316]	65 70 75 80	
[2317]	Glu Asp Phe Ala Ser Tyr His Cys Gln Gln Val Lys Thr Tyr Pro Leu	
[2318]	85 90 95	
[2319]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2320]	100 105	
[2321]	<210> 205	
[2322]	<211> 127	
[2323]	<212> PRT	
[2324]	<213> 智人(Homo sapiens)	
[2325]	<400> 205	
[2326]	Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2327]	1 5 10 15	
[2328]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2329]	20 25 30	
[2330]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2331]	35 40 45	
[2332]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2333]	50 55 60	
[2334]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Thr Thr Val Tyr	
[2335]	65 70 75 80	
[2336]	Val Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2337]	85 90 95	
[2338]	Ala Arg Asp His Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Pro Leu Tyr Tyr	
[2339]	100 105 110	

[2340]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2341]	115 120 125
[2342]	<210> 206
[2343]	<211> 106
[2344]	<212> PRT
[2345]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2346]	<400> 206
[2347]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[2348]	1 5 10 15
[2349]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
[2350]	20 25 30
[2351]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[2352]	35 40 45
[2353]	Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[2354]	50 55 60
[2355]	Lys Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[2356]	65 70 75 80
[2357]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val
[2358]	85 90 95
[2359]	Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Ala Leu
[2360]	100 105
[2361]	<210> 207
[2362]	<211> 119
[2363]	<212> PRT
[2364]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2365]	<400> 207
[2366]	Glu Val Arg Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2367]	1 5 10 15
[2368]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2369]	20 25 30
[2370]	Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2371]	35 40 45
[2372]	Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2373]	50 55 60
[2374]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2375]	65 70 75 80
[2376]	Leu Gln Ile Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2377]	85 90 95
[2378]	Thr Lys Ala Pro Thr Leu Trp Trp Phe Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

[2379]		100		105		110
[2380]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[2381]		115				
[2382]	<210>	208				
[2383]	<211>	107				
[2384]	<212>	PRT				
[2385]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[2386]	<400>	208				
[2387]	Asp Ile Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[2388]	1	5		10		15
[2389]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Tyr					
[2390]		20		25		30
[2391]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					
[2392]		35		40		45
[2393]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[2394]	50		55		60	
[2395]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro					
[2396]	65		70		75	80
[2397]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu					
[2398]		85		90		95
[2399]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2400]		100		105		
[2401]	<210>	209				
[2402]	<211>	128				
[2403]	<212>	PRT				
[2404]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[2405]	<400>	209				
[2406]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[2407]	1	5		10		15
[2408]	Ser Leu Arg Val Ala Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Leu Arg Ser Tyr					
[2409]		20		25		30
[2410]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[2411]		35		40		45
[2412]	Ser Val Thr Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val					
[2413]	50		55		60	
[2414]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr					
[2415]	65		70		75	80
[2416]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2417]		85		90		95

[2418]	Ala	Lys	Asp	Arg	Gly	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Phe
[2419]				100					105					110		
[2420]	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
[2421]			115					120					125			
[2422]	<210>	210														
[2423]	<211>	107														
[2424]	<212>	PRT														
[2425]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[2426]	<400>	210														
[2427]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2428]	1			5					10					15		
[2429]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Asp
[2430]			20					25					30			
[2431]	Leu	Gly	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile
[2432]		35					40					45				
[2433]	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[2434]	50					55					60					
[2435]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[2436]	65				70				75					80		
[2437]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr
[2438]				85				90				95				
[2439]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
[2440]			100					105								
[2441]	<210>	211														
[2442]	<211>	128														
[2443]	<212>	PRT														
[2444]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[2445]	<400>	211														
[2446]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[2447]	1			5					10					15		
[2448]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ile	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[2449]			20					25					30			
[2450]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Val	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2451]		35					40					45				
[2452]	Ser	Val	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[2453]	50					55					60					
[2454]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[2455]	65				70				75					80		
[2456]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys

[2457]		85		90		95
[2458]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Thr Tyr Tyr Asp Tyr Phe					
[2459]		100		105		110
[2460]	Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Pro Glu Phe Gln His Thr Gly Gly					
[2461]		115		120		125
[2462]	<210>	212				
[2463]	<211>	107				
[2464]	<212>	PRT				
[2465]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[2466]	<400>	212				
[2467]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[2468]	1	5		10		15
[2469]	Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp					
[2470]		20		25		30
[2471]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile					
[2472]		35		40		45
[2473]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[2474]	50	55		60		
[2475]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[2476]	65	70		75		80
[2477]	Glu Asp Leu Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr					
[2478]		85		90		95
[2479]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
[2480]		100		105		
[2481]	<210>	213				
[2482]	<400>	213				
[2483]	000					
[2484]	<210>	214				
[2485]	<400>	214				
[2486]	000					
[2487]	<210>	215				
[2488]	<211>	128				
[2489]	<212>	PRT				
[2490]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[2491]	<400>	215				
[2492]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly					
[2493]	1	5		10		15
[2494]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Ile Phe Ser Ser Tyr					
[2495]		20		25		30

[2496]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2497]	35 40 45
[2498]	Ser Val Ile Gly Gly Ser Gly Ser Asn Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[2499]	50 55 60
[2500]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[2501]	65 70 75 80
[2502]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2503]	85 90 95
[2504]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asn Tyr Tyr
[2505]	100 105 110
[2506]	Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser
[2507]	115 120 125
[2508]	<210> 216
[2509]	<211> 107
[2510]	<212> PRT
[2511]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2512]	<400> 216
[2513]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2514]	1 5 10 15
[2515]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
[2516]	20 25 30
[2517]	Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
[2518]	35 40 45
[2519]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2520]	50 55 60
[2521]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2522]	65 70 75 80
[2523]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
[2524]	85 90 95
[2525]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2526]	100 105
[2527]	<210> 217
[2528]	<211> 118
[2529]	<212> PRT
[2530]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2531]	<400> 217
[2532]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly Ala
[2533]	1 5 10 15
[2534]	Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ala Leu

[2535]	20	25	30
[2536]	Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
[2537]	35	40	45
[2538]	Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe		
[2539]	50	55	60
[2540]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Gly Thr Ala Tyr		
[2541]	65	70	75
[2542]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2543]	85	90	95
[2544]	Ala Thr Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[2545]	100	105	110
[2546]	Pro Val Thr Val Ser Ser		
[2547]	115		
[2548]	<210> 218		
[2549]	<211> 112		
[2550]	<212> PRT		
[2551]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2552]	<400> 218		
[2553]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly		
[2554]	1	5	10
[2555]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser		
[2556]	20	25	30
[2557]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro		
[2558]	35	40	45
[2559]	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Pro		
[2560]	50	55	60
[2561]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[2562]	65	70	75
[2563]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly		
[2564]	85	90	95
[2565]	Thr Gln Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2566]	100	105	110
[2567]	<210> 219		
[2568]	<211> 118		
[2569]	<212> PRT		
[2570]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2571]	<400> 219		
[2572]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2573]	1	5	10

[2574]	Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Val Ser Gly Tyr Thr Leu Ser Ala Leu
[2575]	20 25 30
[2576]	Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[2577]	35 40 45
[2578]	Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Lys Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
[2579]	50 55 60
[2580]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
[2581]	65 70 75 80
[2582]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[2583]	85 90 95
[2584]	Ala Thr Thr Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2585]	100 105 110
[2586]	Pro Val Thr Val Ser Ser
[2587]	115
[2588]	<210> 220
[2589]	<211> 112
[2590]	<212> PRT
[2591]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2592]	<400> 220
[2593]	Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
[2594]	1 5 10 15
[2595]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
[2596]	20 25 30
[2597]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
[2598]	35 40 45
[2599]	Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Pro
[2600]	50 55 60
[2601]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2602]	65 70 75 80
[2603]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Gly
[2604]	85 90 95
[2605]	Thr Gln Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2606]	100 105 110
[2607]	<210> 221
[2608]	<211> 8
[2609]	<212> PRT
[2610]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2611]	<400> 221
[2612]	Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

[2613]	1	5	
[2614]	<210>	222	
[2615]	<211>	8	
[2616]	<212>	PRT	
[2617]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2618]	<400>	222	
[2619]	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys		
[2620]	1	5	
[2621]	<210>	223	
[2622]	<211>	18	
[2623]	<212>	PRT	
[2624]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2625]	<400>	223	
[2626]	Ala Arg Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met		
[2627]	1	5	10 15
[2628]	Asp Val		
[2629]	<210>	224	
[2630]	<211>	9	
[2631]	<212>	PRT	
[2632]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2633]	<400>	224	
[2634]	Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Tyr		
[2635]	1	5	
[2636]	<210>	225	
[2637]	<211>	3	
[2638]	<212>	PRT	
[2639]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2640]	<400>	225	
[2641]	Arg Thr Asn		
[2642]	1		
[2643]	<210>	226	
[2644]	<211>	10	
[2645]	<212>	PRT	
[2646]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2647]	<400>	226	
[2648]	Val Leu Tyr Met Gly Ser Gly Ile Trp Val		
[2649]	1	5	10
[2650]	<210>	227	
[2651]	<211>	10	

[2652]	<212>	PRT
[2653]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2654]	<400>	227
[2655]	Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Arg Ser Tyr	
[2656]	1	5 10
[2657]	<210>	228
[2658]	<211>	7
[2659]	<212>	PRT
[2660]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2661]	<400>	228
[2662]	Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr	
[2663]	1	5
[2664]	<210>	229
[2665]	<211>	16
[2666]	<212>	PRT
[2667]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2668]	<400>	229
[2669]	Ala Arg Gln Thr Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr	
[2670]	1	5 10 15
[2671]	<210>	230
[2672]	<211>	7
[2673]	<212>	PRT
[2674]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2675]	<400>	230
[2676]	Gln Ser Val Arg Ser Asn Tyr	
[2677]	1	5
[2678]	<210>	231
[2679]	<211>	3
[2680]	<212>	PRT
[2681]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2682]	<400>	231
[2683]	Gly Thr Ser	
[2684]	1	
[2685]	<210>	232
[2686]	<211>	9
[2687]	<212>	PRT
[2688]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2689]	<400>	232
[2690]	Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Ile Thr	

[2730] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2731] <400> 238
 [2732] Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Ile Thr
 [2733] 1 5
 [2734] <210> 239
 [2735] <211> 8
 [2736] <212> PRT
 [2737] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2738] <400> 239
 [2739] Gly Phe Thr Phe Ser Phe Tyr Gly
 [2740] 1 5
 [2741] <210> 240
 [2742] <211> 8
 [2743] <212> PRT
 [2744] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2745] <400> 240
 [2746] Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 [2747] 1 5
 [2748] <210> 241
 [2749] <211> 18
 [2750] <212> PRT
 [2751] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2752] <400> 241
 [2753] Ala Arg Arg Asn Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Arg Asp Tyr Tyr Gly Met
 [2754] 1 5 10 15
 [2755] Asp Val
 [2756] <210> 242
 [2757] <211> 9
 [2758] <212> PRT
 [2759] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2760] <400> 242
 [2761] Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Tyr
 [2762] 1 5
 [2763] <210> 243
 [2764] <211> 3
 [2765] <212> PRT
 [2766] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2767] <400> 243
 [2768] Ser Thr Asn

[2769]	1	
[2770]	<210>	244
[2771]	<211>	10
[2772]	<212>	PRT
[2773]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2774]	<400>	244
[2775]	Val Leu Tyr Met Gly Ser Gly Ile Trp Val	
[2776]	1	5 10
[2777]	<210>	245
[2778]	<211>	8
[2779]	<212>	PRT
[2780]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2781]	<400>	245
[2782]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser Tyr	
[2783]	1	5
[2784]	<210>	246
[2785]	<211>	8
[2786]	<212>	PRT
[2787]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2788]	<400>	246
[2789]	Ile Asn Pro Ser Gly Gly Arg Thr	
[2790]	1	5
[2791]	<210>	247
[2792]	<211>	18
[2793]	<212>	PRT
[2794]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2795]	<400>	247
[2796]	Ala Arg Asp His Tyr Asp Ile Phe Thr Thr Tyr Tyr Pro Arg Gly Met	
[2797]	1	5 10 15
[2798]	Asp Val	
[2799]	<210>	248
[2800]	<211>	6
[2801]	<212>	PRT
[2802]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2803]	<400>	248
[2804]	Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
[2805]	1	5
[2806]	<210>	249
[2807]	<211>	3

133

[2847]	1	5	
[2848]	<210>	255	
[2849]	<211>	3	
[2850]	<212>	PRT	
[2851]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2852]	<400>	255	
[2853]	Gly Ala Ser		
[2854]	1		
[2855]	<210>	256	
[2856]	<211>	9	
[2857]	<212>	PRT	
[2858]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2859]	<400>	256	
[2860]	Gln Gln Asp Tyr Asn Leu Pro Ile Thr		
[2861]	1	5	
[2862]	<210>	257	
[2863]	<211>	8	
[2864]	<212>	PRT	
[2865]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2866]	<400>	257	
[2867]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val		
[2868]	1	5	
[2869]	<210>	258	
[2870]	<211>	8	
[2871]	<212>	PRT	
[2872]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2873]	<400>	258	
[2874]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr		
[2875]	1	5	
[2876]	<210>	259	
[2877]	<211>	13	
[2878]	<212>	PRT	
[2879]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[2880]	<400>	259	
[2881]	Gly Lys Pro Leu Leu Gly Gly Thr Gly Leu Trp Asp Tyr		
[2882]	1	5	10
[2883]	<210>	260	
[2884]	<211>	6	
[2885]	<212>	PRT	

[2886]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2887]	<400>	260
[2888]	Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[2889]	1	5
[2890]	<210>	261
[2891]	<211>	3
[2892]	<212>	PRT
[2893]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2894]	<400>	261
[2895]	Asp Ser Ser	
[2896]	1	
[2897]	<210>	262
[2898]	<211>	9
[2899]	<212>	PRT
[2900]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2901]	<400>	262
[2902]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr	
[2903]	1	5
[2904]	<210>	263
[2905]	<211>	8
[2906]	<212>	PRT
[2907]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2908]	<400>	263
[2909]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly	
[2910]	1	5
[2911]	<210>	264
[2912]	<211>	8
[2913]	<212>	PRT
[2914]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2915]	<400>	264
[2916]	Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
[2917]	1	5
[2918]	<210>	265
[2919]	<211>	20
[2920]	<212>	PRT
[2921]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2922]	<400>	265
[2923]	Ala Arg Arg Tyr Asp Val Leu Thr Ala Tyr Pro Tyr Tyr Phe Tyr Tyr	
[2924]	1	5 10 15

[2925] Asn Met Asp Val
 [2926] 20
 [2927] <210> 266
 [2928] <211> 9
 [2929] <212> PRT
 [2930] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2931] <400> 266
 [2932] Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Tyr
 [2933] 1 5
 [2934] <210> 267
 [2935] <211> 3
 [2936] <212> PRT
 [2937] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2938] <400> 267
 [2939] Ser Thr Asn
 [2940] 1
 [2941] <210> 268
 [2942] <211> 10
 [2943] <212> PRT
 [2944] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2945] <400> 268
 [2946] Val Leu Tyr Met Gly Ser Gly Ile Trp Val
 [2947] 1 5 10
 [2948] <210> 269
 [2949] <211> 8
 [2950] <212> PRT
 [2951] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2952] <400> 269
 [2953] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
 [2954] 1 5
 [2955] <210> 270
 [2956] <211> 8
 [2957] <212> PRT
 [2958] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [2959] <400> 270
 [2960] Leu Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr
 [2961] 1 5
 [2962] <210> 271
 [2963] <211> 13

[2964]	<212>	PRT
[2965]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2966]	<400>	271
[2967]	Ala Lys Ser Leu Ser Tyr Tyr His Tyr Tyr Phe Asp Tyr	
[2968]	1	5 10
[2969]	<210>	272
[2970]	<211>	6
[2971]	<212>	PRT
[2972]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2973]	<400>	272
[2974]	Gln Gly Ile Ser Asn Phe	
[2975]	1	5
[2976]	<210>	273
[2977]	<211>	3
[2978]	<212>	PRT
[2979]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2980]	<400>	273
[2981]	Ser Ala Ser	
[2982]	1	
[2983]	<210>	274
[2984]	<211>	9
[2985]	<212>	PRT
[2986]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2987]	<400>	274
[2988]	Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu Thr	
[2989]	1	5
[2990]	<210>	275
[2991]	<211>	8
[2992]	<212>	PRT
[2993]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2994]	<400>	275
[2995]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala	
[2996]	1	5
[2997]	<210>	276
[2998]	<211>	8
[2999]	<212>	PRT
[3000]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3001]	<400>	276
[3002]	Leu Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr	

[3003]	1	5
[3004]	<210>	277
[3005]	<211>	13
[3006]	<212>	PRT
[3007]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3008]	<400>	277
[3009]	Ala Lys Ser Leu Ser Tyr Tyr His Tyr Tyr Phe Asp Tyr	
[3010]	1	5 10
[3011]	<210>	278
[3012]	<211>	6
[3013]	<212>	PRT
[3014]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3015]	<400>	278
[3016]	Gln Asp Ile Ser Asn Tyr	
[3017]	1	5
[3018]	<210>	279
[3019]	<211>	3
[3020]	<212>	PRT
[3021]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3022]	<400>	279
[3023]	Ser Ala Ser	
[3024]	1	
[3025]	<210>	280
[3026]	<211>	9
[3027]	<212>	PRT
[3028]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3029]	<400>	280
[3030]	Gln Gln Val Lys Thr Tyr Pro Leu Thr	
[3031]	1	5
[3032]	<210>	281
[3033]	<211>	8
[3034]	<212>	PRT
[3035]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3036]	<400>	281
[3037]	Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr	
[3038]	1	5
[3039]	<210>	282
[3040]	<211>	8
[3041]	<212>	PRT

[3042]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3043]	<400>	282
[3044]	Ile Asn Pro Ser Gly Gly Asn Thr	
[3045]	1	5
[3046]	<210>	283
[3047]	<211>	20
[3048]	<212>	PRT
[3049]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3050]	<400>	283
[3051]	Ala Arg Asp His Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Pro Leu Tyr Tyr	
[3052]	1	5 10 15
[3053]	Gly Met Asp Val	
[3054]		20
[3055]	<210>	284
[3056]	<211>	6
[3057]	<212>	PRT
[3058]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3059]	<400>	284
[3060]	Asn Ile Gly Ser Lys Asn	
[3061]	1	5
[3062]	<210>	285
[3063]	<211>	3
[3064]	<212>	PRT
[3065]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3066]	<400>	285
[3067]	Arg Asp Ser	
[3068]	1	
[3069]	<210>	286
[3070]	<211>	9
[3071]	<212>	PRT
[3072]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3073]	<400>	286
[3074]	Gln Val Trp Asp Ser Ser Thr Ala Val	
[3075]	1	5
[3076]	<210>	287
[3077]	<211>	8
[3078]	<212>	PRT
[3079]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3080]	<400>	287

[3081]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val
[3082]	1 5
[3083]	<210> 288
[3084]	<211> 8
[3085]	<212> PRT
[3086]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3087]	<400> 288
[3088]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
[3089]	1 5
[3090]	<210> 289
[3091]	<211> 12
[3092]	<212> PRT
[3093]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3094]	<400> 289
[3095]	Thr Lys Ala Pro Thr Leu Trp Trp Phe Phe Asp Leu
[3096]	1 5 10
[3097]	<210> 290
[3098]	<211> 6
[3099]	<212> PRT
[3100]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3101]	<400> 290
[3102]	Gln Gly Ile Arg Ser Tyr
[3103]	1 5
[3104]	<210> 291
[3105]	<211> 3
[3106]	<212> PRT
[3107]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3108]	<400> 291
[3109]	Ala Ala Ser
[3110]	1
[3111]	<210> 292
[3112]	<211> 9
[3113]	<212> PRT
[3114]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3115]	<400> 292
[3116]	Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
[3117]	1 5
[3118]	<210> 293
[3119]	<211> 8

[3120]	<212>	PRT
[3121]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3122]	<400>	293
[3123]	Gly Phe Pro Leu Arg Ser Tyr Ala	
[3124]	1	5
[3125]	<210>	294
[3126]	<211>	8
[3127]	<212>	PRT
[3128]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3129]	<400>	294
[3130]	Thr Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr	
[3131]	1	5
[3132]	<210>	295
[3133]	<211>	21
[3134]	<212>	PRT
[3135]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3136]	<400>	295
[3137]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Phe	
[3138]	1	5 10 15
[3139]	Tyr Gly Met Asp Val	
[3140]	20	
[3141]	<210>	296
[3142]	<211>	6
[3143]	<212>	PRT
[3144]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3145]	<400>	296
[3146]	Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
[3147]	1	5
[3148]	<210>	297
[3149]	<211>	3
[3150]	<212>	PRT
[3151]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3152]	<400>	297
[3153]	Ala Ala Ser	
[3154]	1	
[3155]	<210>	298
[3156]	<211>	9
[3157]	<212>	PRT
[3158]	<213>	智人 (Homo sapiens)

[3159]	<400>	298
[3160]	Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr	
[3161]	1	5
[3162]	<210>	299
[3163]	<211>	8
[3164]	<212>	PRT
[3165]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3166]	<400>	299
[3167]	Gly Ile Thr Phe Ser Ser Tyr Ala	
[3168]	1	5
[3169]	<210>	300
[3170]	<211>	8
[3171]	<212>	PRT
[3172]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3173]	<400>	300
[3174]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr	
[3175]	1	5
[3176]	<210>	301
[3177]	<211>	21
[3178]	<212>	PRT
[3179]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3180]	<400>	301
[3181]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Thr Tyr Tyr Asp Tyr Phe	
[3182]	1	5 10 15
[3183]	Tyr Gly Met Asp Val	
[3184]		20
[3185]	<210>	302
[3186]	<211>	6
[3187]	<212>	PRT
[3188]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3189]	<400>	302
[3190]	Gln Gly Ile Arg Asn Asp	
[3191]	1	5
[3192]	<210>	303
[3193]	<211>	3
[3194]	<212>	PRT
[3195]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3196]	<400>	303
[3197]	Ala Ala Ser	

[3198]	1	
[3199]	<210>	304
[3200]	<211>	9
[3201]	<212>	PRT
[3202]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3203]	<400>	304
[3204]	Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr	
[3205]	1	5
[3206]	<210>	305
[3207]	<400>	305
[3208]	000	
[3209]	<210>	306
[3210]	<400>	306
[3211]	000	
[3212]	<210>	307
[3213]	<400>	307
[3214]	000	
[3215]	<210>	308
[3216]	<400>	308
[3217]	000	
[3218]	<210>	309
[3219]	<400>	309
[3220]	000	
[3221]	<210>	310
[3222]	<400>	310
[3223]	000	
[3224]	<210>	311
[3225]	<211>	8
[3226]	<212>	PRT
[3227]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3228]	<400>	311
[3229]	Gly Leu Ile Phe Ser Ser Tyr Ala	
[3230]	1	5
[3231]	<210>	312
[3232]	<211>	8
[3233]	<212>	PRT
[3234]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3235]	<400>	312
[3236]	Ile Gly Gly Ser Gly Ser Asn Thr	

[illegible]

[3276]	<211>	8
[3277]	<212>	PRT
[3278]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3279]	<400>	318
[3280]	Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr	
[3281]	1	5
[3282]	<210>	319
[3283]	<211>	11
[3284]	<212>	PRT
[3285]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3286]	<400>	319
[3287]	Ala Thr Arg Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Asn Tyr	
[3288]	1	5 10
[3289]	<210>	320
[3290]	<211>	11
[3291]	<212>	PRT
[3292]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3293]	<400>	320
[3294]	Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr	
[3295]	1	5 10
[3296]	<210>	321
[3297]	<211>	3
[3298]	<212>	PRT
[3299]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3300]	<400>	321
[3301]	Lys Val Ser	
[3302]	1	
[3303]	<210>	322
[3304]	<211>	9
[3305]	<212>	PRT
[3306]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3307]	<400>	322
[3308]	Thr Gln Gly Thr Gln Phe Pro Arg Thr	
[3309]	1	5
[3310]	<210>	323
[3311]	<211>	8
[3312]	<212>	PRT
[3313]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3314]	<400>	323

[3315]	Gly Tyr Thr Leu Ser Ala Leu Ser
[3316]	1 5
[3317]	<210> 324
[3318]	<211> 8
[3319]	<212> PRT
[3320]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3321]	<400> 324
[3322]	Phe Asp Pro Glu Asp Gly Lys Thr
[3323]	1 5
[3324]	<210> 325
[3325]	<211> 11
[3326]	<212> PRT
[3327]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3328]	<400> 325
[3329]	Ala Thr Thr Leu Arg Tyr Phe Asp Trp Asn Tyr
[3330]	1 5 10
[3331]	<210> 326
[3332]	<211> 11
[3333]	<212> PRT
[3334]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3335]	<400> 326
[3336]	Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
[3337]	1 5 10
[3338]	<210> 327
[3339]	<211> 3
[3340]	<212> PRT
[3341]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3342]	<400> 327
[3343]	Lys Val Ser
[3344]	1
[3345]	<210> 328
[3346]	<211> 9
[3347]	<212> PRT
[3348]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3349]	<400> 328
[3350]	Thr Gln Gly Thr Gln Phe Pro Arg Thr
[3351]	1 5
[3352]	<210> 329
[3353]	<211> 261

[3354]	<212>	PRT
[3355]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3356]	<400>	329
[3357]	Met Ala Val Thr Ala Cys Gln Gly Leu Gly Phe Val Val Ser Leu Ile	
[3358]	1	5 10 15
[3359]	Gly Ile Ala Gly Ile Ile Ala Ala Thr Cys Met Asp Gln Trp Ser Thr	
[3360]	20	25 30
[3361]	Gln Asp Leu Tyr Asn Asn Pro Val Thr Ala Val Phe Asn Tyr Gln Gly	
[3362]	35	40 45
[3363]	Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Glu Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg	
[3364]	50	55 60
[3365]	Gly Tyr Phe Thr Leu Leu Gly Leu Pro Ala Met Leu Gln Ala Val Arg	
[3366]	65	70 75 80
[3367]	Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly Ala Ile Gly Leu Leu Val	
[3368]	85	90 95
[3369]	Ser Ile Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile Gly Ser Met Glu Asp Ser	
[3370]	100	105 110
[3371]	Ala Lys Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly Ile Met Phe Ile Val Ser	
[3372]	115	120 125
[3373]	Gly Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Ser Val Phe Ala Asn Met Leu Val	
[3374]	130	135 140
[3375]	Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly Met Gly Gly	
[3376]	145	150 155 160
[3377]	Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ala Leu Phe	
[3378]	165	170 175
[3379]	Val Gly Trp Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Ile Gly Gly Val Met Met	
[3380]	180	185 190
[3381]	Cys Ile Ala Cys Arg Gly Leu Ala Pro Glu Glu Thr Asn Tyr Lys Ala	
[3382]	195	200 205
[3383]	Val Ser Tyr His Ala Ser Gly His Ser Val Ala Tyr Lys Pro Gly Gly	
[3384]	210	215 220
[3385]	Phe Lys Ala Ser Thr Gly Phe Gly Ser Asn Thr Lys Asn Lys Lys Ile	
[3386]	225	230 235 240
[3387]	Tyr Asp Gly Gly Ala Arg Thr Glu Asp Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser	
[3388]	245	250 255
[3389]	Lys His Asp Tyr Val	
[3390]	260	
[3391]	<210>	330
[3392]	<211>	261

[3393]	<212>	PRT
[3394]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3395]	<400>	330
[3396]	Met Ser Thr Thr Thr Cys Gln Val Val Ala Phe Leu Leu Ser Ile Leu	
[3397]	1 5 10 15	
[3398]	Gly Leu Ala Gly Cys Ile Ala Ala Thr Gly Met Asp Met Trp Ser Thr	
[3399]	20 25 30	
[3400]	Gln Asp Leu Tyr Asp Asn Pro Val Thr Ser Val Phe Gln Tyr Glu Gly	
[3401]	35 40 45	
[3402]	Leu Trp Arg Ser Cys Val Arg Gln Ser Ser Gly Phe Thr Glu Cys Arg	
[3403]	50 55 60	
[3404]	Pro Tyr Phe Thr Ile Leu Gly Leu Pro Ala Met Leu Gln Ala Val Arg	
[3405]	65 70 75 80	
[3406]	Ala Leu Met Ile Val Gly Ile Val Leu Gly Ala Ile Gly Leu Leu Val	
[3407]	85 90 95	
[3408]	Ser Ile Phe Ala Leu Lys Cys Ile Arg Ile Gly Ser Met Glu Asp Ser	
[3409]	100 105 110	
[3410]	Ala Lys Ala Asn Met Thr Leu Thr Ser Gly Ile Met Phe Ile Val Ser	
[3411]	115 120 125	
[3412]	Gly Leu Cys Ala Ile Ala Gly Val Ser Val Phe Ala Asn Met Leu Val	
[3413]	130 135 140	
[3414]	Thr Asn Phe Trp Met Ser Thr Ala Asn Met Tyr Thr Gly Met Gly Gly	
[3415]	145 150 155 160	
[3416]	Met Val Gln Thr Val Gln Thr Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ala Leu Phe	
[3417]	165 170 175	
[3418]	Val Gly Trp Val Ala Gly Gly Leu Thr Leu Ile Gly Gly Val Met Met	
[3419]	180 185 190	
[3420]	Cys Ile Ala Cys Arg Gly Leu Ala Pro Glu Glu Thr Asn Tyr Lys Ala	
[3421]	195 200 205	
[3422]	Val Ser Tyr His Ala Ser Gly His Ser Val Ala Tyr Lys Pro Gly Gly	
[3423]	210 215 220	
[3424]	Phe Lys Ala Ser Thr Gly Phe Gly Ser Asn Thr Lys Asn Lys Lys Ile	
[3425]	225 230 235 240	
[3426]	Tyr Asp Gly Gly Ala Arg Thr Glu Asp Glu Val Gln Ser Tyr Pro Ser	
[3427]	245 250 255	
[3428]	Lys His Asp Tyr Val	
[3429]	260	
[3430]	<210>	331
[3431]	<211>	330

[3432]	<212>	PRT
[3433]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3434]	<400>	331
[3435]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[3436]	1 5 10 15	
[3437]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[3438]	20 25 30	
[3439]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[3440]	35 40 45	
[3441]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[3442]	50 55 60	
[3443]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[3444]	65 70 75 80	
[3445]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[3446]	85 90 95	
[3447]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[3448]	100 105 110	
[3449]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[3450]	115 120 125	
[3451]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[3452]	130 135 140	
[3453]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[3454]	145 150 155 160	
[3455]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[3456]	165 170 175	
[3457]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
[3458]	180 185 190	
[3459]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[3460]	195 200 205	
[3461]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[3462]	210 215 220	
[3463]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu	
[3464]	225 230 235 240	
[3465]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[3466]	245 250 255	
[3467]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[3468]	260 265 270	
[3469]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
[3470]	275 280 285	

[3471]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3472]	290 295 300
[3473]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3474]	305 310 315 320
[3475]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3476]	325 330
[3477]	<210> 332
[3478]	<211> 330
[3479]	<212> PRT
[3480]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3481]	<400> 332
[3482]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3483]	1 5 10 15
[3484]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3485]	20 25 30
[3486]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3487]	35 40 45
[3488]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3489]	50 55 60
[3490]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3491]	65 70 75 80
[3492]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3493]	85 90 95
[3494]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3495]	100 105 110
[3496]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3497]	115 120 125
[3498]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3499]	130 135 140
[3500]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3501]	145 150 155 160
[3502]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3503]	165 170 175
[3504]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3505]	180 185 190
[3506]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3507]	195 200 205
[3508]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3509]	210 215 220

[3510]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[3511]	225					230					235					240
[3512]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[3513]					245					250						255
[3514]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[3515]				260					265						270	
[3516]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[3517]			275					280					285			
[3518]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[3519]	290						295					300				
[3520]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[3521]	305					310					315					320
[3522]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
[3523]				325						330						
[3524]	<210>	333														
[3525]	<211>	330														
[3526]	<212>	PRT														
[3527]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[3528]	<400>	333														
[3529]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[3530]	1			5					10					15		
[3531]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[3532]			20					25					30			
[3533]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[3534]		35					40					45				
[3535]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[3536]	50						55				60					
[3537]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[3538]	65				70					75					80	
[3539]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[3540]				85					90					95		
[3541]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[3542]			100						105				110			
[3543]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[3544]			115					120					125			
[3545]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[3546]	130						135					140				
[3547]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[3548]	145					150					155					160

[3549]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3550]	165 170 175
[3551]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3552]	180 185 190
[3553]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3554]	195 200 205
[3555]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3556]	210 215 220
[3557]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[3558]	225 230 235 240
[3559]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3560]	245 250 255
[3561]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3562]	260 265 270
[3563]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3564]	275 280 285
[3565]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3566]	290 295 300
[3567]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3568]	305 310 315 320
[3569]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3570]	325 330
[3571]	<210> 334
[3572]	<211> 330
[3573]	<212> PRT
[3574]	<213> 智人(Homo sapiens)
[3575]	<400> 334
[3576]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3577]	1 5 10 15
[3578]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3579]	20 25 30
[3580]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3581]	35 40 45
[3582]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3583]	50 55 60
[3584]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3585]	65 70 75 80
[3586]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3587]	85 90 95

[3588]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[3589]		100	105 110
[3590]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[3591]		115	120 125
[3592]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[3593]		130	135 140
[3594]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[3595]	145	150	155 160
[3596]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[3597]		165	170 175
[3598]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[3599]		180	185 190
[3600]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[3601]		195	200 205
[3602]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[3603]		210	215 220
[3604]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[3605]	225	230	235 240
[3606]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[3607]		245	250 255
[3608]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[3609]		260	265 270
[3610]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[3611]		275	280 285
[3612]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[3613]		290	295 300
[3614]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[3615]	305	310	315 320
[3616]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[3617]		325	330
[3618]	<210>	335	
[3619]	<211>	108	
[3620]	<212>	PRT	
[3621]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[3622]	<400>	335	
[3623]	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp		
[3624]	1	5	10 15
[3625]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn		
[3626]		20	25 30

[3627]	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[3628]	35 40 45
[3629]	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[3630]	50 55 60
[3631]	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[3632]	65 70 75 80
[3633]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[3634]	85 90 95
[3635]	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3636]	100 105
[3637]	<210> 336
[3638]	<211> 450
[3639]	<212> PRT
[3640]	<213> 人工
[3641]	<220>
[3642]	<223> NBL-014重链
[3643]	<400> 336
[3644]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3645]	1 5 10 15
[3646]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
[3647]	20 25 30
[3648]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3649]	35 40 45
[3650]	Ser Ser Leu Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser Met
[3651]	50 55 60
[3652]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3653]	65 70 75 80
[3654]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[3655]	85 90 95
[3656]	Ala Lys Ser Leu Ser Tyr Tyr His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3657]	100 105 110
[3658]	Gly Thr Leu Val Thr Val Thr Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3659]	115 120 125
[3660]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3661]	130 135 140
[3662]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3663]	145 150 155 160
[3664]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3665]	165 170 175

[3666]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[3667]					180					185					190	
[3668]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[3669]					195					200					205	
[3670]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[3671]					210					215					220	
[3672]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Val	Gly	Gly
[3673]					225					230					235	
[3674]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[3675]					245					250					255	
[3676]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[3677]					260					265					270	
[3678]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[3679]					275					280					285	
[3680]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Pro	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg
[3681]					290					295					300	
[3682]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[3683]					305					310					315	
[3684]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu
[3685]					325					330					335	
[3686]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[3687]					340					345					350	
[3688]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[3689]					355					360					365	
[3690]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[3691]					370					375					380	
[3692]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Leu	Val
[3693]					385					390					395	
[3694]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
[3695]					405					410					415	
[3696]	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
[3697]					420					425					430	
[3698]	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
[3699]					435					440					445	
[3700]	Gly	Lys														
[3701]					450											
[3702]	<210>				337											
[3703]	<211>				214											
[3704]	<212>				PRT											

[3705]	<213>	人工
[3706]	<220>	
[3707]	<223>	NBL-014轻链
[3708]	<400>	337
[3709]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3710]	1 5 10 15	
[3711]	Asp Arg Val Pro Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Phe	
[3712]	20 25 30	
[3713]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile	
[3714]	35 40 45	
[3715]	His Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[3716]	50 55 60	
[3717]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro	
[3718]	65 70 75 80	
[3719]	Gln Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu	
[3720]	85 90 95	
[3721]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[3722]	100 105 110	
[3723]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[3724]	115 120 125	
[3725]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[3726]	130 135 140	
[3727]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[3728]	145 150 155 160	
[3729]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[3730]	165 170 175	
[3731]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[3732]	180 185 190	
[3733]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[3734]	195 200 205	
[3735]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[3736]	210	
[3737]	<210>	338
[3738]	<211>	450
[3739]	<212>	PRT
[3740]	<213>	智人(Homo sapiens)
[3741]	<400>	338
[3742]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[3743]	1 5 10 15	

[3744]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe
[3745]				20					25					30		
[3746]	Ala	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3747]			35					40					45			
[3748]	Ser	Ser	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ala	Ser	Met
[3749]		50					55				60					
[3750]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[3751]	65					70					75				80	
[3752]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[3753]				85						90				95		
[3754]	Ala	Lys	Ser	Leu	Ser	Tyr	Tyr	His	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[3755]			100					105						110		
[3756]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[3757]			115					120					125			
[3758]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[3759]		130					135					140				
[3760]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[3761]	145					150					155				160	
[3762]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[3763]				165						170					175	
[3764]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[3765]			180						185					190		
[3766]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[3767]		195					200						205			
[3768]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[3769]		210					215					220				
[3770]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Val	Gly	Gly
[3771]	225					230					235				240	
[3772]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Leu	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[3773]				245						250				255		
[3774]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[3775]			260						265					270		
[3776]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[3777]			275					280					285			
[3778]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Pro	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg
[3779]		290						295					300			
[3780]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[3781]	305					310					315				320	
[3782]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu

[3783]					325				330					335			
[3784]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
[3785]					340				345					350			
[3786]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
[3787]					355				360					365			
[3788]	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
[3789]					370				375					380			
[3790]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Leu	Val	
[3791]					385				390					395			400
[3792]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
[3793]					405				410					415			
[3794]	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
[3795]					420				425					430			
[3796]	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
[3797]					435				440					445			
[3798]	Gly	Lys															
[3799]																	450

Ms1_VH SEQ ID NO: 1

EQQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYAYTRYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTNYN
QKFKGKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCARGGYGNAMDYWGQGTSVTVSS

GYAYTRYN	IDPYNGGT	ARGGYGNAMDY
SEQ:47	SEQ:48	SEQ:49

Ms1_VL SEQ ID NO: 2

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEDLSIYYCQSNYIYPFTFGAGTTLELQ

QSLNSGNQKNY	WAS	QSNYIYPFT
SEQ:50	SEQ:51	SEQ:52

Ms2_VH SEQ ID NO: 3

QVQLKESGPGLVAPSQSLSTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSA
LMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDATAMYYCARDFTTATGFDYWGQGTTLTVSS

GFSLTSYG	IWAGGST	ARDFTTATGFDY
SEQ:53	SEQ:54	SEQ:55

Ms2_VL SEQ ID NO: 4

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEDLAVYYCQNDHSYPFTFGSGTKLEIK

QSLNSGNQKNY	GAS	QNDHSYPFT
SEQ ID:56	SEQ ID:57	SEQ ID:58

Ms3-VH1 SEQ ID NO: 5

EVMLVESGGGIVKPGGSLKLSAASGFTLSSYTMSWVRQTPERRLEWVATIIGGSYTYYPDS
VKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRSEDAMYYCARQGYGNSFPYWGQGTTLTVSA

GFTLSSYT	IIIGGSYT	ARQGYGNSFPY
SEQ ID:59	SEQ ID:60	SEQ ID:61

Ms3_VL SEQ ID NO: 6

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK

QSLNSGNQKNY	WAS	QNDYSYPFT
SEQ ID:62	SEQ ID:63	SEQ ID:64

图1

Ms4_VH SEQ ID NO: 7

EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSETGYNMNWVKQSNQKSLEWIGNIDPYYGGTRYN
QKFKGKATLTVDRSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARLGLGNAMDYWGQGTSVTVSS

GYSFTGYN	IDPYYGGT	ARLGLGNAMDY
SEQ ID:65	SEQ ID:66	SEQ ID:67

Ms4_VL SEQ ID NO: 8

DIVMTQSPSFLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNNSGNQKSYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYYPFTFGSGTELEIK

QSLNNSGNQKSY	WAS	QNDYYPFT
SEQ ID:68	SEQ ID:69	SEQ ID:70

Ms5_VH SEQ ID NO: 9

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTRYLMHWVKQRPQGLEWIGEINPSNGRTNYN
EKFKSKAALTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARLAYGYGNAVDYWGQGTSVTVSS

GYTFTRYL	INPSNGRT	ARLAYGYGNAVDY
SEQ ID:71	SEQ ID:72	SEQ ID:73

Ms5_VL SEQ ID NO: 10

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDHSYPLTFGAGTKLELK

QSLNNSGNQKNY	GAS	QNDHSYPLT
SEQ ID:74	SEQ ID:75	SEQ ID:76

Ms6_VH SEQ ID NO: 11

QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCRASGYTFTSYLMHWIKQRPQGALEWIGYINPTTDYTEYN
QKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCGRLGYYKRNAMEDHWDWGQGTSVTVSS

GYTFTSYL	INPTTDYT	GRLGYYKRNAME
SEQ ID:77	SEQ ID:78	SEQ ID:79

Ms6_VL SEQ ID NO: 12

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDHIFYPLTFGAGTKLELK

QSLNNSGNQKNY	GAS	QNDHIFYPLT
SEQ ID:80	SEQ ID:81	SEQ ID:82

图1续

Ms7.2_VH1 SEQ ID NO: 13

EVKLVESGGDLVQPGGSLRLSCTTPGGFTFSDFYMEWVRQPPGKRLEWIAASRNKANDYTTTE
NSASVKGRFIVSRDTSQSILYLQMNALRAEDTAIYYCARDACPWDWFAYWGQGT~~LT~~TVSA

GFTFSDFY	SRNKANDYTT	ARDACPWDWFAY
SEQ ID:83	SEQ ID:84	SEQ ID:85

Ms7.2_VL SEQ ID NO: 14

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPFTFGSGTKLEIK

QSLN <u>SGNQKNY</u>	WAS	QNDYSYPFT
SEQ ID:86	SEQ ID:87	SEQ ID:88

Ms8_VH SEQ ID NO: 15

EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASDYAFTRYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTNYN
KF~~FK~~GKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCARGGYGNAMDYWGQGT~~SV~~TVSS

DYAFTRYN	IDPYNGGT	ARGGYGNAMDY
SEQ ID:89	SEQ ID:90	SEQ ID:91

Ms8_VL SEQ ID NO: 16

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPQLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLSIYYCQSNYIYPFTFGAGTTLELQ

QSLN <u>SGNQKNY</u>	WAS	QSNYIYPFT
SEQ ID:92	SEQ ID:93	SEQ ID:94

Ms9_VH SEQ ID NO: 17

QVQLQQPGAEPVKPGASVKLSCKASGYTFTSYLHWVKXRPQGQLEWIGEIIIPSNGRITTYNE
KF~~FK~~TKASLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARLAYGYGNAVDYWGQGT~~SV~~TVSS

GYTFTSYL	IIPSNGRIT	ARLAYGYGNAVDY
SEQ ID:95	SEQ ID:96	SEQ ID:97

Ms9_VL SEQ ID NO: 18

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRDS
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHTYPLTFGAGTKLELK

QSLN <u>SGNQKNY</u>	GAS	QNDHTYPLT
SEQ ID:98	SEQ ID:99	SEQ ID:100

图1续

Ms10_VH SEQ ID NO: 19

EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKASGYSETGYKMNWVKQSNQKSLEWIGHIDPYYGGPRYN
KKFMGKATLTVDRSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARLDYGNSFAYWGQGLTVTSA

GYSFTGYK	IDPYYGGP	ARLDYGNSFAY
SEQ ID:101	SEQ ID:102	SEQ ID:103

Ms10_VL SEQ ID NO: 20

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDHSPFTFGGGTKLEIK

QSLNNSGNQKNY	GAS	QNDHSPFT
SEQ ID:104	SEQ ID:105	SEQ ID:106

Ms11_VH SEQ ID NO:21

QVQLQQSGAELVKPGASVKMSCKAFGYTFTTYSIEWMKQNHGKSLEWIGNFRPYNDDTKC
NEKFKGKAKLTVEKSSSTVYLELSRLTSDDSAVYYCARGSYGNSFAYWGQGLTVTSA

GYTFTTYS	FRPYNDDT	ARGSYGNSFAY
SEQ ID:107	SEQ ID:108	SEQ ID:109

Ms11_VL SEQ ID NO:22

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLNNSGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDHSPFTFGSGTKLEIK

QSLNNSGNQKNY	GAS	QNDHSPFT
SEQ ID:110	SEQ ID:111	SEQ ID:112

Ms12_VH SEQ ID NO: 23

EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCASGYAFASYKMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGVTSYN
QKFRGKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCARGAYYGNSFDYWGQGTTLTVSS

GYAFASYK	IDPYNGVT	ARGAYYGNSFDY
SEQ ID:113	SEQ ID:114	SEQ ID:115

Ms12_VL SEQ ID NO: 24

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNNSGNQKNYLTWYQQQPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAVDLAVYYCQSAYSFPYTFGGGTKLEVK

QSLNNSGNQKNY	WAS	QSAYSFPYT
SEQ ID:116	SEQ ID:117	SEQ ID:118

图1续

Ms13_VH SEQ ID NO: 25

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTRYIMHWVKQKPGQGLEWIGYENPYNDDSKTS
EKFKGKATLTSDKSSSTAYMEINSLTSEDSAVYYCAKLROERIAWGGQGLTVTSA

GYTFTRYI	FNPYNDDS	AKLROERIAW
SEQ ID:119	SEQ ID:120	SEQ ID:121

Ms13_VL SEQ ID NO: 26

DIQMNQSPSSLASLGDTITITCHASQNIQVWLSWYQQKPGNFPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTG
FTLTISLQPEDATYYCQOGQSYPLTFGAGTKLELK

QNIQVW	KAS	QOGQSYPLT
SEQ ID:122	SEQ ID:123	SEQ ID:124

Ms14_VH SEQ ID NO: 27

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTRYIIHWVKQKPGQGLEWIGYENPYNDDSKNN
EKFKGKATLTSDKSSSTAYMEISSLTSEDSAVYYCAKLROERIAWGGQGLTVTSA

GYTFTRYI	FNPYNDDS	AKLROERIAW
SEQ ID:125	SEQ ID:126	SEQ ID:127

Ms14_VL SEQ ID NO: 28

DIQMNQSPSSLASLGDTITITCHVSNIQVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTG
FTLTISLQPEDATYYCQOGQSYPLTFGAGTKLELK

QNIQVW	KAS	QOGQSYPLT
SEQ ID:128	SEQ ID:129	SEQ ID:130

Ms15_VH SEQ ID NO: 29

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTRYIIHWVKQKPGQGLEWIGYENPYNDGTYKN
EIFKDKATLTSDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAKLROERIAWGGQGLTVTSA

GYTFTRYI	FNPYNDGT	AKLROERIAW
SEQ ID:131	SEQ ID:132	SEQ ID:133

Ms15_VL SEQ ID NO: 30

DIQMNQSPSSLASLGDTITITCHVSNIQVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTG
FTLTISLQPEDATYYCQOGQSYPLTFGAGTKLELK

QNIQVW	KAS	QOGQSYPLT
SEQ ID:134	SEQ ID:135	SEQ ID:136

图1续

Ms16_VH SEQ ID NO: 31

QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWIKQRPQGQGLEWIGVINPGSGGTNYNE
 KLK GKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYFCARYVKGNALDYWGQGTSTVTVSS

GYAFTNYL	INPGSGGT	ARYVKGNALDY
SEQ ID:137	SEQ ID:138	SEQ ID:139

Ms16_VL SEQ ID NO: 32

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTLSCKSSQSLFNSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFT
 GSGSGTDFLTITSSVQAEDLAITYCQNSYSFPLTFGAGTKLELT

QSLFNSGNQKNY	WAS	QNSYSFPLT
SEQ ID:140	SEQ ID:141	SEQ ID:142

Ms17_VH SEQ ID NO: 33

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTNYIIHWVKQKPGQGLEWIGYFNPYNDGIEYSE
 KFK GKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCSKLRQERFAYWGQGTSLTVSA

GYTFTNYI	FNPYNDGI	SKLRQERFAY
SEQ ID:143	SEQ ID:144	SEQ ID:145

Ms17_VL SEQ ID NO: 34

DIQMNQSPSSLSASLGDTITTTCHASQNINVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTG
 FTLTISLQPEDATYYCQQGQSYPLTFGAGTKLELK

QNINVW	KAS	QQGQSYPLT
SEQ ID:146	SEQ ID:147	SEQ ID:148

Ms18_VH SEQ ID NO: 35

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLISYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGGNTNYNSA
 LMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYCARVYYGNSFDYWGQGTTLTVSS

GFSLISYG	IWAGGNT	ARVYYGNSFDY
SEQ ID:149	SEQ ID:150	SEQ ID:151

Ms18_VL SEQ ID NO: 36

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNLSGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRF
 TGSGSGTDFSLTISVQAEDLAVYYCHNDYTYPLTFGAGTKLELK

QSLNLSGNQKNY	WAS	HNDYTYPLT
SEQ ID:152	SEQ ID:153	SEQ ID:154

图1续

Ms19_VH SEQ ID NO: 37

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYV¹IIHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGSKYN
EKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAREGYGKRNALDYWGQGTSTVTVSS

GYTFTSYV	INPYNDGS	AREGYGKRNALDY
SEQ ID:155	SEQ ID:156	SEQ ID:157

Ms19_VL SEQ ID NO: 38

DIVMTQSPSSLSVSAGERVTMSCKSSQSLN¹SGNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYGASTRESGVPDRFT
GSGSGTDFTLISSVQVEDLAVYYCQNDHIFYPLTFGAGTKLELK

QSLNSGNQKNY	GAS	QNDHIFYPLT
SEQ ID:158	SEQ ID:159	SEQ ID:160

Ms20_VH SEQ ID NO: 39

EIQLQQSGPELMKPGASVKISCKASGYSFTSY¹YMHWWKQSHGKSLEWIGYFDPYNGGTNYN
QKFKGKATLTADKSSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCACYRFFAVWGAGTTTVTVSS

GYSFTSYV	FDPYNGGT	ACYRFFAV
SEQ ID:161	SEQ ID:162	SEQ ID:163

Ms20_VL SEQ ID NO: 40

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLN¹SGNQKNYLTWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF
TGSGSGTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

QSLNSGNQKNY	WAS	QNDYSYPLT
SEQ ID:164	SEQ ID:165	SEQ ID:166

Ms21_VH SEQ ID NO: 41

DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSTFG¹MHWVRQAPEKGLEWVAFINGDSSSIYYA
DTVKGRTISRDNPKNILFLQMTSLRSEDTAMYYCARFARGNSFDYWGQGTTLTVSS

GFTFSTFG	INGDSSSI	ARFARGNSFDY
SEQ ID:167	SEQ ID:168	SEQ ID:169

Ms21_VL SEQ ID NO: 42

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLF¹NSGNQKNYLTWYQQKPWQPPKLLIYWASTRESGVPDRF
TGSGSGTDFTLTITTSVQTEDLAVYYCQIGYTYPLTFGAGTKLELK

QSLFNSGNQKNY	WAS	QIGYTYPLT
SEQ ID:170	SEQ ID:171	SEQ ID:172

图1续

Ms22_VH SEQ ID NO: 43

QVQLKESGPGLVAPSQSLSTICTVSGFSLTSNGVIHWVRQPPGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLSI
SKDNSKSQVFLKMNSLQTHDTAMYYCARDKYDGTGFDYWGQGTTLTVSS

GFSLTSNG	IWAGGST	ARDKYDGTGFDY
SEQ ID:173	SEQ ID:174	SEQ ID:175

Ms22_VL SEQ ID NO: 44

QIVLTQSPAIMASAPGEKVTMTCSASSSVSNMYWYQKPGSSPRLIYDTSNLASGVPVRFSGSGSGTS
YSLTISRMEAEDAATYYCQQWSSYPYTFGGGTKLEIK

SSVSN	DTS	QQWSSYPY
SEQ ID:176	SEQ ID:177	SEQ ID:178

Ms23_VH SEQ ID NO: 45

EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYAFTRYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGGTNYN
QKFKGKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCARGGYYGNAMDYWGQGTSTVTVSS

GYAFTRYN	IDPYNGGT	ARGGYYGNAMDY
SEQ ID:179	SEQ ID:180	SEQ ID:181

Ms23_VL SEQ ID NO: 46

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLNSGNQKNYLTWYQKPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEDLSIYYCQSNIYPFTIFGAGTTLELQ

QSLNSGNQKNY	WAS	QSNIYPFT
SEQ ID:182	SEQ ID:183	SEQ ID:184

图1续

Hu-1_VH SEQ ID NO: 185

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMYWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKNYADSVK
GRFTISRDNSENKNTLNLMNSLRAEDTAVYYCARRGYDILTGYDYYGMDVWGQGTTVTVSA

GFTFSNYG	IWYDGSNK	ARRGYDILTGYDYYGMDV
SEQ ID:221	SEQ ID:222	SEQ ID:223

Hu-1_VL SEQ ID NO: 186

QIVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLSSGSVSTSY~~Y~~PSWYQQTPGQAPRTLIYRTNTRSSGVPDRFSGSILG
NKAALTISGAQAPDESNIYYCVLYMGSGIWVFGGGTKLTVL

SGSVSTSY	RTN	VLYMGSGIWV
SEQ ID:224	SEQ ID:225	SEQ ID:226

Hu-2_VH SEQ ID NO: 187

QLRLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISSSRSYWGWIROPKGLLEIGSIYYSGSTIYNPSLKSRVTI
SVDTSKNQFSLKLTSTVATIDTAVYYCARQTLRYFDWLSPFDYWGQGTLVTVSS

GGSISSRSY	IYYSGST	ARQTLRYFDWLSPFDY
SEQ ID:227	SEQ ID:228	SEQ ID:229

Hu-2_VL SEQ ID NO: 188

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVRSNYLSWYQQKPGQAPRLIYGTSTRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYFCQDYNLPITFGQGTRLEIK

QSVRSNY	GTS	QDYNLPIT
SEQ ID:230	SEQ ID:231	SEQ ID:232

Hu-3_VH SEQ ID NO: 189

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDGPISSSRYYWGWIROPKGLEWIGSEFHYSGSTIYNPSLKSRVT
ISADTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARLVRLRYFDWLGFFDLWGRGTLVTVSS

DGPISSSRYY	FHYSGST	ARLVRLRYFDWLGFFDL
SEQ ID:233	SEQ ID:234	SEQ ID:235

Hu-3_VL SEQ ID NO: 190

EIVMTQSPAILSLSPGERAAASCRASQSVRSSYLSWYQQKPGQAPRLIYGTSTRATGIPARFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFAVYYCQDYNLPITFGQGTRLEFK

QSVRSSY	GTS	QDYNLPIT
SEQ ID:236	SEQ ID:237	SEQ ID:238

图2

Hu-4_VH SEQ ID NO: 191

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSFYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIIWYDGSNKKNYVDSVKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRNYDILTGRDYYGMDVWGQGTTTVSS

GFTFSFYG	IWYDGSNK	ARRNYDILTGRDYYGMDV
SEQ ID:239	SEQ ID:240	SEQ ID:241

Hu-4_VL SEQ ID NO: 192

QTVVTQEPSFSVSPGGTVILTCGLNSGSVSTSYYPSWYQQTPGQAPRTLIYSSTNTRSSGVPDRFSGSILG
NKAALTTTGAQADDDSDYYCVLYMGSGIWVFGGGTKLTVL

SGSVSTSY	STN	VLYMGSGIWV
SEQ ID:242	SEQ ID:243	SEQ ID:244

Hu-5_VH SEQ ID NO: 193

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTSSYMHWVRQAPGGGLEWMGIINPSGGRTNYAQKFQG
RVIMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDHYDIFTTYPRGMDVWGQGTTTVSS

GYTFTSSY	INPSGGRT	ARDHYDIFTTYPRGMDV
SEQ ID:245	SEQ ID:246	SEQ ID:247

Hu-5_VL SEQ ID NO: 194

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPKAPKRLLIYAAASSLQSGVPSRFSGSGSGTE
FTLTISLQPEDFTTYCLQHNSEFPTFGQGLEIR

QGIRND	AAS	LQHNSFPFT
SEQ ID:248	SEQ ID:249	SEQ ID:250

Hu-6_VH SEQ ID NO: 195

QMQLRESQPGLVKPSETLSLTCTVSNGPISSSRYYWGWIQQPGKGLEWIGSFFHYSGSTYYKPSLKSRV
TISADTSKNQLSLELSSVTAADTAVYYCARLVRLRYFDWLGYFDLWGRGTLTVSS

NGPISSSRY	FHYSGST	ARLVRLRYFDWLGYFDL
SEQ ID:251	SEQ ID:252	SEQ ID:253

Hu-6_VL SEQ ID NO: 196

EFVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIRSNYLSWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATAIPARFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQDYNLPITFGQGLEIR

QSIRSNY	GAS	QQDYNLPIT
SEQ ID:254	SEQ ID:255	SEQ ID:256

图2续

Hu-7_VH1 SEQ ID NO: 197

EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRL~~SCAASGFTFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGSTYYADSVKDRF
TISRDN~~SKNTLYLQMN~~SLRAEDTAVYYC~~GKPLLGGTGLWDY~~WGQGTILTVSS

GFTFSSYV	ISGSGGST	GKPLLGGTGLWDY
SEQ ID:257	SEQ ID:258	SEQ ID:259

Hu-7_VL SEQ ID NO: 198

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGVPARFSGSGSGTD
FTLTISSELPEDFAVYYCQQR~~SNWPLTF~~GGG~~TKVEIK~~

QSVSSY	DSS	QQR ~~SNWPLT~~
SEQ ID:260	SEQ ID:261	SEQ ID:262

Hu-8_VH SEQ ID NO: 199

QVQLVESGGGVVQPG~~SLRL~~SCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDG~~SNKKYADSVKG~~
RFTISRDN~~SKNTLYLQMN~~SLRAEDTAVYYC~~ARRYDVLTA~~PYYFY~~NMDV~~WGPGTTTVSS

GFTFSSYG	IWDG ~~SNK~~	ARRYDVLTA ~~PYYFY~~ NMDV
SEQ ID:263	SEQ ID:264	SEQ ID:265

Hu-8_VL SEQ ID NO: 200

QTVVTQEPFSFVSPGGTVTLTCGLNSGSVSTSYPPSWYQQTPGQAPRTLIYSTNTRSSGVPDRFSGSILG
NKAALTTGAQADDES~~DYYC~~VLYMGSGIWVFGGGTKLTVL

SGSVSTSY	STN	VLYMGSGIWV
SEQ ID:266	SEQ ID:267	SEQ ID:268

Hu-9_VH SEQ ID NO: 201

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSEFAMTWVRQAPGKGLEWVSSLSGSGRSTYYA
ASMKGRFTISRDN~~SKNTLYLQMN~~SLRAEDTAIYYCAKSLSYHYHYFDYWGQGTILTVTS

GFTFSFA	LSGSGRST	AKSLSYHYHYFDY
SEQ ID:269	SEQ ID:270	SEQ ID:271

Hu-9_VL SEQ ID NO: 202

DIQLTQSPSFLSASVGD~~RPITCRASQGISN~~FLAWYQQKPGKAPELLIH~~SASTLQSGVPSR~~FSGS
GSGTEFTLTISNLQPQDFATYYCQQVNSYPLTFGGG~~TKVEIK~~

QGISNF	SAS	QQVNSYPLT
SEQ ID:272	SEQ ID:273	SEQ ID:274

图2续

Hu-10_VH SEQ ID NO: 203

EVQLSESGGALVQPGESLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSSLSGSGRSTYYA
ASIKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAIYYCAKSLSYHHYYFDYWGQGT LTVSS

GFTFSSYA	LSGSGRST	AKSLSYHHYYFDY
SEQ ID:275	SEQ ID:276	SEQ ID:277

Hu-10_VL SEQ ID NO: 204

DIQLTQSPSFLSASVGDRVPITCRASQDISNYLAWYQQKPGKAPKLLIYSASTLQSGVPSRFSG
SGSGTEFTLTISSLQPEDFASYHCQQVKTYPLTFGGG TKVEIK

QDISNY	SAS	QQVKTYPLT
SEQ ID:278	SEQ ID:279	SEQ ID:280

Hu-11_VH SEQ ID NO: 205

QVHLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGNTIYA
QKFQGRVTMTTRDTSTTTVYVELSSLRSEDTAVYYCARDHYDILTGYYP LYYGMDVWGQGT
TVTVSS

GYTFTSYI	INPSGGNT	ARDHYDILTGYYP LYYGMDV
SEQ ID:281	SEQ ID:282	SEQ ID:283

Hu-11_VL SEQ ID NO: 206

SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGN NIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSG
SKSGNTATLTISRAGDEADYYCQVWDSSTAVFGGGTQLTAL

NIGSKN	RDS	QVWDSSTAV
SEQ ID:284	SEQ ID:285	SEQ ID:286

Hu-12_VH SEQ ID NO: 207

EVRLLES GGGVLVQPGGSLRLSCIASGFTFSSYVMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQISSLRRAEDTAVYYCTKAPTLWWFFDLWGROTLTVSS

GFTFSSYV	ISGSGGST	TKAPTLWWFFDL
SEQ ID:287	SEQ ID:288	SEQ ID:289

Hu-12_VL SEQ ID NO: 208

DIQVTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGIRSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSG
SGSGTEFTLTISLLPEDFATYYCQQLNSYPLTFGGG TKVEIK

QGIRSY	AAS	QQLNSYPLT
SEQ ID:290	SEQ ID:291	SEQ ID:292

图2续

Hu-13_VH SEQ ID NO: 209

EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRVACAASG~~FPLRSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVTSGSGGSTYY
 ADSVKGRFTISRDN~~SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCA~~KDRGYDILTGYDYFYGMDVWGQ
 GTTVTVSS

<u>FPLRSYA</u>	<u>TSGSGGST</u>	<u>AKDRGYDILTGYDYFYGMDV</u>
SEQ ID:293	SEQ ID:294	SEQ ID:295

Hu-13_VL SEQ ID NO: 210

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWFQQKPGKAPKRLIYAAASSLQSGVPSRFS
 GSGSGTEFTLTIS~~SLQPEDFATYYC~~LQHNSYPYTFGQGTKLEIK

<u>QIRND</u>	<u>AAS</u>	<u>LQHNSYPYT</u>
SEQ ID:296	SEQ ID:297	SEQ ID:298

Hu-14_VH SEQ ID NO: 211

EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRLSCAASG~~ITFSSYAMSWVRQVPKGKLEWVSVISGSGGSTYYAD
 SVKGRFTISRDN~~SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA~~KDRGYDILTTYDYFYGMDVWGQPEF
 QHTGG

<u>ITFSSYA</u>	<u>ISGSGGST</u>	<u>AKDRGYDILTTYDYFYGMDV</u>
SEQ ID:299	SEQ ID:300	SEQ ID:301

Hu-14_VL SEQ ID NO: 212

DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAASSLQSGVPSRFS
 GSGSGTEFTLTIS~~SLQPEDLASYYC~~LQHNSYPYTFGQGTKLEIK

<u>QIRND</u>	<u>AAS</u>	<u>LQHNSYPYT</u>
SEQ ID:302	SEQ ID:303	SEQ ID:304

Hu-16_VH SEQ ID NO: 215

EVQLLES~~GGGVVQPGGSLRLSCAASG~~LIFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSVIGGSGSNTFYAD
 SVKGRFTISRDN~~SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA~~KDRGYDILTGYNYYYGMDVWGQGI
 TTVTVSS

<u>LIFSSYA</u>	<u>IGGSGSNT</u>	<u>AKDRGYDILTGYNYYYGMDV</u>
SEQ ID:311	SEQ ID:312	SEQ ID:313

Hu-16_VL SEQ ID NO: 216

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAAASSLQSGVPSRFS
 GSGSGTEFTLTIS~~SLQPEDFATYYC~~LQHNSYPYTFGQGTKLEIK

<u>QIRND</u>	<u>AAS</u>	<u>LQHNSYPYT</u>
SEQ ID:314	SEQ ID:315	SEQ ID:316

图2续

Hu-17_VH SEQ ID NO: 217

QVQLVQSGAEVKRPGASVKVSCRVSGYTLTALSSMYWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIY
AQKFQGRVTMTEDTSTGTAYMELSSLKSEDTAVYYCATRLRYFDWNYWGQGTPVTVSS

GYTLTALS	FDPEDGET	ATRLRYFDWNY
SEQ ID:317	SEQ ID:318	SEQ ID:319

Hu-17_VL SEQ ID NO: 218

DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKVSKRFSGVPDRFSGS
GAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCTQGTQFPRTFGQGTKVEIK

QSLVHSDGNTY	KVS	TQGTQFPRT
SEQ ID:320	SEQ ID:321	SEQ ID:322

Hu-18 17001.C8.2F9.1E1_VH SEQ ID NO: 219

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRVSGYTLSALSSMYWVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGKTIY
AQKFQGRVTMTEDTSTGTAYMELSSLRSEDTAIYYCATTLRYFDWNYWGQGTPVTVSS

GYTLSALS	FDPEDGKT	ATTLRYFDWNY
SEQ ID:323	SEQ ID:324	SEQ ID:325

Hu-18_VL SEQ ID NO: 220

DIVMTQTPLSSPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLSWLQQRPGQPPRLLIYKVSKRFSGVPDRFSGS
GAGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCTQGTQFPRTFGQGTKVEIK

QSLVHSDGNTY	KVS	TQGTQFPRT
SEQ ID:326	SEQ ID:327	SEQ ID:328

图2续

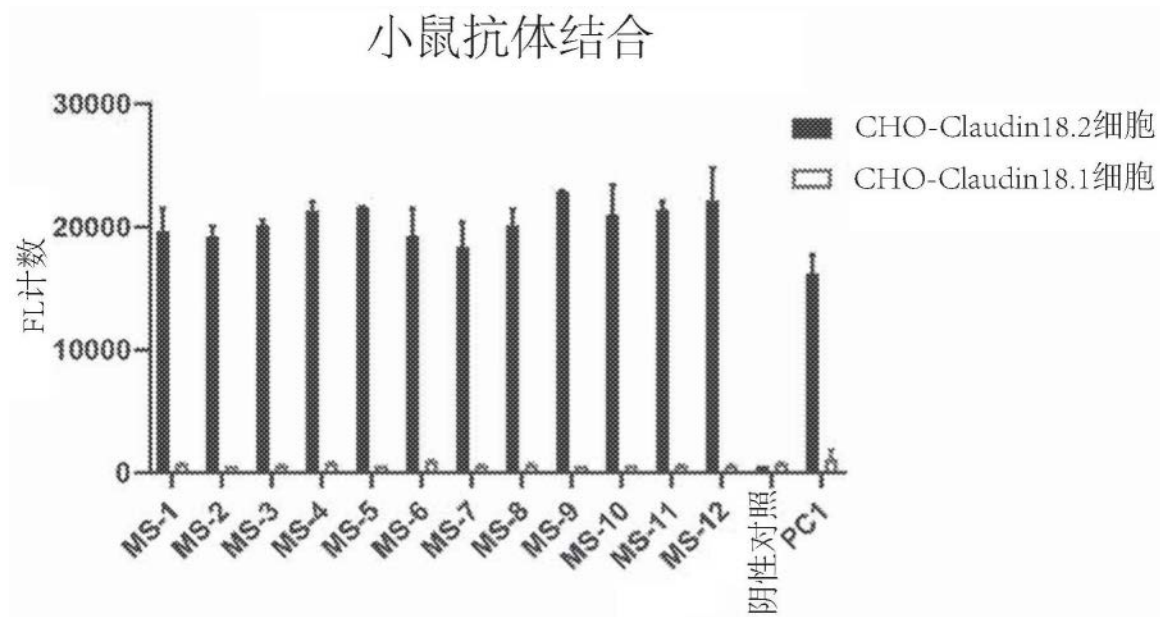
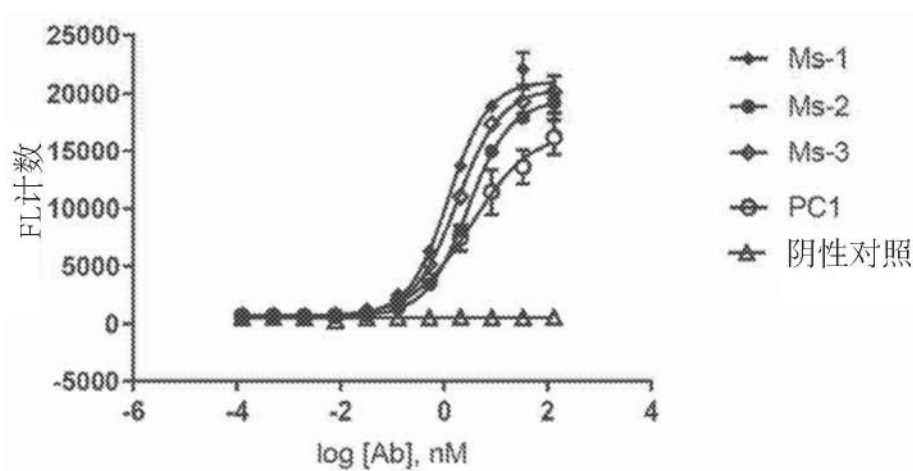


图3A



	Ms-1	Ms-2	Ms-3	PC1	阴性对照
EC50, nM	1.2	2.8	1.8	3.2	失活

图3B

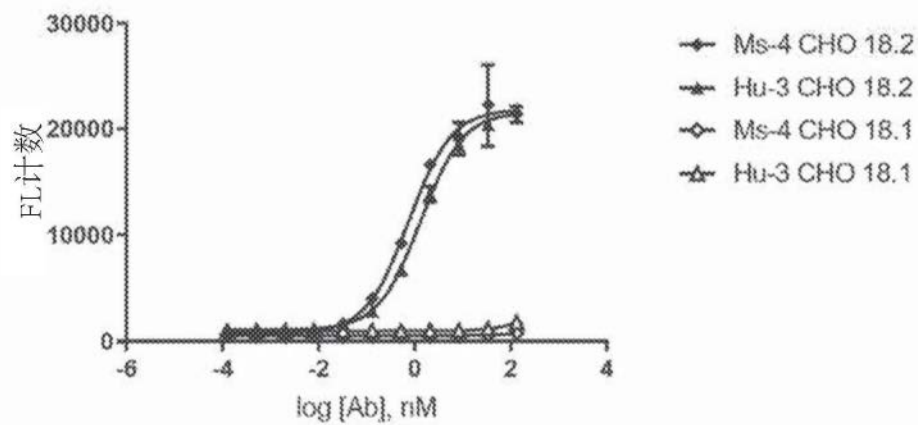


图3C

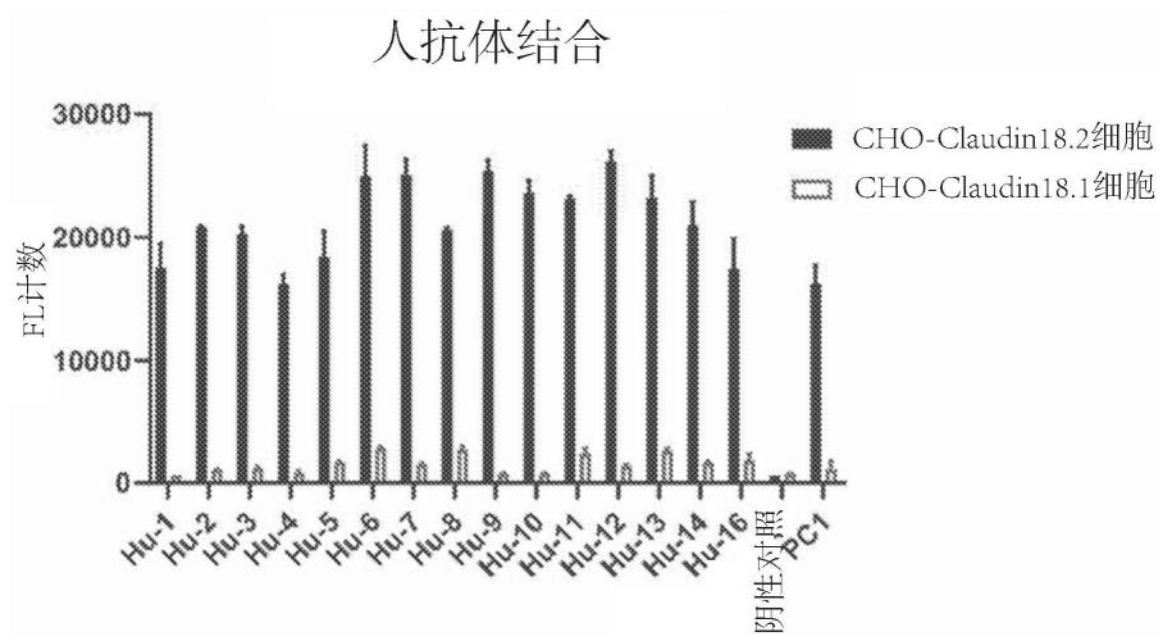


图4A

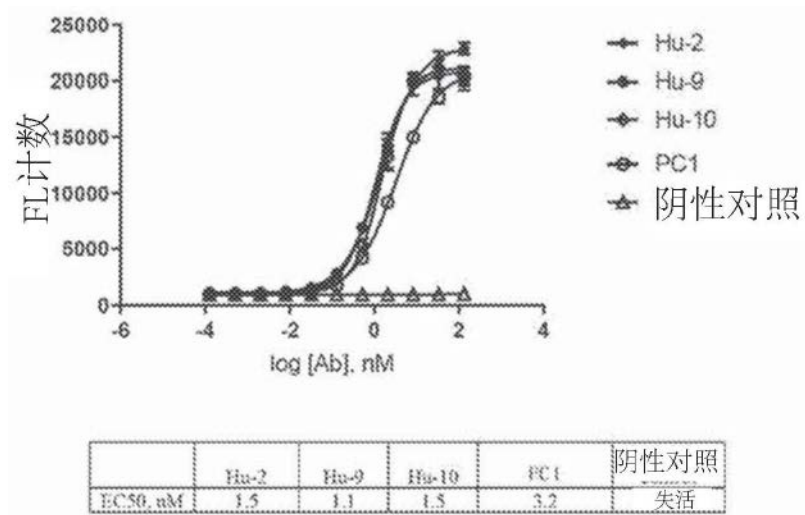


图4B

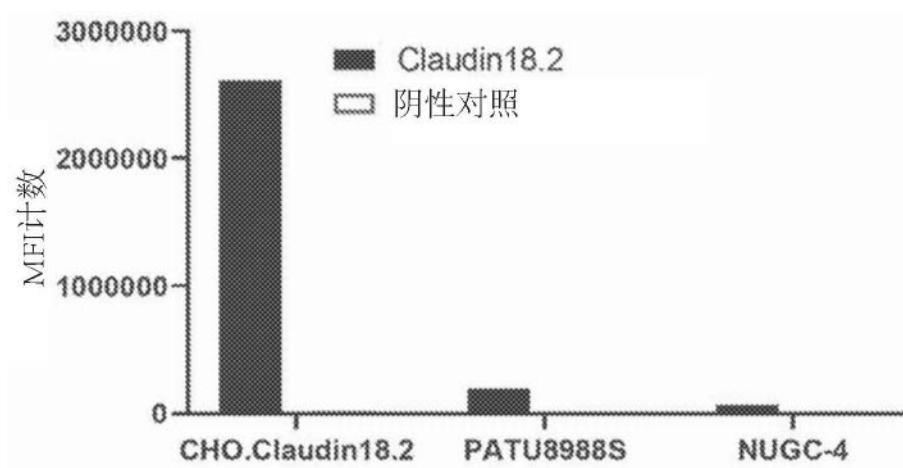


图5

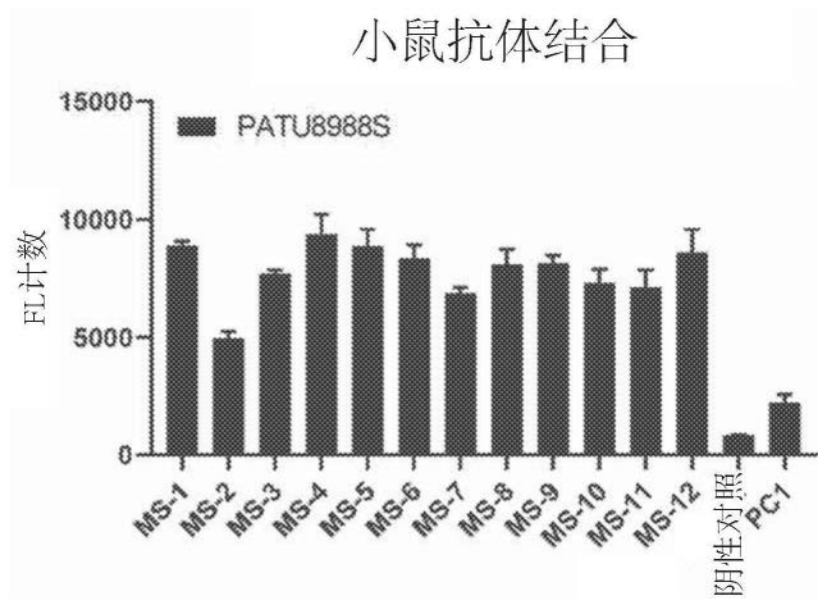


图6A

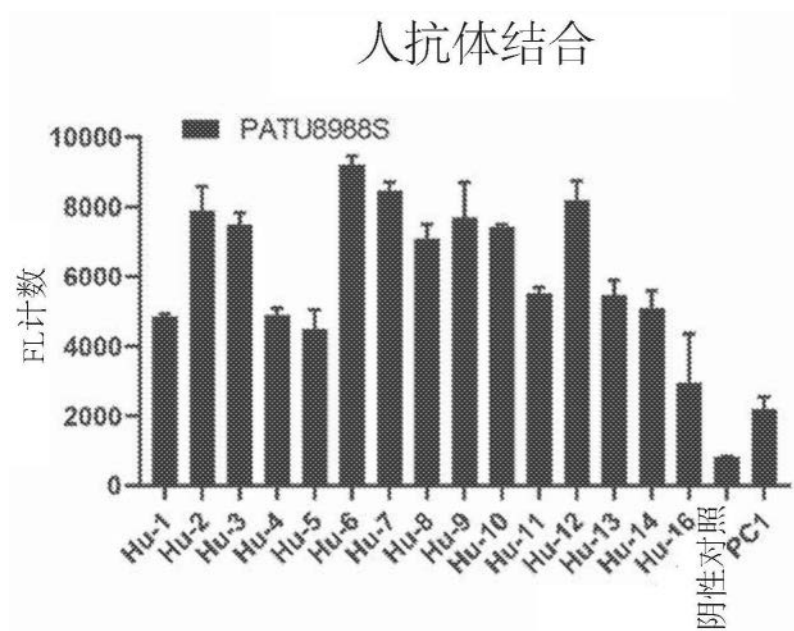


图6B

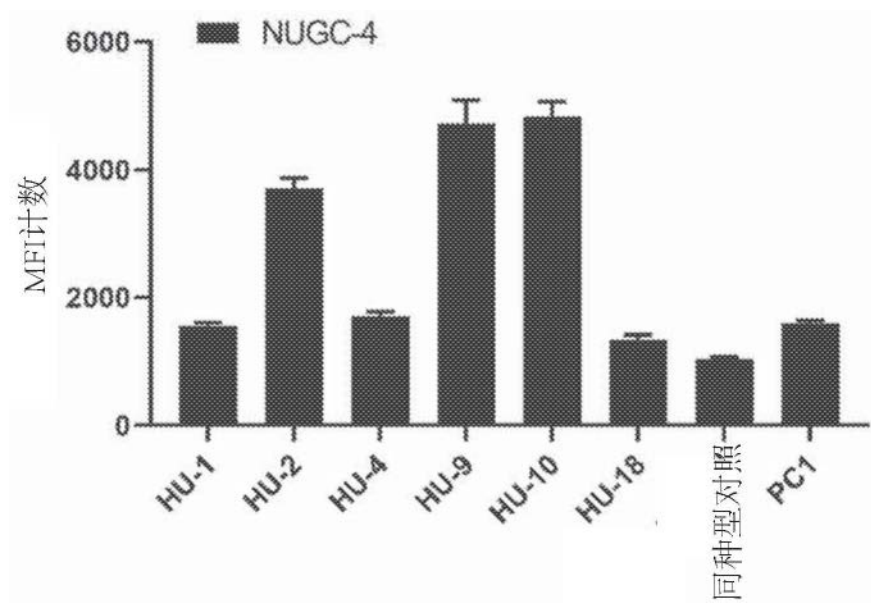


图7

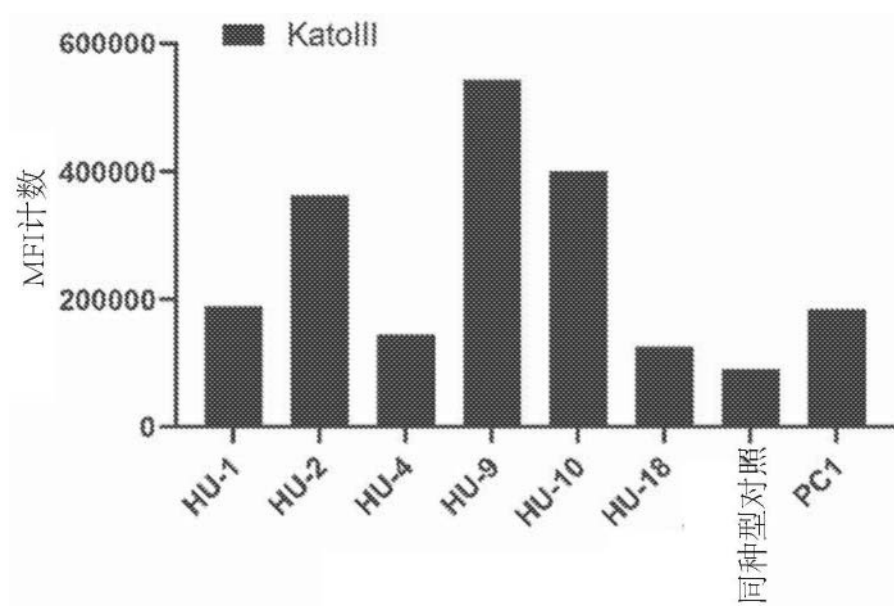
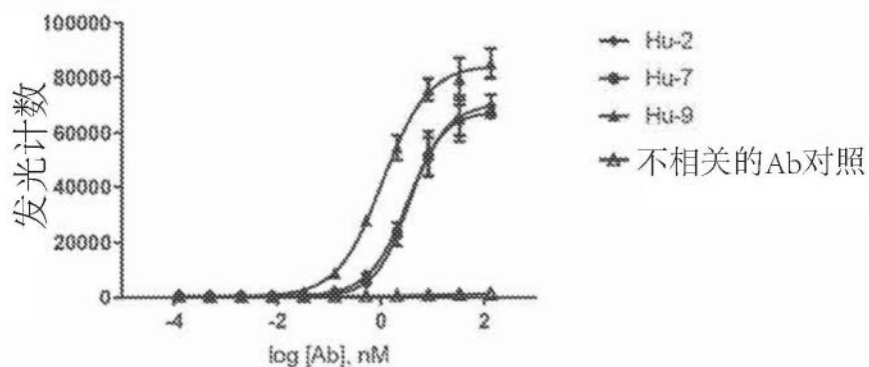


图8

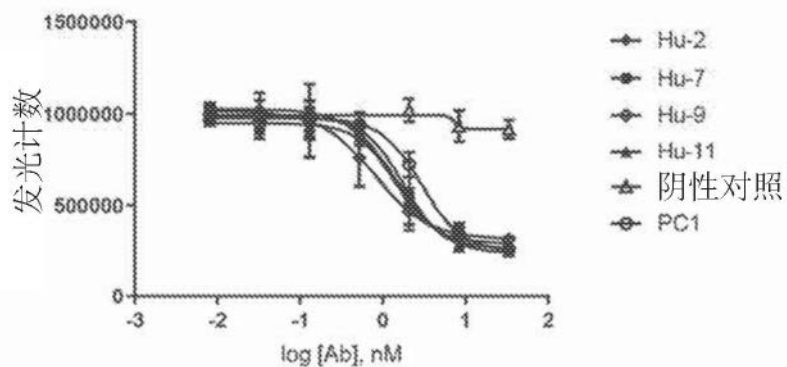
抗Claudin18.2抗体的ADCC活性



	Hu-2	Hu-7	Hu-9	不相关的Ab 对照
EC50, nM	3.51	3.52	1.10	失活

图9

Claudin18.2抗体内吞作用



	Hu-2	Hu-7	Hu-9	Hu-11	不相关的Ab 对照	PC1
EC50, nM	1.428	1.718	0.791	1.478	>133.4	2.927

图10

序列标识符	人IgG1重链
SEQ ID NO: 331	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 332	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 333	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 334	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

图11A

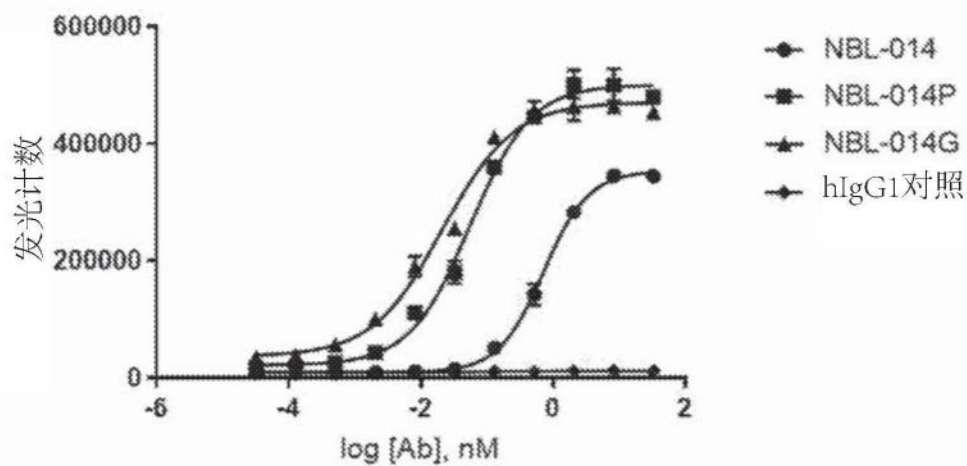
序列标识符	人kappa 轻链
SEQ ID NO: 335	KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

图11B

序列标识符	NBL-014重链和轻链
SEQ ID NO: 336	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMTWVRQAPGKGLEW VSSLSGSGRSTYYAASMKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYY CAKSLSYHYHYYFDYWGGQGLTVTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL VG GPSVFLLPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPPEEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 338	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMTWVRQAPGKGLEW VSSLSGSGRSTYYAASMKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYY CAKSLSYHYHYYFDYWGGQGLTVTVTSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL VG GPSVFLLPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPPEEQYNSTLRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 337	DIQLTQSPSFLSASVGDRVPITCRASQGISNFLAWYQQKPGKAPELLIHS ASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLPQDFATYYCQQVNSYPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图12

CHO-Claudin18.2细胞ADCC



	NBL-014	NBL-014P	NBL-014G	hIgG1对照
EC50, nM	0.73	0.06	0.02	失活

图13A

对CHO Claudin18.2的ADCC

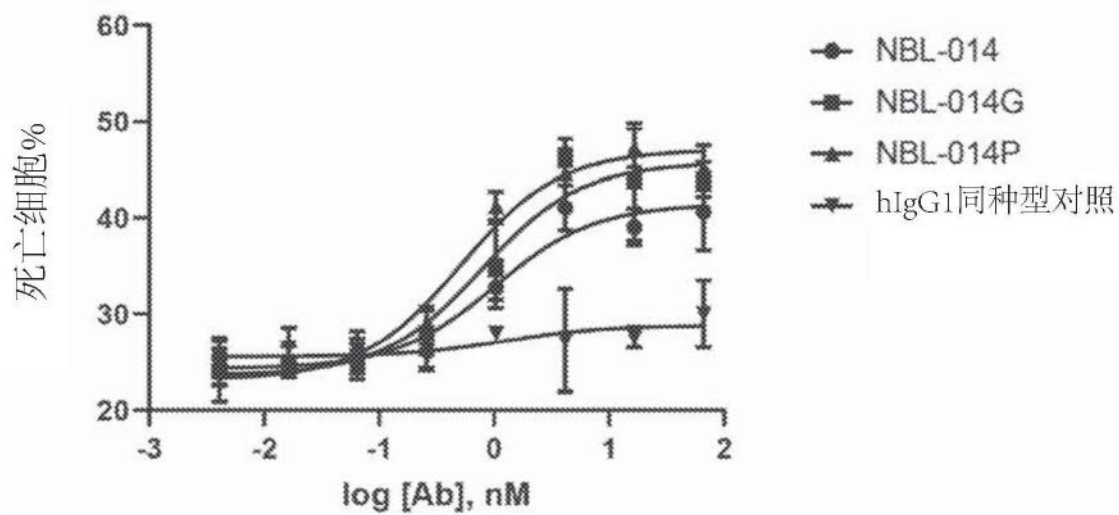
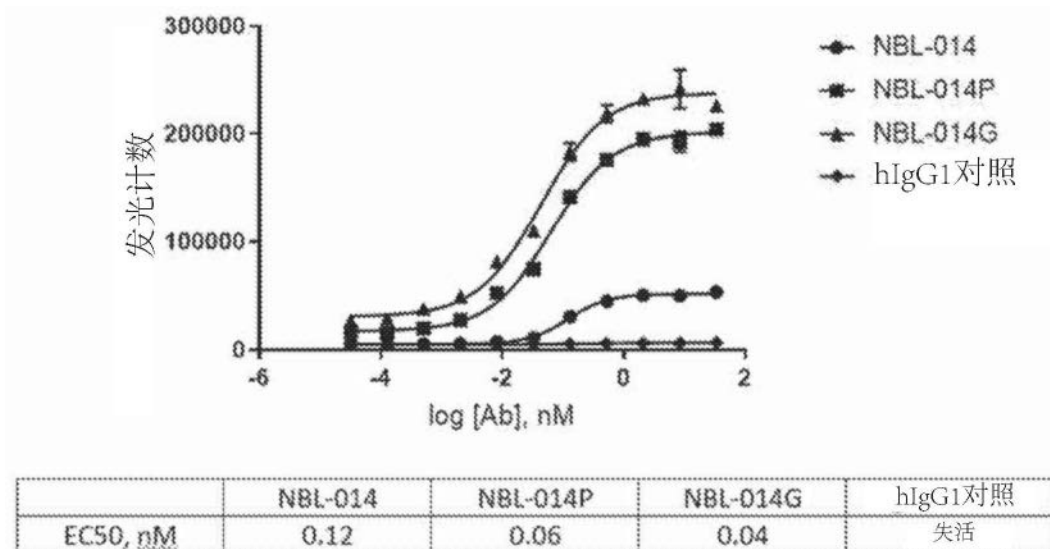
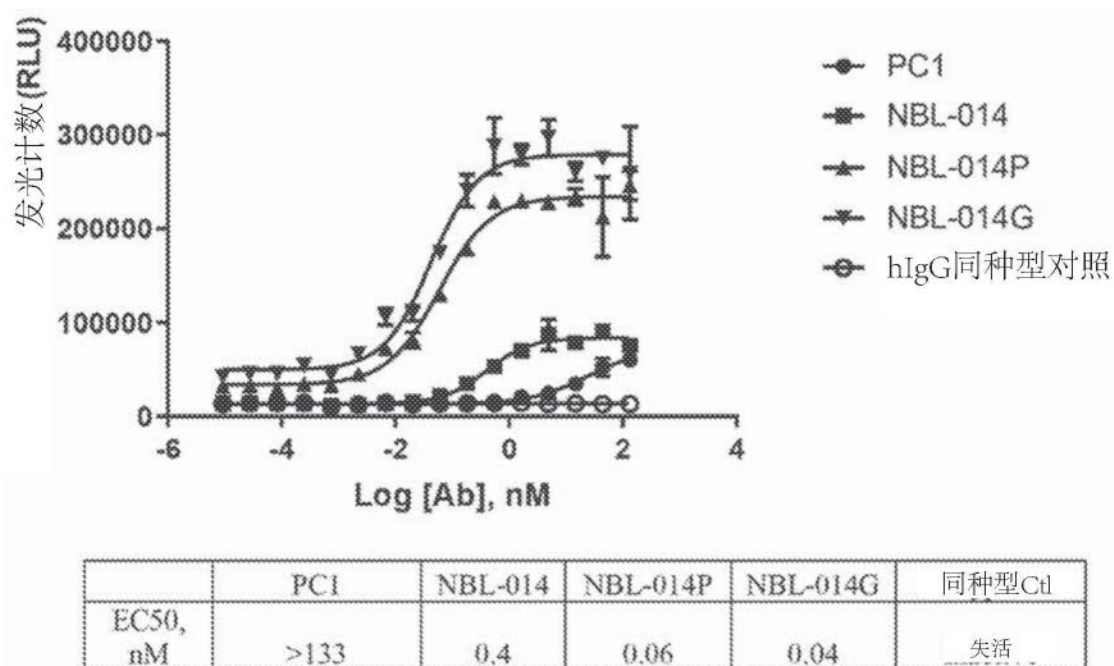


图13B



NUGC-4细胞ADCC

图14A



PATU8988S细胞ADCC

图14B

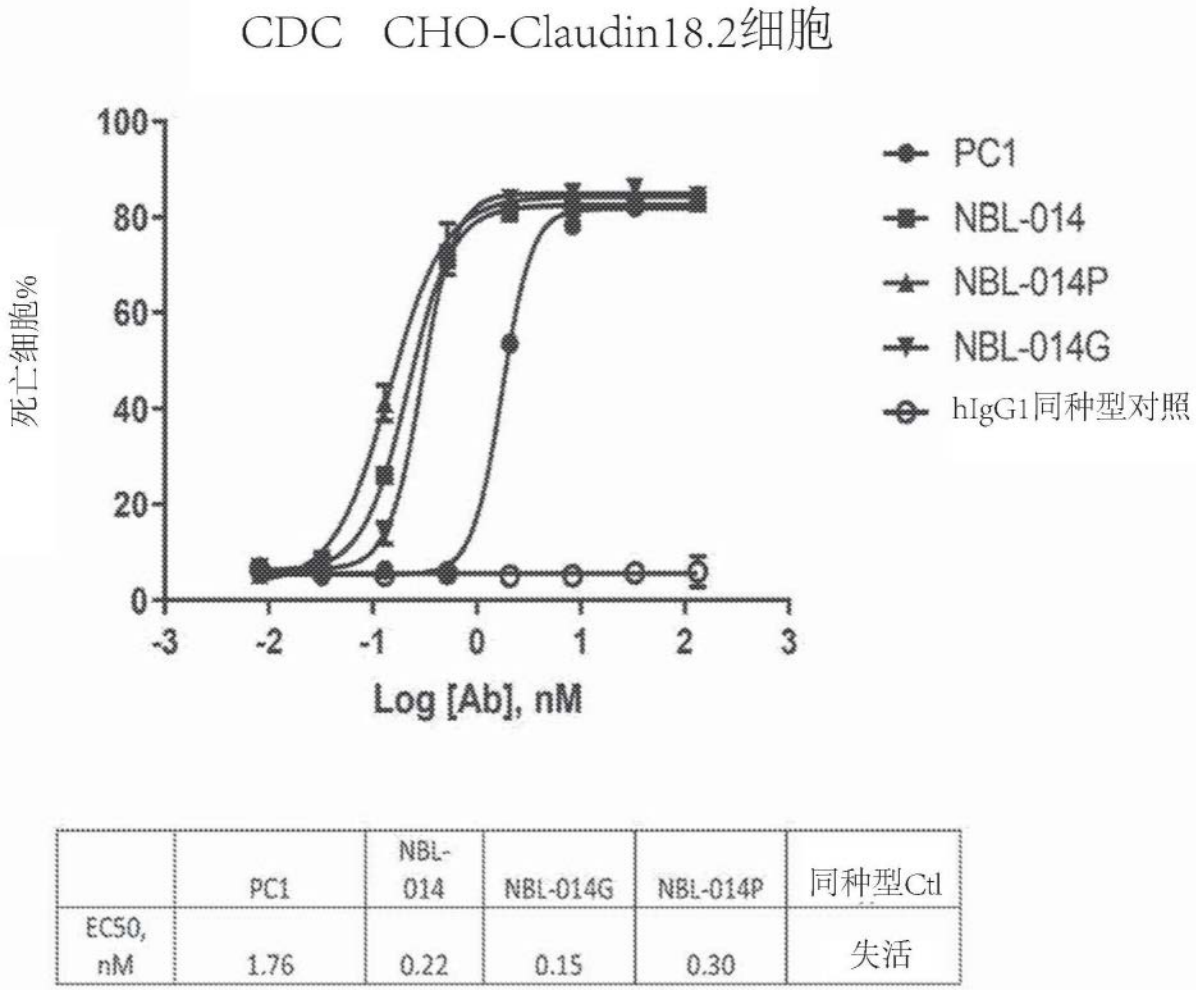


图15

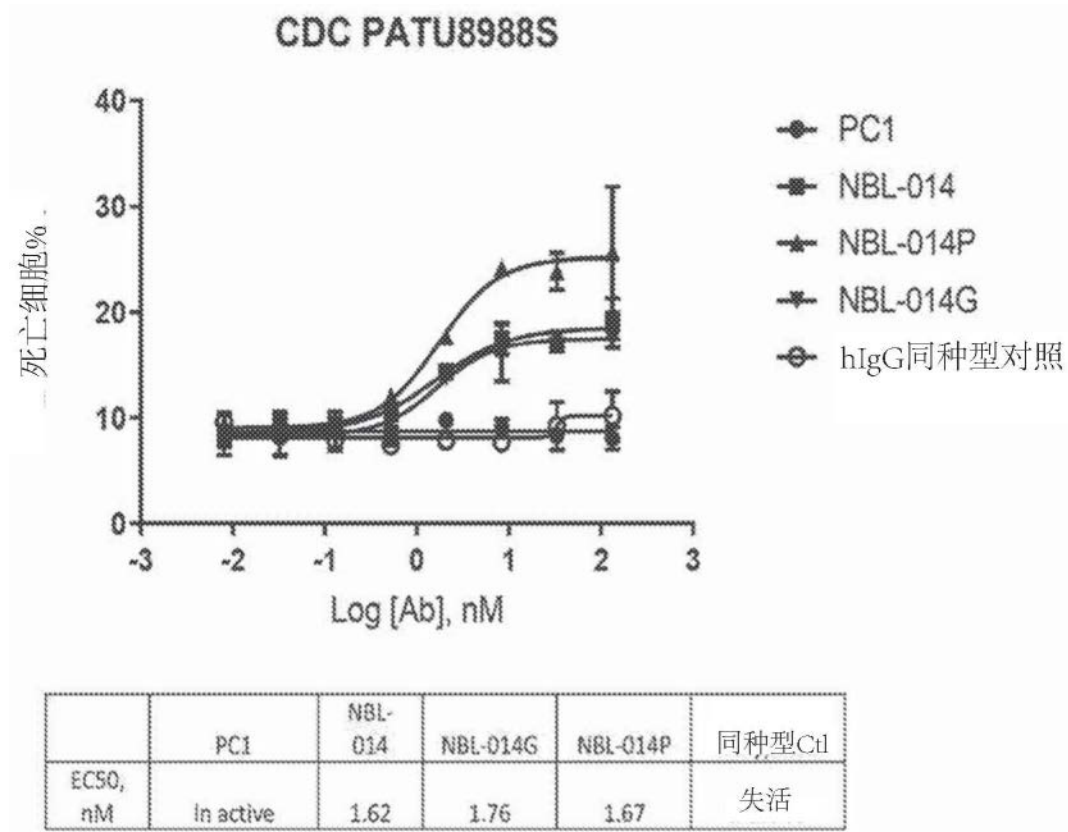


图16

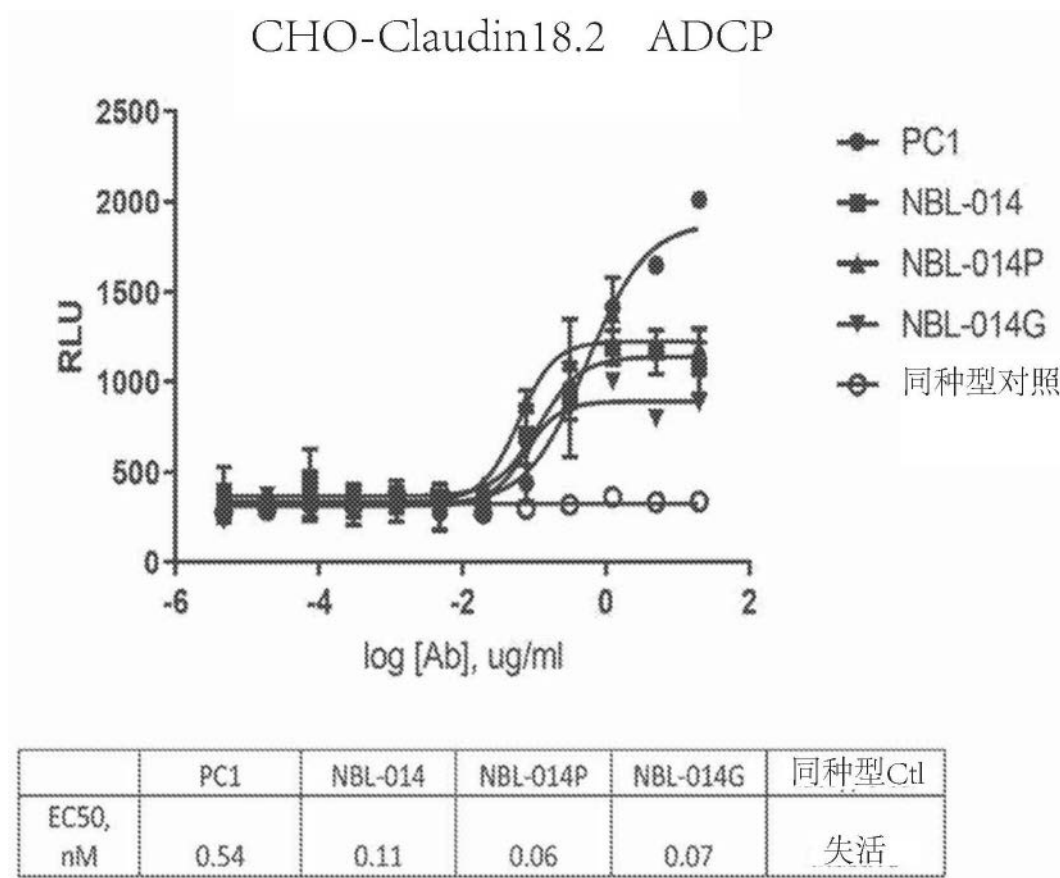


图17A

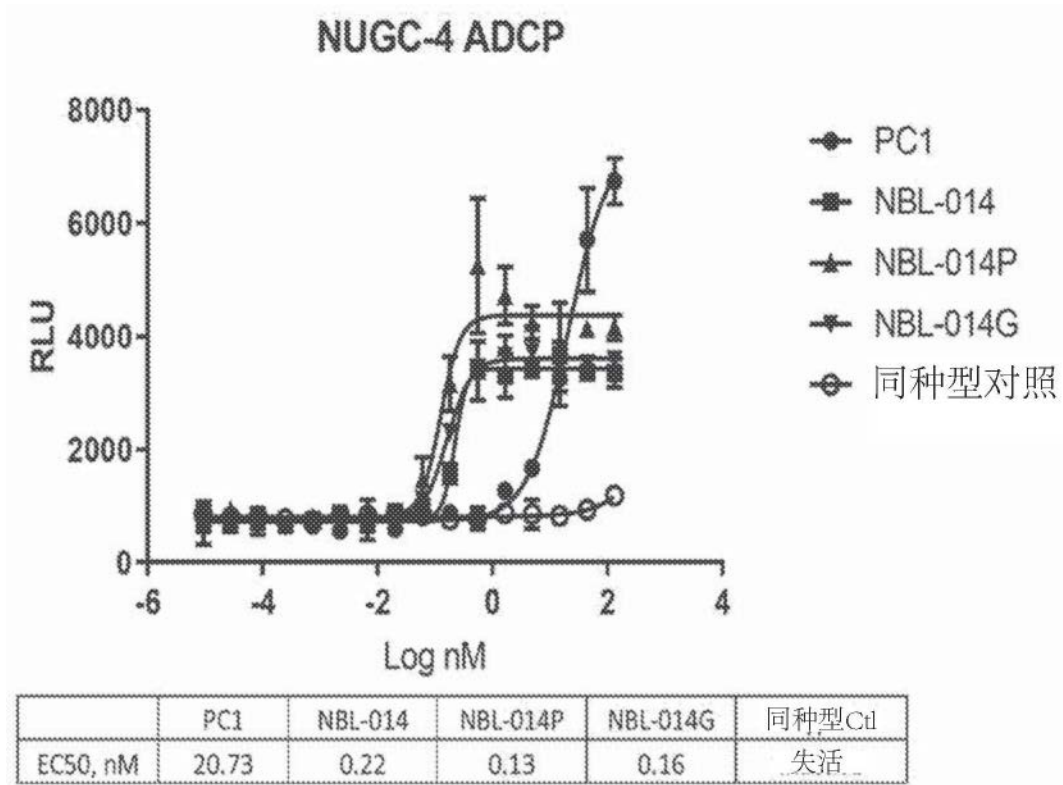


图17B

PATU8988S-Claudin18.2肿瘤体积

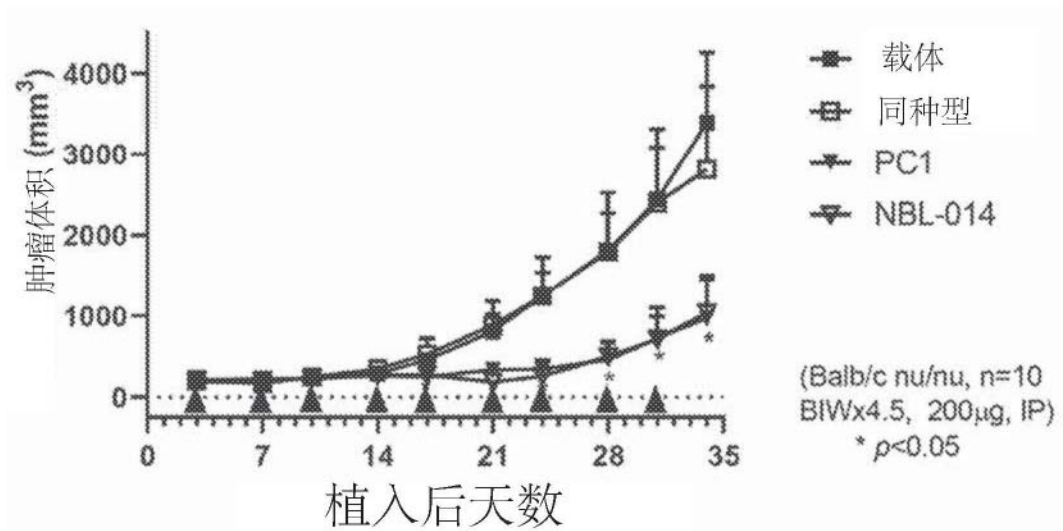


图18A

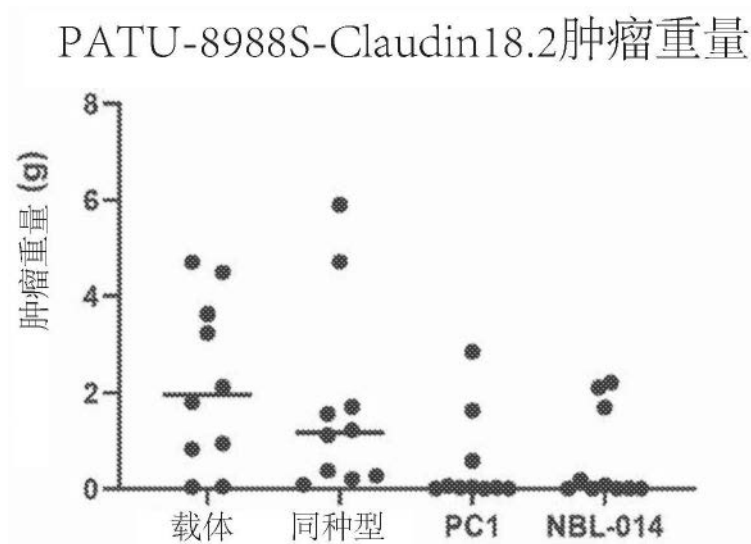


图18B

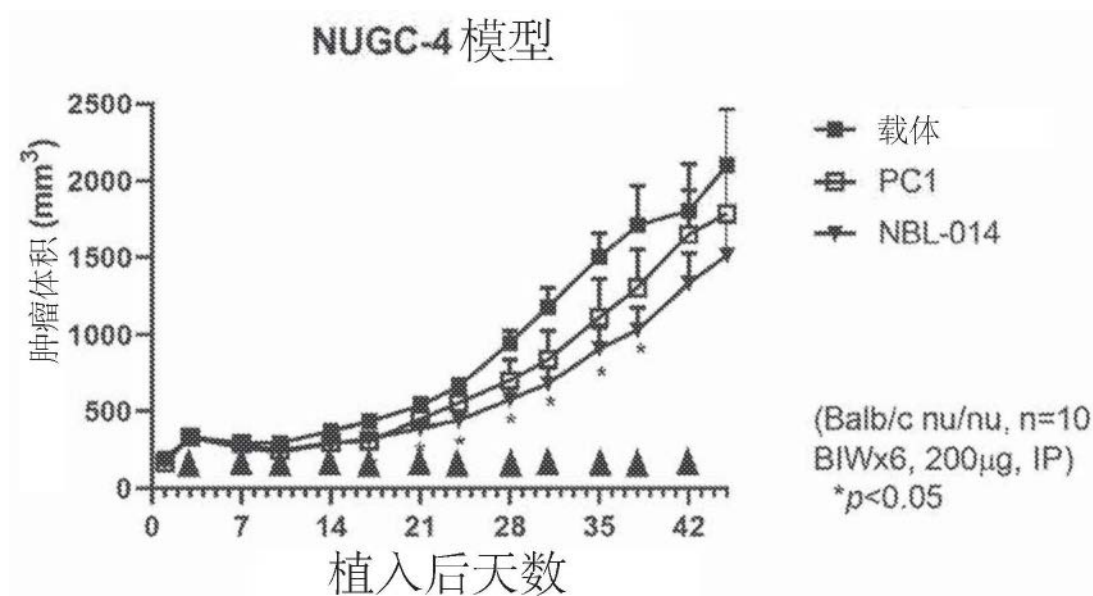


图19

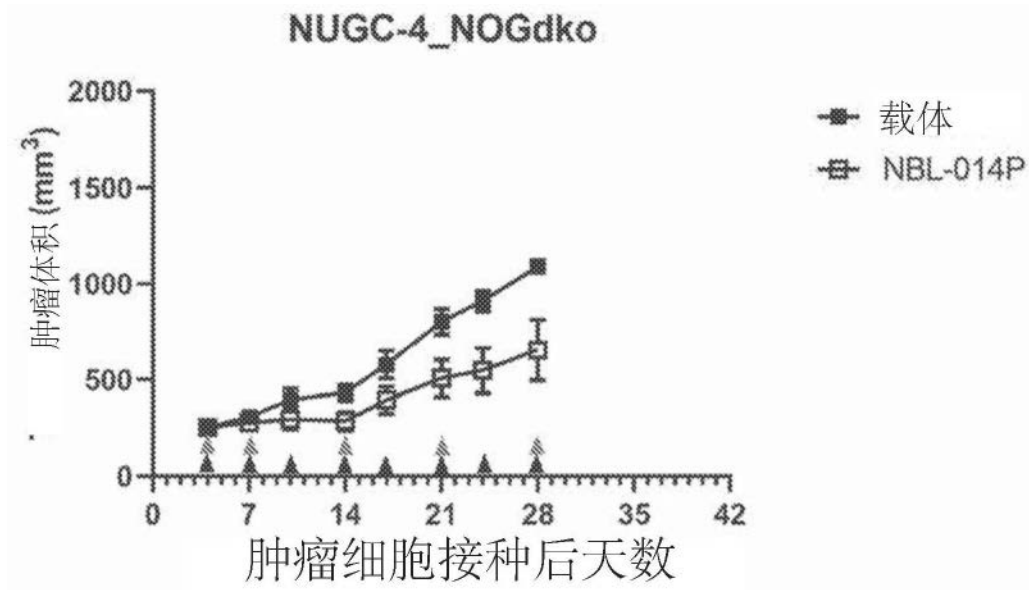


图20A

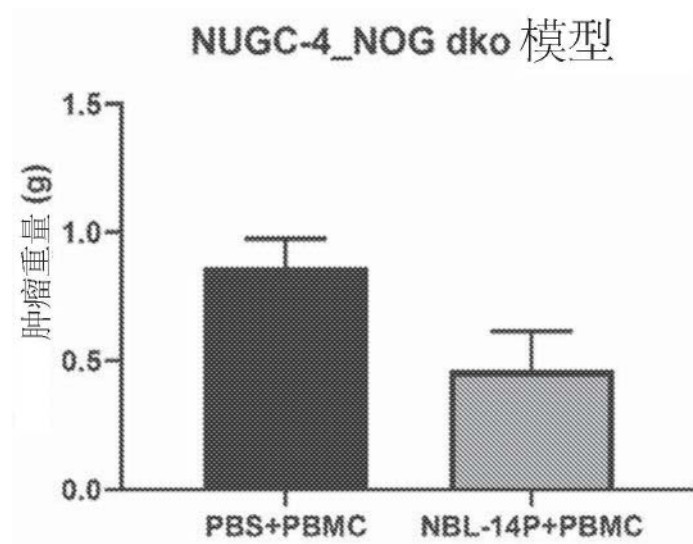


图20B

人Claudin18亚型2, Uni-Prot条目P56856 (CLD18_人), 鉴定为 P56856-2

```
MAVTACQGLGFVVSLIGIAGIIAATCMDQWSTQDLYNNPVTAVFNYQGLWRSCVRE  
SSGFTECRGYFTLLGLPAMLQAVRALMIVGIVLGAIGLLVSIFALKCIRIGSMEDSAKA  
NMTLTSGIMFIVSGLCAIAGVSVFANMLVTNFWMSTANMYTGMGGMVQTVQTRYT  
FGAALFVGWVAGGLTLIGGVMMCIACRGLAPEETNYKAVSYHASGHSVAYKPGGF  
KASTGFGSNTKNKKIYDGGARTEDEVQSYPSKHDYV (SEQ ID NO: 329)
```

人Claudin18 亚型1, Uni-Prot条目P56856 (CLD18_人), 鉴定为 P56856

```
MSTTTCQVVAFLLSILGLAGCIAATGMDMWSTQDLYDNPVTSVFQYEGWLWRSCVRQ  
SSGFTECRPYFTILGLPAMLQAVRALMIVGIVLGAIGLLVSIFALKCIRIGSMEDSAKA  
NMTLTSGIMFIVSGLCAIAGVSVFANMLVTNFWMSTANMYTGMGGMVQTVQTRYT  
FGAALFVGWVAGGLTLIGGVMMCIACRGLAPEETNYKAVSYHASGHSVAYKPGGF  
KASTGFGSNTKNKKIYDGGARTEDEVQSYPSKHDYV (SEQ ID NO: 330)
```

图21