

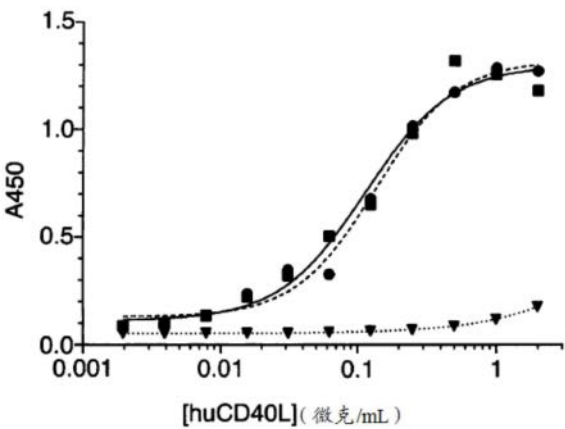


(21) 申请号 202111202841.7
(22) 申请日 2016.02.02
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 114195895 A
(43) 申请公布日 2022.03.18
(30) 优先权数据
 62/111,261 2015.02.03 US
(62) 分案原申请数据
 201680008506.4 2016.02.02
(73) 专利权人 ALS治疗发展学会
 地址 美国马萨诸塞州
(72) 发明人 J·M·林塞卡姆 蒋冰冰
 S·N·佩林 A·吉尔
 C·A·吉尔 F·G·维伊拉
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
 11256
 专利代理师 陈文平
(51) Int.Cl.
 C07K 16/28 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(56) 对比文件
 CN 108064168 B,2021.10.26
 审查员 关维
 权利要求书2页 说明书11页
 序列表15页 附图19页

(54) 发明名称
 抗CD40L抗体和用于治疗CD40L相关疾病或
 病症的方法

(57) 摘要
 本发明提供了经工程改造为缺乏激活血小
 板的能力的抗人CD40L抗体,以及用于治疗患有
 CD40L相关疾病的患者的方法。



1. 一种分离的抗体, 其与CD40L结合并且包含轻链和重链, 其中
 - (i) 所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成;
 - (ii) 所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成; 或
 - (iii) 所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成; 并且其中所述轻链包含L-CDR1、L-CDR2和L-CDR3序列, 并且所述重链包含H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列, 其中
 - 所述L-CDR2包含SEQ ID NO:16;
 - 所述L-CDR3包含SEQ ID NO:17;
 - 所述H-CDR1包含SEQ ID NO:18;
 - 所述H-CDR2包含SEQ ID NO:19; 并且
 - 所述H-CDR3包含SEQ ID NO:20。
2. 根据权利要求1所述的分离的抗体, 其中所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成。
3. 根据权利要求1-2中任一项所述的分离的抗体, 其中所述抗体在37℃下稳定持续至少30分钟的时段。
4. 根据权利要求1所述的分离的抗体在制备用于治疗CD40L相关疾病或病症的药物中的用途, 其中所述疾病或病症是:
 - (a) 自身免疫疾病或病症, 其选自系统性红斑狼疮、1型糖尿病、重症肌无力、炎症性肠病、免疫性血小板减少性紫癜或类风湿性关节炎;
 - (b) 炎性或免疫疾病或病症, 其选自结肠炎、药物诱发的狼疮性肾炎、移植物抗宿主疾病、移植排斥或动脉粥样硬化; 或者
 - (c) 神经退行性或神经肌肉疾病或病症, 其选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、多灶性运动神经病、原发性侧索硬化、脊肌萎缩症、肯尼迪氏病或脊髓小脑性共济失调。
5. 根据权利要求4所述的用途, 其中所述病症是肌萎缩性侧索硬化。
6. 根据权利要求1所述的分离的抗体在制备用于抑制免疫应答的药物中的用途, 其中所述免疫应答是移植物抗宿主疾病或器官移植排斥。
7. 根据权利要求4所述的用途, 其中所述抗体与阻断CD28与CD86之间或CD28与CD80之间的相互作用的蛋白混合。
8. 根据权利要求7所述的用途, 其中阻断CD28与CD86之间或CD28与CD80之间的相互作用的所述蛋白是CTLA4-Ig融合蛋白。
9. 根据权利要求8所述的用途, 其中阻断CD28与CD86之间或CD28与CD80之间的相互作用的所述蛋白是阿巴西普或贝拉西普或加利昔单抗。
10. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1所述的分离的抗体, 其中所述分离的抗体包含轻链和重链, 其中
 - (i) 所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:

13组成;

(ii) 所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成;或

(iii) 所述轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成并且所述重链由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成;并且

其中所述轻链包含L-CDR1、L-CDR2和L-CDR3序列,并且所述重链包含H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3序列,其中

所述L-CDR2包含SEQ ID NO:16;

所述L-CDR3包含SEQ ID NO:17;

所述H-CDR1包含SEQ ID NO:18;

所述H-CDR2包含SEQ ID NO:19;并且

所述H-CDR3包含SEQ ID NO:20,

并且所述药物组合物还包含生理上可接受的载体。

11. 根据权利要求1所述的分离的抗体或根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述L-CDR1包含SEQ ID NO:15。

抗CD40L抗体和用于治疗CD40L相关疾病或病症的方法

[0001] 本申请是申请日为2016年02月02日和发明名称为“抗CD40L抗体和用于治疗CD40L相关疾病或病症的方法”的201680008506.4号发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本PCT申请要求于2015年2月3日提交的美国临时申请No.62,111,261的权益,该美国临时申请的公开内容由此全文以引用方式并入。

技术领域

[0004] 本发明涉及抗CD40L抗体、包含该抗体的组合物,以及使用其治疗CD40L相关疾病或病症的方法。

[0005] 序列表

[0006] 本申请包含以电子可读格式与本说明书一起提交的序列表。电子序列表文件创建于2016年2月2日,命名为“384897ST25.txt”,并且大小为32.6KB。电子序列表“384897ST25.txt”文件的全部内容以引用方式并入本文。

背景技术

[0007] CD40与其配体CD40L的相互作用在调节免疫应答方面起着关键作用。CD40L与CD40的结合触发CD40通路的激活,CD40通路的激活会上调共刺激分子如CD80和CD86。已显示通过单克隆抗体阻断CD40和CD40L之间的相互作用在各种临床前模型中引起保护免受自身免疫和移植排斥。最近,在肌萎缩性侧索硬化的小鼠模型中,显示针对CD40L的抗体延迟疾病发作并延长疾病发作的存活期。(美国专利No.8,435,514,其由此以引用方式并入)。在早期临床研究中,人源化抗CD40L抗体hu5c8在狼疮患者和免疫性血小板减少性紫癜患者中显示出功效。然而,用hu5c8治疗的患者血栓栓塞事发停止了进一步的试验。进一步的体外和临床前动物研究确立,Fc与Fc受体Fc γ RIIa的相互作用引起血小板活化和聚集,血小板活化和聚集会导致血栓栓塞事件。已经采取了各种方法来减少或消除免疫球蛋白Fc区与Fc γ RIIa的相互作用,包括在Fc区引入点突变以制备缺乏Fc效应功能的无糖基化抗CD40L IgG1。其他方法使用缺乏Fc区的抗体片段或在Fc区中含有多个氨基酸取代的抗体。尽管抗CD40L抗体hu5c8在人患者中显示出功效,但市场上没有抗CD40L抗体。因此,需要用于施用于人的改善的抗CD40L抗体,该抗CD40L抗体不引起血小板活化或聚集,但是稳定并结合至CD40L。

发明内容

[0008] 本发明提供了适用于人和非人灵长类动物的抗CD40L抗体,其具有经工程改造以减少或消除血小板聚集和伴随的血栓栓塞风险的Fc结构域。在本发明的一个方面,本发明提供了作为小鼠抗人CD40L抗体5c8的人源化形式的抗体。在一个实施方案中,本发明的抗体包含人IgG1共有骨架,其中可变轻链和可变重链包含5c8的CDR序列。

[0009] 本发明的一个方面是分离的抗体,其与CD40L结合并且包含轻链和重链,其中(i)

轻链包含轻链可变区,该轻链可变区包含与SEQ ID NO:1具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;(ii)重链包含重链可变区和Fc区,其中a)重链可变区包含与SEQ ID NO:2具有至少95%序列同一性的氨基酸序列;并且b)Fc区包含与SEQ ID NO:3具有至少95%序列同一性的氨基酸序列,其中Fc区包含选自C11S、C14S和P23S组成的组的一个取代或多个取代的组合。任选地,Fc区包含另一氨基酸取代C5S。

[0010] 本发明的另一方面是一种用于治疗患有CD40L相关疾病或病症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的抗体。本发明的一个实施方案是一种用于治疗患有神经退行性或神经肌肉疾病或病症;炎性或免疫疾病或病症;或自身免疫疾病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的抗体。另一实施方案是一种用于治疗患有CD40L相关疾病或病症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的根据本发明的抗体,所述抗体与阻断CD28和CD86之间或CD28和CD80之间的相互作用的化合物组合施用。

附图说明

[0011] 图1A、图1B和图1C示出了hu5c8(图1A)、JB5(图1B)和JB5-K74R(图1C)的重链氨基酸序列。以粗体形式示出的氨基酸表示5c8的重链序列与JB5和JB5-K74R的重链序列之间不同的氨基酸。

[0012] 图2A-2D示出了JB5的轻链氨基酸序列(图2A)、JB5-R28K的轻链氨基酸序列(图2B)、hu5c8的Fc区氨基酸序列(图2C),以及JB5的Fc区氨基酸序列(图2D)。以粗体形式示出的氨基酸表示5c8与JB5-R28K的轻链序列之间以及hu5c8与JB5的Fc区之间不同的氨基酸。

[0013] 图3是示出JB5抗体(圆形,虚线)、hu5c8抗体(正方形-实线)和对照CTLA4-IgG1(三角形)与人CD40L的相对结合的曲线图。

[0014] 图4是示出hu5c8抗体与人Fc γ 受体蛋白的FCGR1A(圆形,实线)、FCGR2A(圆形,虚线)、FCR3A和FCR3B同种型的结合的曲线图。

[0015] 图5是示出JB5抗体不结合人Fc γ 受体蛋白的FCGR1A、FCGR2A、FCR3A或FCR3B同种型的曲线图。

[0016] 图6示出了从尺寸排阻柱在30℃运行的JB5抗体的分析性色谱洗脱曲线。

[0017] 图7示出了从尺寸排阻柱在30℃运行的hu5c8抗体的分析性色谱洗脱曲线。

[0018] 图8是示出通过荧光激活细胞分选(FACS)评估的血小板活化标志物PAC1抗体与未处理的血小板样品(阴性对照)的结合的图。

[0019] 图9是示出通过FACS评估的抗PAC1抗体的结合的图。

[0020] 图10是示出在血小板与CD40L温育后,通过FACS评估的抗PAC1抗体与血小板的结合的图。

[0021] 图11是示出在血小板与CD40L和hu5c8抗体的免疫复合物温育后,通过FACS评估的抗PAC1抗体与血小板的结合的图。

[0022] 图12是示出在血小板与CD40L和JB5抗体的免疫复合物温育后,通过FACS评估的抗PAC1抗体与血小板的结合的图。

[0023] 图13是示出在血小板与CD40L和hu5c8 F(ab')₂的免疫复合物温育后,通过FACS评估的抗PAC1抗体与血小板的结合的图。

[0024] 图14是示出在三种人血小板与20 μ M ADP、5 μ g/ml CD40L, CD40L与hu5c8的免疫复合物、CD40L与JB5抗体的免疫复合物或CD40L与hu5c8 F(ab')₂的免疫复合物温育后,从该三种血小板获得的FACS结果的散点图。

[0025] 图15提供了抗CD40L抗体JB5和hu5c8的轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:1)、抗CD40L抗体JB5和hu5c8的重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:2)、抗CD40L抗体hu5c8的Fc区氨基酸序列(SEQ ID NO:3)、抗CD40L抗体JB5的Fc区氨基酸序列(SEQ ID NO:4)、抗CD40L抗体JB5-R28K的轻链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:5)、抗CD40L抗体JB5-K74R的重链可变区氨基酸序列(SEQ ID NO:6),以及抗CD40L抗体JB5的轻链氨基酸序列(SEQ ID NO:7)。

[0026] 图16提供了编码抗CD40L抗体JB5的轻链合成核苷酸序列(SEQ ID NO:8),大写字母表示外显子,小写字母表示合成基因的内含子序列,并且还提供了抗CD40L抗体JB5的重链氨基酸序列(SEQ ID NO:9)。

[0027] 图17提供了编码抗CD40L抗体JB5的重链的合成核酸序列(SEQ ID NO:10),大写字母表示外显子,小写字母表示合成基因的内含子序列。

[0028] 图18提供了抗CD40L抗体JB5-R28K的氨基酸序列(SEQ ID NO:11)、编码抗CD40L抗体JB5-R28K的轻链的合成核酸序列(SEQ ID NO:12),大写字母表示外显子,小写字母表示合成基因的内含子序列,并且还提供了抗CD40L抗体JB5-K74R(SEQ ID NO:13)的重链氨基酸序列。

[0029] 图19提供了编码抗CD40L抗体JB5-K74R的重链的合成核酸序列(SEQ ID NO:14),大写字母表示外显子,小写字母表示合成基因的内含子序列。

[0030] 图20提供了抗CD40L抗体JB5的重链和轻链的CDR的氨基酸序列(分别为SEQ ID NO:15至SEQ ID NO:20)和hu5C8重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:21)。

具体实施方式

[0031] 定义

[0032] 术语如“包括/包含(comprises/comprised/compmrising)”、“含有(contains/containing)”等具有美国专利法中规定的含义;这些术语是包含性的或开放式的,并且不排除其他未被叙述的元件或方法步骤。术语如“基本上由.....组成(consisting essentially of/consists essentially of)”具有在美国专利法中针对它们规定的含义;这些术语允许包括不会实质上影响所要求保护的发明的基本和新颖特征的其他成分或步骤。术语“由.....组成(consists of/consisting of)”具有在美国专利法中针对它们规定的含义;这些术语是封闭式的。

[0033] 术语“治疗(treat/treatment)”等包括治疗性治疗和预防性治疗。治疗性治疗是对具有要治疗的疾病、病症或病状的病征或症状的受试者的治疗。预防性治疗是指对易患不显示出疾病、病症或病状的明显病征的疾病、病症或病状的受试者的治疗。因此,治疗可以引起停滞疾病、部分或完全缓解疾病或减少疾病的病征或症状,并且具体地包括但不限于延长存活期。

[0034] “约”表示所叙述的数值允许某种轻微的不精确(使用一些方法来实现值的精确性;近似或相当接近于该值;几乎)。如果由“约”提供的不精确性不能在本领域中用其普通含义理解,则如本文所用的“约”至少表示由于测量和使用这些参数的普通方法而可能产生

的变化。此外,范围的公开包括公开所有值以及在整个范围内进一步细分的范围。

[0035] 所使用的连接词“或”与“……中的至少一个”互换使用。例如:在组合物包含A或B的情况下,方法必须包括A和B中的至少一个,但也可以包括A和B两者。同样,包含“A、B、C或D”的组合物必须包含A、B、C和D构成的组中的至少一个,但也可以包含A、B、C和D的全部或任何组合。

[0036] 氨基酸取代按照其中标识出原始氨基酸、该氨基酸在指定序列中的位置和替代氨基酸的惯例表示,例如C11S表示多肽序列的位置11处的半胱氨酸被丝氨酸替代。

[0037] “5c8”是指小鼠抗人抗体,该小鼠抗人抗体结合CD40L,并且由可得自ATCC、登记号为HB10916的杂交瘤产生,并且描述于美国专利No.5,474,771中。“hu5c8”是指5c8的人源化形式,其序列在Karpusas等人,Structure,第9卷,第321-329页(2001)中公开。

[0038] 在说明书中提及了多肽或氨基酸序列之间的同一性百分比。两个序列之间的同一性百分比是由该等序列共享的相同位置的数量的函数,考虑到了空位数目和每个空位的长度,空位数目和每个空位的长度是最佳比对两个序列所需引入的。同一性可以被作为“局部同一性”或“全局同一性”测量。局部同一性是指多肽之间的序列相关性程度,如通过此类序列的串间匹配确定的。全局同一性是指多肽与参考多肽的全长相比的序列相关性程度。除非另有说明,如本文所用,同一性表示全局同一性。对于本公开的目的,使用Needleman和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)算法计算全局同一性的百分比,该算法使用空位罚分12、空位延伸罚分4和移码空位罚分5的Blossum62评分矩阵。存在合并Needleman和Wunsch算法的许多公开可得的软件程序,例如GCG软件包中的GAP程序。

[0039] CD40L也被称为CD154、gp39、T-BAM、5c8抗原或TNF相关活化蛋白(TRAP)。

[0040] 实施方案

[0041] 本发明提供了治疗性抗人CD40L抗体和使用本发明的抗体治疗患有CD40L相关疾病或病症的患者的方法。提供了本发明的各种示例性实施方案,然而,本发明受权利要求书而不是所公开的实施方案的限制。

[0042] 在本发明的一个方面,本发明提供了作为抗CD40L抗体hu5c8的改进形式的抗体,该抗体包含人IgG1共有骨架,该人IgG1共有骨架具有hu5c8的可变轻链和可变重链CDR序列,以及经修饰以防止血小板活化的Fc结构域。

[0043] 表1提供了对本申请中提及的各SEQ ID NO的描述。

[0044] 表1

SEQ ID NO:	序列的描述
1	轻链可变区的氨基酸序列 (hu5c8 和 JB5)
2	重链可变区氨基酸序列 (hu5c8 和 JB5)
3	Fc 区氨基酸序列 (hu5c8)
4	JB5 Fc 区氨基酸序列
5	JB5-R28K 轻链可变区氨基酸序列
6	JB5-K74R 重链可变区氨基酸序列
[0045]	JB5 轻链氨基酸序列
	JB5 轻链核酸序列
	JB5 重链氨基酸序列
	JB5 重链核酸序列
	JB5-R28K 轻链氨基酸序列
	JB5-R28K 轻链合成基因核酸序列
	JB5-K74R 重链氨基酸序列
	JB5-K74R 重链合成基因核酸序列
	JB5 可变轻链氨基酸序列的 CDR-1
	JB5 可变轻链氨基酸序列的 CDR-2
[0046]	JB5 可变轻链氨基酸序列的 CDR-3
	JB5 可变重链氨基酸序列的 CDR-1
	JB5 可变重链氨基酸序列的 CDR-2
	JB5 可变重链氨基酸序列的 CDR-3
	Hu5c8 重链氨基酸序列

[0047] 一个实施方案(实施方案A)是一种分离的抗体,该分离的抗体与CD40L结合并且包含轻链和重链,其中该轻链包含轻链可变区,该轻链可变区包含与SEQ ID NO:1具有至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%的氨基酸序列,并且重链包括可变重链区和Fc区,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:2具有至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的氨基酸序列,并且Fc区包含与SEQ ID NO:3具有至少90%、或至少91%、或至少92%、或至少93%、或至少94%、或至少95%、或至少96%、或至少97%、或至少98%、或至少99%序列同一性的氨基酸序列,其中该Fc区包含选自由C11S、C14S和P23S组成的组中的一种取代或各种取代的组合。

[0048] 另一个实施方案(实施方案B)是根据实施方案A的分离的抗体,其中该Fc区还包含氨基酸取代C5S。

[0049] 在实施方案A和B的变型中,抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区不包含取代T33W、S26D和Q27E中的任一者。

[0050] 在实施方案A和B的其他变型中,轻链可变区包含取代R28K。

[0051] 在实施方案A和B的一些变型中,重链和轻链的CDR具有表2中列出的序列

[0052] 表2

[0053]	CDR1 轻链	ISCRASQRVSSSTYSYMH (SEQ ID NO:15)
	CDR2 轻链	YASNLES (SEQ ID NO:16)
[0054]	CDR3 轻链	QHSWEIPPT(SEQ ID NO:17)
	CDR1 重链	SYMY (SEQ ID NO:18)
	CDR2 重链	EINPSNGDTNFNEKFKS (SEQ ID NO:19)
	CDR3 重链	SDGRNDMDS(SEQ ID NO:20)

[0055] 在实施方案A和B的另一变型中,轻链可变区包含氨基酸序列ICRRASQRVSSSTYSYMH (SEQ ID NO:15)。在其他实施方案中,轻链可变区包含氨基酸序列ICRRASQRVSSSTYSYMH (SEQ ID NO:15),以及氨基酸序列YASNLES (SEQ ID NO:16)和QHSWEIPPT(SEQ ID NO:17)中的一者或两者。

[0056] 在实施方案A和B的一些变型中,轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:1。在其他实施方案中,轻链可变区由氨基酸SEQ ID NO:1组成。在一些实施方案中,轻链基本上由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成。在其他实施方案中,轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成。在其他实施方案中,轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:11。在其他实施方案中,轻链基本上由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成。在其他实施方案中,轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成。

[0057] 在实施方案A和B的其他变型中,抗体包含重链可变区,所述重链可变区不包含取代T30H、Y33W或S54N中的任一者。在实施方案A和B的抗体的一些实施方案中,轻链可变区不包含取代T33W、S26D和Q27E中的任一者。在实施方案A和B的其他变型中,轻链可变区不包含取代T33W、S26D和Q27E中的任一者,并且重链可变区不包含取代T30H、Y33W或S54N中的任一者。

[0058] 在实施方案A和B的其他变型中,重链可变区包含取代K74R。在一个实施方案中,重链可变区包含氨基酸序列SYMY (SEQ ID NO:18)、EINPSNGDTNFNEKFKS (SEQ ID NO:19)和SDGRNDMDS (SEQ ID NO:20)中的一种或任何组合。

[0059] 在另一个实施方案中,重链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:2。在另一个实施方案中,重链可变区基本上由氨基酸序列SEQ ID NO:2组成。在另一个实施方案中,重链可变区由氨基酸序列SEQ ID NO:2组成。在一些实施方案中,重链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:6。在其他实施方案中,重链可变区基本上由氨基酸序列SEQ ID NO:6组成。在其他实施方案中,重链可变区由氨基酸序列SEQ ID NO:6组成。

[0060] 本发明的一个实施方案是一种分离的抗体,其中轻链包含氨基酸序列SEQ ID NO:1并且重链由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成。

[0061] 本发明的另一个实施方案是一种分离的抗体,其中轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成并且重链由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成。

[0062] 另一个实施方案是一种分离的抗体,其中轻链可变区包含氨基酸序列SEQ ID NO:5,并且重链由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成。

[0063] 另一个实施方案是一种分离的抗体,其中轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成,并且重链由氨基酸序列SEQ ID NO:9组成。

[0064] 另一个实施方案是一种分离的抗体,其中轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:7组成,并且重链由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成。

[0065] 另一个实施方案是一种分离的抗体,其中轻链由氨基酸序列SEQ ID NO:11组成,并且重链由氨基酸序列SEQ ID NO:13组成。

[0066] 在优选的实施方案中,本发明的抗体在37℃下稳定达至少12小时的时段。

[0067] 在另一方面,本公开提供了用于治疗患有CD40L相关疾病或病症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体。设想出,本发明的抗体或它们的混合物可以作为单一疗法施用于受试者,这如本文所用意味着该抗体是用于治疗根本疾病或病症而被施用于患者的唯一治疗剂。使用本发明的抗体的单一疗法不排除施用其他药物,其他药物的非限制性示例是肌肉松弛剂、非甾体抗炎药、止痛药和抗抑郁药。因此,在本发明的各种实施方案中,本发明的一种抗体或多种抗体的混合物是用于治疗根本疾病或病症的唯一治疗剂。

[0068] 还设想出,本发明的抗体或它们的混合物可以与其他治疗剂组合施用。“与……组合”包括但不限于在不同时间、以不同频率、同时或组合于单一剂型中施用多种治疗剂。

[0069] 一个实施方案是一种用于治疗患有神经退行性或神经肌肉疾病或病症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体。神经退行性或神经肌肉疾病和病症包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、多灶性运动神经病、原发性侧索硬化、脊肌萎缩症、肯尼迪氏病(Kennedy's Disease)和脊髓小脑性共济失调。

[0070] 另一个实施方案是一种用于治疗患有肌萎缩性侧索硬化的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体。

[0071] 本发明的一个实施方案是一种用于治疗患有炎性或免疫疾病或病症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体。炎性或免疫疾病和病症包括但不限于结肠炎、药物诱发的狼疮性肾炎、移植物抗宿主疾病、移植排斥和动脉粥样硬化。

[0072] 另一个实施方案是一种用于治疗患有自身免疫疾病的受试者的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体。自身免疫疾病包括但不限于系统性红斑狼疮、1型糖尿病、重症肌无力、炎性肠病、免疫性血小板减少性紫癜和类风湿性关节炎。

[0073] 另一个实施方案是一种用于抑制受试者的免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体。在一个实施方案中,免疫应答是移植物抗宿主疾病。在另一个实施方案中,免疫应答是器官移植排斥。

[0074] 在一些实施方案中,本发明的抗体作为单一疗法施用。在一个实施方案中,抗体为JB5,其作为单一疗法施用。在另一个实施方案中,抗体JB5-K74R作为单一疗法施用。在另一个实施方案中,抗体JB5-R28K作为单一疗法施用。在另一个实施方案中,抗体JB5-R28K-K74R作为单一疗法施用。

[0075] 在根据本发明的方法的一些实施方案中,抗体与另一种治疗剂组合施用。

[0076] 在一些实施方案中,本发明的抗体与阻断CD28与CD86之间或CD28与CD80之间的相互作用的化合物组合施用。

[0077] 在一些实施方案中,阻断CD28与CD86之间或CD28与CD80之间的相互作用的化合物是CTLA4-Ig融合蛋白。在一个实施方案中,阻断CD28与CD86之间或CD28与CD80之间的相互作用的化合物是阿巴西普(abatacept)或贝拉西普(belatacept)或加利昔单抗(galiximab)。

[0078] 药物组合物和施用方法

[0079] 为了治疗任何前述病状,根据本公开的方法使用的药物组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体以常规方式配制。药学上可接受的载体部分地由所施用的具体组合物以及由用于施用该组合物的具体方法决定。因此,存在可用于本公开的方法的化合物的各种合适的制剂(参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版,Gennaro等人编辑,Lippincott Williams and Wilkins,2000)。

[0080] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性的等渗无菌注射溶液,所述注射溶液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂,以及使制剂与预期受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性的无菌悬浮液,所述悬浮液可以包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。

[0081] 根据本公开内容,化合物可以通过任何合适的手段施用,所述手段可以根据所治疗的病症的类型和化合物本身的性质而变化。例如,对于本发明的抗体,施用途优选包括肠胃外施用,例如肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下。优选地,肠胃外给药通过注射进行,最优选是静脉内、肌内或皮下注射。要施用的量将取决于各种因素,诸如临床症状、个体体重,以及是否施用其他药物。应当理解,适当的剂型、剂量和施用途的确定在制药和医学领域的普通技术人员水平之内。

[0082] 实施例

[0083] 以下实施例说明用于制备和测试本发明的抗体的方法。对通常在分子生物学和免疫学领域中遇到的所描述的条件和参数的适当修改和调适对于本领域的技术人员将是显而易见的。

[0084] 实施例1:抗体制备

[0085] 为了制备本发明的抗体,将编码所需抗体的重链和轻链的核酸序列设计成适用于在哺乳动物细胞如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中表达。然后使用标准分子生物学技术人工合成核酸并连接至抗体表达载体BPJPuro中。BPJPuro是针对在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中选择性和稳定表达免疫球蛋白而优化的双基因哺乳动物表达载体。然后将载体转染到CHO细胞中,并选择稳定的转染子。

[0086] 制备JB5抗体

[0087] 合成编码具有氨基酸序列SEQ ID NO:9的重链的核酸(SEQ ID NO:10)和编码具有氨基酸序列SEQ ID NO:7的轻链的核酸(SEQ ID NO:8),并将其连接到抗体表达载体BPJPuro中。

[0088] 使用脂质体介导的转染将编码该重链和该轻链的所得表达载体转染到CHO系(CHO SA,Cellectis SA,Paris,France)中。通过嘌呤霉素选择分离出稳定的转染子,然后亚克隆以提供克隆细胞系。使候选细胞系适应无血清悬浮培养,并筛选IgG产生和稳健生长。选择细胞系中的一个并命名为JB5,将该细胞系在中试规模的生物反应器中培养,并通过连续浓

缩、蛋白A/G亲和色谱法和尺寸排阻色谱法从条件培养基中纯化抗体JB5。

[0089] 实施例2:CD40L结合测定

[0090] 使用三部分夹心ELISA测定来测定JB5抗体相对于亲本抗体hu5c8的结合动力学。所有洗涤均使用250 μ l的PBS洗涤3次来进行。将96孔聚苯乙烯板用100 μ l/孔的JB5或hu5c8抗体(2 μ g/ml)在4 $^{\circ}$ C下涂布16小时。将板洗涤,然后用2%牛血清白蛋白/PBS在室温下封闭1小时。洗涤板,并将重组的人CD40L蛋白(Santa Cruz Biotechnology,Santa Cruz,California,USA)加入到该板中,用从2000ng/ml开始2倍稀释滴定。结合和洗涤后,使用100 μ l生物素化的山羊抗人CD40L多克隆抗体(200ng/ml)和100 μ l的100ng/ml的链霉亲和素-辣根过氧化物酶缀合物检测结合的CD40L蛋白。用生色团TMB(3,3',5,5'-四甲基联苯胺)进行比色检测,并进行对450nm处吸光度的分光光度分析。所得到的结合曲线(图3)显示,JB5(圆形)相对于亲本抗体hu5c8(正方形)具有高度相似的CD40L结合。具有与JB5相同的Fc结构域的对照蛋白CTLA4-IgG1(三角形)显示为没有显著的结合。计算出的hu5c8和JB5的EC₅₀分别为114nM和137nM。JB5-R28K和JB5-K74R显示出与JB5相似的结合。

[0091] 实施例3:Fc γ 受体结合测定

[0092] hu5c8/人Fc γ 受体结合测定

[0093] 进行固相ELISA结合测定以确定四种人Fc γ 受体同种型与亲本hu5c8抗体的结合水平。将100 μ l/孔的hu5c8抗体(在磷酸盐缓冲盐水中,2 μ g/ml)加入到96孔聚苯乙烯板的各孔中,并在4 $^{\circ}$ C下温育16小时。将板封闭,然后以5 μ g/ml的起始浓度2倍稀释滴定重组人Fc γ 受体(FCGR)蛋白(Santa Cruz Biotechnology,Santa Cruz,California)。分别测试了如下四种重组FCGR同种型:FCGR1A(CD64)、FCGR2A(CD32)、FCGR3A(CD16a)、FCGR3B(CD16b)。结合和洗涤后,使用适当的FCGR同种型特异性鼠单克隆抗体(1000ng/ml)和辣根过氧化物酶缀合山羊抗小鼠IgG检测抗体检测FCGR。用生色团TMB(3,3',5,5'-四甲基联苯胺)进行比色检测,并进行对450nm处吸光度的分光光度分析。所得到的结合曲线(图4)表明,亲本hu5c8抗体以高亲和力结合活化血小板上表达的高亲和力FCGR1A(圆形,实线)受体和FCGR2A受体(圆形,虚线)。hu5c8抗体显示为不结合FCR3A或FCR3B同种型。

[0094] JB5-人Fc γ 受体结合测定

[0095] 使用固相结合测定来测试人Fc γ 受体同种型与突变JB5抗体的结合。将100 μ l/孔的JB5(在磷酸盐缓冲盐水中,2 μ g/ml)在96孔聚苯乙烯板上涂布16小时。封闭板,然后将重组人Fc γ 受体(FCGR)蛋白(Santa Cruz Biotechnology,Santa Cruz,California)以5 μ g/ml的起始浓度2倍稀释滴定到该板上。分别测试了如下四种重组FCGR同种型:FCGR1A(CD64)、FCGR2A(CD32)、FCGR3A(CD16a)、FCGR3B(CD16b)。结合和洗涤后,使用适当的FCGR同种型特异性鼠单克隆抗体(1000ng/ml)和辣根过氧化物酶缀合山羊抗小鼠IgG检测抗体检测FCGR。用生色团TMB(3,3',5,5'-四甲基联苯胺)进行比色检测,并进行对450nm处吸光度的分光光度分析。所得到的结合曲线(图5)表明,在本测定中JB5抗体既不结合在活化血小板上表达的高亲和力FCGR1A受体,也不结合在活化血小板上表达的FCGR2A受体。与亲本hu5c8抗体一样,也没有观测到FCGR3A或FCGR3B的结合。

[0096] 实施例4:JB5在22 $^{\circ}$ C和37 $^{\circ}$ C时的稳定性

[0097] 由于JB5缺乏野生型IgG1抗体中的三个二硫键,因此使用尺寸排阻色谱法测定JB5,以确定抗体是否稳定,即作为四聚的完全完整抗体存在。使用具有三个二硫键的Hu5c8

作为对照。

[0098] 进行两个实验,每个实验比较JB5与hu5c8。在第一个实验中,在色谱法前和色谱法期间抗体处于室温(22℃)下。为了模拟体内条件,在第二个实验中,将抗体在人血浆中于37℃温育30分钟,然后在30℃下进行色谱法。将PBS中的二十微克JB5或hu5c8注射到装备有柱前过滤器TSKgel Guard SW xl(6.0mm×4.0cm,7μm珠柱)(Tosoh Bioscience,King of Prussia,PA)的TSK凝胶G3000SW(7.8mm×30cm,5μm珠柱)中。流动相为PBS,洗脱速率为1.0mL/分钟,并在280nm处测量吸光度。在22℃和30℃两者处,观测到的JB5的分子量具为183kDa(图6),并且hu5c8(图7)的MW为164kDa,该MW与四聚二价形式的抗体一致。观测到的在hu5c8抗体和JB5之间的19kDa差异可能是由于JB5的Fc结构域的糖基化增加。

[0099] 实施例5:消除血小板活化

[0100] 为了确定JB5对CD40L免疫复合物介导的血小板活化的影响,测定了抗体诱导血小板细胞表面标志物蛋白PAC-1的能力。从三名健康志愿者抽取全血到3.2%柠檬酸钠管中,弃去前2ml。通过在120g下离心15分钟制备富血小板血浆,将血小板计数用磷酸盐缓冲盐水归一化至 1×10^5 个细胞/ml。通过在室温下预温育15分钟,以3:1的CD40L:抗体摩尔比(0.6944纳摩尔CD40L:0.2315纳摩尔抗体)制备重组人CD40L(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz,CA,USA)与测试抗体hu5c8、JB5和hu5c8 F(ab')₂的免疫复合物。将免疫复合物混合物稀释至在归一化的PBS/血小板溶液中的最终浓度5μg/ml CD40L,然后在37℃下温育30分钟。阴性对照是单独的未处理血小板和CD40L。通过加入ADP至在归一化的PBS-血小板溶液中的最终浓度20微摩尔,来制备血小板活化阳性对照。温育30分钟后,将抗人PAC-1-FITC缀合的抗体加入所有样品中并温育15分钟。将样品1:1稀释到2%多聚甲醛:PBS缓冲液中,在冰上固定30分钟,以100g离心5分钟以沉淀细胞。将细胞重新悬浮于PBS中。在Guava easyCyte流式细胞仪(EMD Millipore, Inc., Billerica, MA, USA)上进行荧光活化细胞分选(FACS)。采用FlowJo软件(FlowJo, LLC, Ashland, OR, USA)进行采集后分析。

[0101] 使用未处理的血小板对照样品来设定阴性和阳性PAC-1活化门(图8)。用20微摩尔ADP活化的血小板具有显著增加的PAC-1细胞表面表达(图9)。与已公布的观测一致,参见例如Mirabet, M.等人, Molecular Immunology 45, 937-944(2008), 单独的CD40L能够以低水平激活血小板(图10)。当CD40L与hu5c8抗体一起作为免疫复合物存在时,该活化显著增加(图11)。相比之下,与CD40L复合的工程改造抗体JB5表现出极低水平的血小板活化(图12)。由于相对于hu5c8-IgG1:CD40L免疫复合物(图11), hu5c8 F(ab')₂:CD40L免疫复合物(图13)也没有激活血小板,所以CD40L:JB5免疫复合物的这种活化电位降低是由FcR相互作用的损失介导的。图14示出在三个人的血小板与20μM ADP、5μg/ml CD40L, CD40L与hu5c8的免疫复合物、CD40L与JB5抗体的免疫复合物或CD40L与hu5c8 F(ab')₂的免疫复合物温育后,从该血小板获得的血小板活化结果。当与CD40L与hu5c8 F(ab')₂血小板的免疫复合物相比时,JB5免疫复合物显示为没有显著的血小板活化($p < 0.34$ (非配对的T检验, 2尾, $t = 1.013$, $df = 4$)。此外,当与hu5c8免疫复合物相比时,JB5免疫复合物显示为显著较少的血小板活化($p < 0.005$ (非配对的T检验, 2尾, $t = 5.586$, $df = 4$)。

[0102] 虽然描述了本公开的多个实施方案,但是显而易见的是,本领域的技术人员可以改变基本实施例以提供使用或涵盖本发明的方法和处理的其他实施方案。该等实施方案和实施例仅用于说明性目的,而不应被解释为限制本公开,而是所附权利要求书限定本发明

的范围。

[0001]	序列表														
[0002]	<110>	ALS治疗发展学会													
[0003]	<120>	抗CD40L抗体和用于治疗CD40L相关疾病或病症的方法													
[0004]	<130>	224823-384897													
[0005]	<150>	62/111,261													
[0006]	<151>	2015-02-03													
[0007]	<160>	21													
[0008]	<170>	PatentIn第3.5版													
[0009]	<210>	1													
[0010]	<211>	111													
[0011]	<212>	PRT													
[0012]	<213>	人工序列													
[0013]	<220>														
[0014]	<223>	合成产生的序列													
[0015]	<400>	1													
[0016]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly														
[0017]	1	5				10				15					
[0018]	Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser														
[0019]	20				25				30						
[0020]	Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro														
[0021]	35				40				45						
[0022]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala														
[0023]	50				55				60						
[0024]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser														
[0025]	65				70				75				80		
[0026]	Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp														
[0027]	85				90				95						
[0028]	Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys														
[0029]	100				105				110						
[0030]	<210>	2													
[0031]	<211>	118													
[0032]	<212>	PRT													
[0033]	<213>	人工序列													
[0034]	<220>														
[0035]	<223>	合成产生的序列													
[0036]	<400>	2													
[0037]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala														
[0038]	1	5				10				15					
[0039]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr														
[0040]	20				25				30						
[0041]	Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile														

[0042]	35	40	45
[0043]	Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
[0044]	50	55	60
[0045]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[0046]	65	70	75
[0047]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0048]	85	90	95
[0049]	Thr Arg Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr		
[0050]	100	105	110
[0051]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0052]	115		
[0053]	<210> 3		
[0054]	<211> 232		
[0055]	<212> PRT		
[0056]	<213> 人工序列		
[0057]	<220>		
[0058]	<223> 合成产生的序列		
[0059]	<400> 3		
[0060]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[0061]	1	5	10
[0062]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
[0063]	20	25	30
[0064]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[0065]	35	40	45
[0066]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
[0067]	50	55	60
[0068]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[0069]	65	70	75
[0070]	Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
[0071]	85	90	95
[0072]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
[0073]	100	105	110
[0074]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
[0075]	115	120	125
[0076]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
[0077]	130	135	140
[0078]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[0079]	145	150	155
[0080]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
[0081]	165	170	175
[0082]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
[0083]	180	185	190

[0084]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[0085]	195 200 205
[0086]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[0087]	210 215 220
[0088]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0089]	225 230
[0090]	<210> 4
[0091]	<211> 232
[0092]	<212> PRT
[0093]	<213> 人工序列
[0094]	<220>
[0095]	<223> 合成产生的序列
[0096]	<400> 4
[0097]	Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala
[0098]	1 5 10 15
[0099]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[0100]	20 25 30
[0101]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[0102]	35 40 45
[0103]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[0104]	50 55 60
[0105]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[0106]	65 70 75 80
[0107]	Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[0108]	85 90 95
[0109]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[0110]	100 105 110
[0111]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[0112]	115 120 125
[0113]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[0114]	130 135 140
[0115]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[0116]	145 150 155 160
[0117]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[0118]	165 170 175
[0119]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[0120]	180 185 190
[0121]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[0122]	195 200 205
[0123]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[0124]	210 215 220
[0125]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[0126]	225	230
[0127]	<210> 5	
[0128]	<211> 111	
[0129]	<212> PRT	
[0130]	<213> 人工序列	
[0131]	<220>	
[0132]	<223> 合成产生的序列	
[0133]	<400> 5	
[0134]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[0135]	1 5 10 15	
[0136]	Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Lys Val Ser Ser Ser	
[0137]	20 25 30	
[0138]	Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[0139]	35 40 45	
[0140]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[0141]	50 55 60	
[0142]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
[0143]	65 70 75 80	
[0144]	Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp	
[0145]	85 90 95	
[0146]	Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[0147]	100 105 110	
[0148]	<210> 6	
[0149]	<211> 118	
[0150]	<212> PRT	
[0151]	<213> 人工序列	
[0152]	<220>	
[0153]	<223> 合成产生的序列	
[0154]	<400> 6	
[0155]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala	
[0156]	1 5 10 15	
[0157]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr	
[0158]	20 25 30	
[0159]	Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0160]	35 40 45	
[0161]	Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe	
[0162]	50 55 60	
[0163]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
[0164]	65 70 75 80	
[0165]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0166]	85 90 95	
[0167]	Thr Arg Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr	

[0168]	100	105	110
[0169]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0170]	115		
[0171]	<210> 7		
[0172]	<211> 218		
[0173]	<212> PRT		
[0174]	<213> 人工序列		
[0175]	<220>		
[0176]	<223> 合成产生的序列		
[0177]	<400> 7		
[0178]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[0179]	1 5 10 15		
[0180]	Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser		
[0181]	20 25 30		
[0182]	Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
[0183]	35 40 45		
[0184]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[0185]	50 55 60		
[0186]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
[0187]	65 70 75 80		
[0188]	Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp		
[0189]	85 90 95		
[0190]	Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[0191]	100 105 110		
[0192]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
[0193]	115 120 125		
[0194]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
[0195]	130 135 140		
[0196]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
[0197]	145 150 155 160		
[0198]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
[0199]	165 170 175		
[0200]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
[0201]	180 185 190		
[0202]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
[0203]	195 200 205		
[0204]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0205]	210 215		
[0206]	<210> 8		
[0207]	<211> 660		
[0208]	<212> DNA		
[0209]	<213> 人工序列		

[0210]	<220>	
[0211]	<223>	合成产生的序列
[0212]	<400>	8
[0213]	gacatcgtgc tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt ccccggcga gagggccacc	60
[0214]	atctcctgca gggcctccca gaggtgtcc tcctccacct actcctacat gcactggtac	120
[0215]	cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatcaagt acgcctccaa cctggagtcc	180
[0216]	ggcgtgcccg ccaggttctc cggtccggc tccggcaccg acttcaccct gaccatctcc	240
[0217]	tccgtggagc ccgaggactt cgccacctac tactgccagc actcctggga gatccccccc	300
[0218]	accttcggcg gcggcaccaa gctggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc	360
[0219]	atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	420
[0220]	aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgggaagg tggataacgc cctccaatcg	480
[0221]	ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540
[0222]	agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
[0223]	acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttagtga	660
[0224]	<210>	9
[0225]	<211>	448
[0226]	<212>	PRT
[0227]	<213>	人工序列
[0228]	<220>	
[0229]	<223>	合成产生的序列
[0230]	<400>	9
[0231]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala	
[0232]	1 5 10 15	
[0233]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr	
[0234]	20 25 30	
[0235]	Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0236]	35 40 45	
[0237]	Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe	
[0238]	50 55 60	
[0239]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
[0240]	65 70 75 80	
[0241]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0242]	85 90 95	
[0243]	Thr Arg Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr	
[0244]	100 105 110	
[0245]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro	
[0246]	115 120 125	
[0247]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly	
[0248]	130 135 140	
[0249]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn	
[0250]	145 150 155 160	
[0251]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln	

[0252]		165		170		175
[0253]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser					
[0254]		180		185		190
[0255]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser					
[0256]		195		200		205
[0257]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr					
[0258]		210		215		220
[0259]	His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser					
[0260]		225		230		235
[0261]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg					
[0262]		245		250		255
[0263]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro					
[0264]		260		265		270
[0265]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala					
[0266]		275		280		285
[0267]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val					
[0268]		290		295		300
[0269]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr					
[0270]		305		310		315
[0271]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr					
[0272]		325		330		335
[0273]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu					
[0274]		340		345		350
[0275]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys					
[0276]		355		360		365
[0277]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser					
[0278]		370		375		380
[0279]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp					
[0280]		385		390		395
[0281]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser					
[0282]		405		410		415
[0283]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala					
[0284]		420		425		430
[0285]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[0286]		435		440		445
[0287]	<210>	10				
[0288]	<211>	1956				
[0289]	<212>	DNA				
[0290]	<213>	人工序列				
[0291]	<220>					
[0292]	<223>	合成产生的序列				
[0293]	<400>	10				

[0294]	caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc cggcgccctc cgtgaagctg	60
[0295]	tcctgcaagg cctccggcta catcttcacc tcctactaca tgtactgggt gaagcaggcc	120
[0296]	cccgccagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccctt ccaacggcga caccaacttc	180
[0297]	aacgagaagt tcaagtccaa ggccaccctg accgtggaca agtccgcctc caccgcctac	240
[0298]	atggagctgt cctccctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcac caggtccgac	300
[0299]	ggcaggaacg acatggactc ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctccgctagc	360
[0300]	accaagggcc catcggtctt ccccttggca cctctctcca agagcacctc tgggggcaca	420
[0301]	gcagccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtagcggg gtcgtggaac	480
[0302]	tcaggcggcc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgctg tcctacagtc ctcaggactc	540
[0303]	tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc	600
[0304]	tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttgg tgagaggcca	660
[0305]	gcacaggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc gctcctgcct ggacgcatcc	720
[0306]	cggctatgca gcccagctcc agggcagcaa ggcaggcccc gtctgcctct tcaccggag	780
[0307]	gcctctgccc gcccactca tgctcaggga gagggctctc tggctttttc cccaggctct	840
[0308]	gggcaggcac aggctaggtg cccctaacc aggccctgca cacaaggagg caggtgctgg	900
[0309]	gctcagacct gccaaagacc atatccggga ggaccctgcc cctgacctaa gccacccca	960
[0310]	aaggccaaac tctccactcc ctcagctcgg acaccttctc tcctcccaga ttccagtaac	1020
[0311]	tcccaatctt ctctctgcag agcccaaacc tagtgacaaa actcacacaa gccaccgag	1080
[0312]	cccaggtaag ccagcccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacagggt gccctagagt	1140
[0313]	agctgcac caggacagg cccagccgg gtgctgacac gtccacctcc atctcttct	1200
[0314]	cagcacctga actcctgggg ggatcctcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca	1260
[0315]	ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag	1320
[0316]	acctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca	1380
[0317]	agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc	1440
[0318]	accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag	1500
[0319]	ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccgtggggtg cgagggccac	1560
[0320]	atggacagag gccggctcgg cccaccctct gccctgagag tgaccgtgt accaacctct	1620
[0321]	gtccctacag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag	1680
[0322]	ctgaccaaga accagtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1740
[0323]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1800
[0324]	ctggactccg acggctcctt cttctcttac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1860
[0325]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca	1920
[0326]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa taatga	1956
[0327]	<210>	11
[0328]	<211>	218
[0329]	<212>	PRT
[0330]	<213>	人工序列
[0331]	<220>	
[0332]	<223>	合成产生的序列
[0333]	<400>	11
[0334]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[0335]	1 5 10 15	

[0336]	Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Lys Val Ser Ser Ser	
[0337]	20	25 30
[0338]	Thr Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[0339]	35	40 45
[0340]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[0341]	50	55 60
[0342]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
[0343]	65	70 75 80
[0344]	Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp	
[0345]	85	90 95
[0346]	Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg	
[0347]	100	105 110
[0348]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	
[0349]	115	120 125
[0350]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	
[0351]	130	135 140
[0352]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser	
[0353]	145	150 155 160
[0354]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr	
[0355]	165	170 175
[0356]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys	
[0357]	180	185 190
[0358]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro	
[0359]	195	200 205
[0360]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[0361]	210	215
[0362]	<210>	12
[0363]	<211>	660
[0364]	<212>	DNA
[0365]	<213>	人工序列
[0366]	<220>	
[0367]	<223>	合成产生的序列
[0368]	<400>	12
[0369]	gacatcgtgc tgaccagtc ccccgccacc ctgtccgtgt cccccggcga gagggccacc	60
[0370]	atctcctgca gggcctccca gaaggtgtcc tcctccacct actctacat gcactggtac	120
[0371]	cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatcaagt acgcctccaa cctggagtcc	180
[0372]	ggcgtgcccg ccaggttctc cggtccggc tccggcaccg acttcaccct gaccatctcc	240
[0373]	tccgtggagc ccgaggactt cggcactac tactgccagc actcctggga gatecccccc	300
[0374]	accttcggcg gcggcaccaa gctggaaatc aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc	360
[0375]	atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	420
[0376]	aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgggaagg tggataacgc cctccaatcg	480
[0377]	ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540

[0378]	agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600															
[0379]	acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgttagtga 660															
[0380]	<210> 13															
[0381]	<211> 448															
[0382]	<212> PRT															
[0383]	<213> 人工序列															
[0384]	<220>															
[0385]	<223> 合成产生的序列															
[0386]	<400> 13															
[0387]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
[0388]	1			5						10					15	
[0389]	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ile	Phe	Thr	Ser	Tyr
[0390]				20						25					30	
[0391]	Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[0392]				35						40					45	
[0393]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[0394]				50						55					60	
[0395]	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Arg	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0396]	65					70					75					80
[0397]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0398]					85					90						95
[0399]	Thr	Arg	Ser	Asp	Gly	Arg	Asn	Asp	Met	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[0400]					100					105						110
[0401]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
[0402]					115					120						125
[0403]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
[0404]					130					135						140
[0405]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
[0406]	145					150					155					160
[0407]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
[0408]					165					170						175
[0409]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
[0410]					180					185						190
[0411]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
[0412]					195					200						205
[0413]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr
[0414]					210					215						220
[0415]	His	Thr	Ser	Pro	Pro	Ser	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Ser	Ser
[0416]	225					230					235					240
[0417]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[0418]					245					250						255
[0419]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro

[0420]	260	265	270
[0421]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
[0422]	275	280	285
[0423]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
[0424]	290	295	300
[0425]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[0426]	305	310	315
[0427]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
[0428]	325	330	335
[0429]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[0430]	340	345	350
[0431]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[0432]	355	360	365
[0433]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[0434]	370	375	380
[0435]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[0436]	385	390	395
[0437]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[0438]	405	410	415
[0439]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[0440]	420	425	430
[0441]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0442]	435	440	445
[0443]	<210> 14		
[0444]	<211> 1956		
[0445]	<212> DNA		
[0446]	<213> 人工序列		
[0447]	<220>		
[0448]	<223> 合成产生的序列		
[0449]	<400> 14		
[0450]	caggtgcagc tgggtgcagtc cggcgccgag gtggtgaagc ccggcgccctc cgtgaagctg	60	
[0451]	tcctgcaagg cctccggcta catcttcacc tcctactaca tgtactgggt gaagcaggcc	120	
[0452]	cccggccagg gcctggagtg gatcggcgag atcaaccct ccaacggcga caccaacttc	180	
[0453]	aacgagaagt tcaagtccaa ggccaccctg accgtggaca ggtccgcctc caccgcctac	240	
[0454]	atggagctgt cctccctgag gtccgaggac accgccgtgt actactgcac caggtccgac	300	
[0455]	ggcaggaacg acatggactc ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctccgctagc	360	
[0456]	accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca	420	
[0457]	gcagccctgg gctgcctggc caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtctgtggaac	480	
[0458]	tcaggcgecc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc	540	
[0459]	tactccctca gcagcgtggc gaccgtgccc tccagcagct tgggcacca gacctacatc	600	
[0460]	tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttgg tgagaggcca	660	
[0461]	gcacaggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc gctcctgcct ggacgcatcc	720	

[0462]	cggctatgca gccccagtcg agggcagcaa ggcaggcccc gtctgcctct tcacccggag	780
[0463]	gcctctgccc gcccactca tgctcaggga gagggctctc tggctttttc cccaggctct	840
[0464]	gggcaggcac aggttagtg cccctaacc aggcctgca cacaagggg caggtgctgg	900
[0465]	gctcagacct gccaaagacc atatccggga ggacctgcc cctgacctaa gcccaccca	960
[0466]	aaggccaaac tctccactcc ctacagctcg acacctctc tctcccaga ttccagtaac	1020
[0467]	tcccaatctt ctctctgcag agcccaaatc tagtgacaaa actcacacaa gccaccgag	1080
[0468]	cccaggtgag ccagcccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt	1140
[0469]	agcctgcac cagggacagg cccagcccg gtgctgacac gtccacctc atctcttct	1200
[0470]	cagcacctga actcctgggg ggatcctcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca	1260
[0471]	ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag	1320
[0472]	acctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca	1380
[0473]	agccgcggga ggagcagtag aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtctgc	1440
[0474]	accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctccag	1500
[0475]	cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccgtgggggtg cgagggccac	1560
[0476]	atggacagag gccggctcgg cccacctct gccctgagag tgaccgctgt accaacctct	1620
[0477]	gtccctacag ggcagcccc agaaccacag gtgtacacc tgcacctc cgggatgag	1680
[0478]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1740
[0479]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg	1800
[0480]	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1860
[0481]	cagcagggga acgtctctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca	1920
[0482]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa taatga	1956
[0483]	<210>	15
[0484]	<211>	18
[0485]	<212>	PRT
[0486]	<213>	人工序列
[0487]	<220>	
[0488]	<223>	合成产生的序列
[0489]	<400>	15
[0490]	Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Thr Tyr Ser Tyr	
[0491]	1 5 10 15	
[0492]	Met His	
[0493]	<210>	16
[0494]	<211>	7
[0495]	<212>	PRT
[0496]	<213>	人工序列
[0497]	<220>	
[0498]	<223>	合成产生的序列
[0499]	<400>	16
[0500]	Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser	
[0501]	1 5	
[0502]	<210>	17
[0503]	<211>	9

[0504]	<212>	PRT
[0505]	<213>	人工序列
[0506]	<220>	
[0507]	<223>	合成产生的序列
[0508]	<400>	17
[0509]	Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Pro Thr	
[0510]	1	5
[0511]	<210>	18
[0512]	<211>	5
[0513]	<212>	PRT
[0514]	<213>	人工序列
[0515]	<220>	
[0516]	<223>	合成产生的序列
[0517]	<400>	18
[0518]	Ser Tyr Tyr Met Tyr	
[0519]	1	5
[0520]	<210>	19
[0521]	<211>	17
[0522]	<212>	PRT
[0523]	<213>	人工序列
[0524]	<220>	
[0525]	<223>	合成产生的序列
[0526]	<400>	19
[0527]	Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys	
[0528]	1	5 10 15
[0529]	Ser	
[0530]	<210>	20
[0531]	<211>	9
[0532]	<212>	PRT
[0533]	<213>	人工序列
[0534]	<220>	
[0535]	<223>	合成产生的序列
[0536]	<400>	20
[0537]	Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser	
[0538]	1	5
[0539]	<210>	21
[0540]	<211>	448
[0541]	<212>	PRT
[0542]	<213>	人工序列
[0543]	<220>	
[0544]	<223>	合成产生的序列
[0545]	<400>	21

[0546]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
[0547]	1 5 10 15
[0548]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Tyr
[0549]	20 25 30
[0550]	Tyr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0551]	35 40 45
[0552]	Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
[0553]	50 55 60
[0554]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[0555]	65 70 75 80
[0556]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0557]	85 90 95
[0558]	Thr Arg Ser Asp Gly Arg Asn Asp Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
[0559]	100 105 110
[0560]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[0561]	115 120 125
[0562]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[0563]	130 135 140
[0564]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[0565]	145 150 155 160
[0566]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[0567]	165 170 175
[0568]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[0569]	180 185 190
[0570]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[0571]	195 200 205
[0572]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[0573]	210 215 220
[0574]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[0575]	225 230 235 240
[0576]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[0577]	245 250 255
[0578]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[0579]	260 265 270
[0580]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[0581]	275 280 285
[0582]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[0583]	290 295 300
[0584]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[0585]	305 310 315 320
[0586]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[0587]	325 330 335

[0588]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[0589]	340 345 350
[0590]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[0591]	355 360 365
[0592]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[0593]	370 375 380
[0594]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[0595]	385 390 395 400
[0596]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[0597]	405 410 415
[0598]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[0599]	420 425 430
[0600]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0601]	435 440 445

重链hu5c8 (SEQ ID NO: 21)

QVQLVQSGAE	VVKPGASVKL	SCKASGYIFT	SYMYWVKQA	PGQGLEWIGE
INPSNGDTNF	NEKFKSKATL	TVDKSASTAY	MELSSLRSED	TAVYYCTRSD
GRNDMDSWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	CDKTHTCPPC	PAPELLGGPS	VFLFPPKPKD
TLNISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFYPSTIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGK

图1A

重链JB5 (SEQ ID NO: 9)

QVQLVQSGAE	VVKPGASVKL	SCKASGYIFT	SYMYWVKQA	PGQGLEWIGE
INPSNGDTNF	NEKFKSKATL	TVDKSASTAY	MELSSLRSED	TAVYYCTRSD
GRNDMDSWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	SDKTHTSPPS	PAPELLGGSS	VFLFPPKPKD
TLNISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFYPSTIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGK

图1B

重链JB5-K74R(SEQ ID NO: 13)

QVQLVQSGAE	VVKPGASVKL	SCKASGYIFT	SYMYWVKQA	PGQGLEWIGE
INPSNGDTNF	NEKFKSKATL	TVDRSASTAY	MELSSLRSED	TAVYYCTRSD
GRNDMDSWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PSSKSTSGGT	AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT	KVDKKVEPKS	SDKTHTSPPS	PAPELLGGSS	VFLFPPKPKD
TLNISRTPEV	TCVVVDVSHE	DPEVKFNWYV	DGVEVHNAKT	KPREEQYNST
YRVVSVLTVL	HQDWLNGKEY	KCKVSNKALP	APIEKTISKA	KGQPREPQVY
TLPPSRDELT	KNQVSLTCLV	KGFYPSTIAV	EWESNGQPEN	NYKTTTPVLD
SDGSFFLYSK	LTVDKSRWQQ	GNVFSCSVMH	EALHNHYTQK	SLSLSPGK

图1C

轻链JB5 (SEQ ID NO: 7)

DIVLTQSPAT LSVSPGERAT ISCRASQ~~R~~VS SSTYSYMH~~W~~Y QQKPGQPPKL
 LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SVEPEDFATY YCQHSWEIPP
 TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL~~S~~ STLTL~~S~~KADY EKHKVYACEV
 THQGLSSPVT KSFNRGEC

图2A

轻链JB5-R28K (SEQ ID NO: 11)

DIVLTQSPAT LSVSPGEKAT ISCRASQ~~R~~**K**VS SSTYSYMH~~W~~Y QQKPGQPPKL
 LIKYASNLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SVEPEDFATY YCQHSWEIPP
 TFGGGTKLEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV
 QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSL~~S~~ STLTL~~S~~KADY EKHKVYACEV
 THQGLSSPVT KSFNRGEC

图2B

hu5c8的Fc区 (SEQ ID NO: 3)

EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

图2C

JB5的Fc区 (SEQ ID NO: 4)

EPKS**S**DKTHT **S**PP**S**PAPELL GG**S**SVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
 VSHEDPEVKF NQYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS
 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

图2D

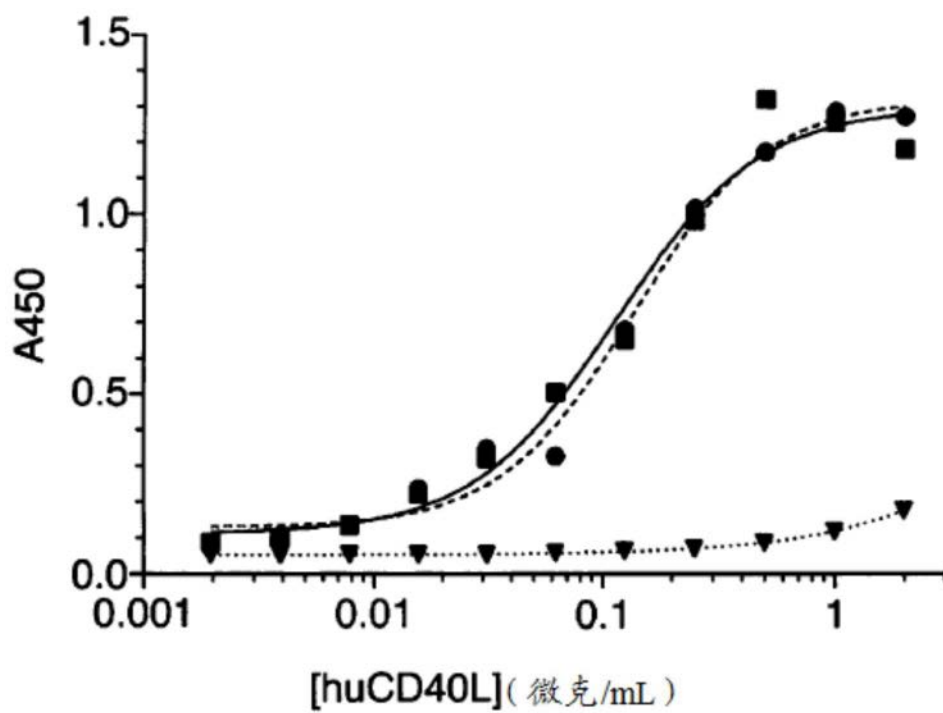


图3

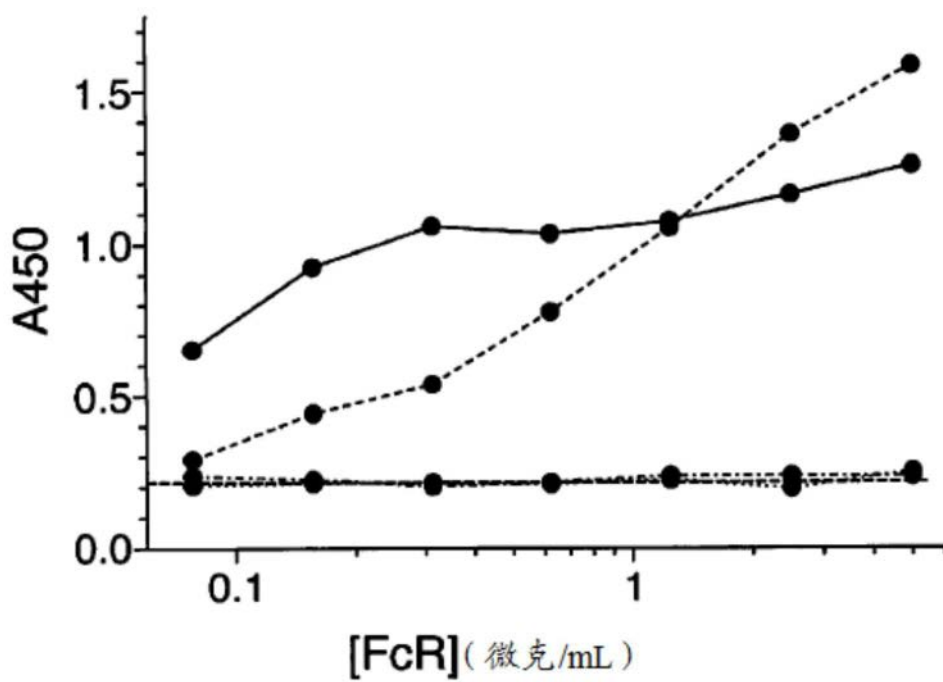


图4

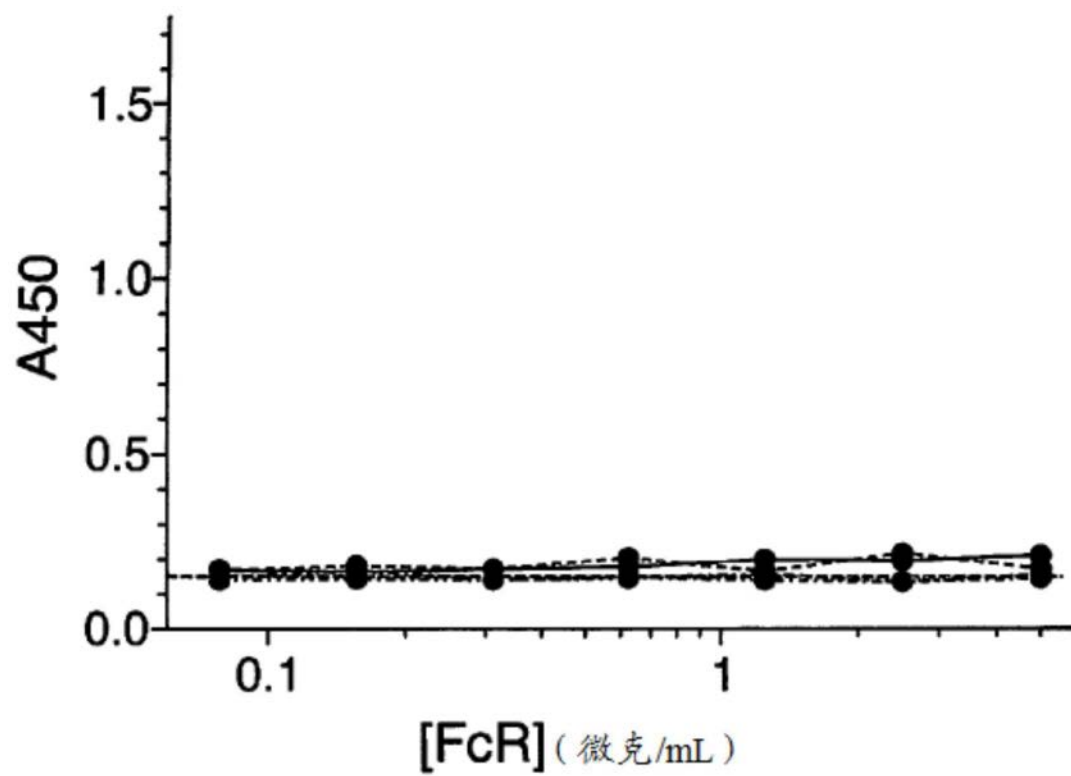


图5

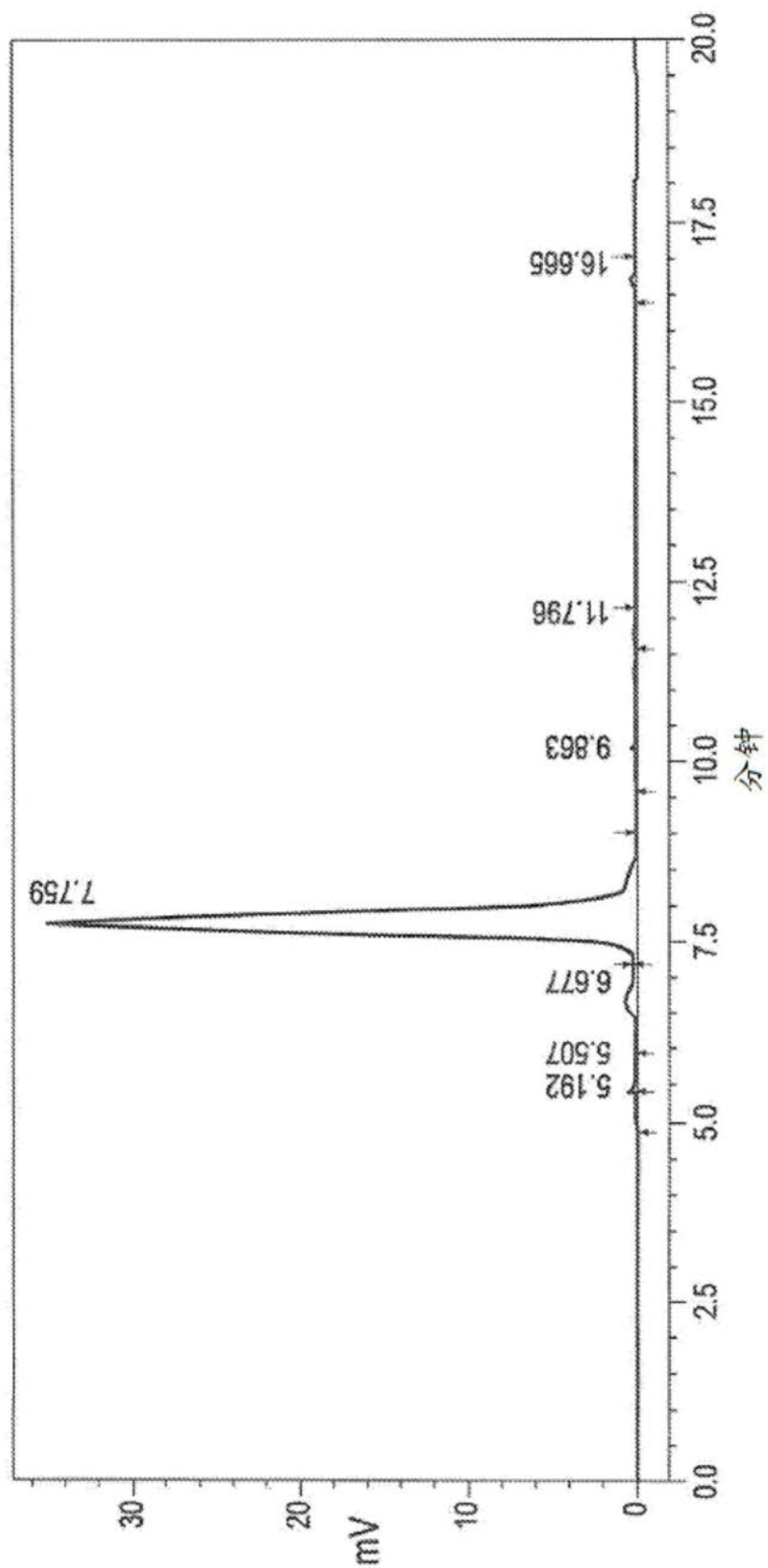


图6

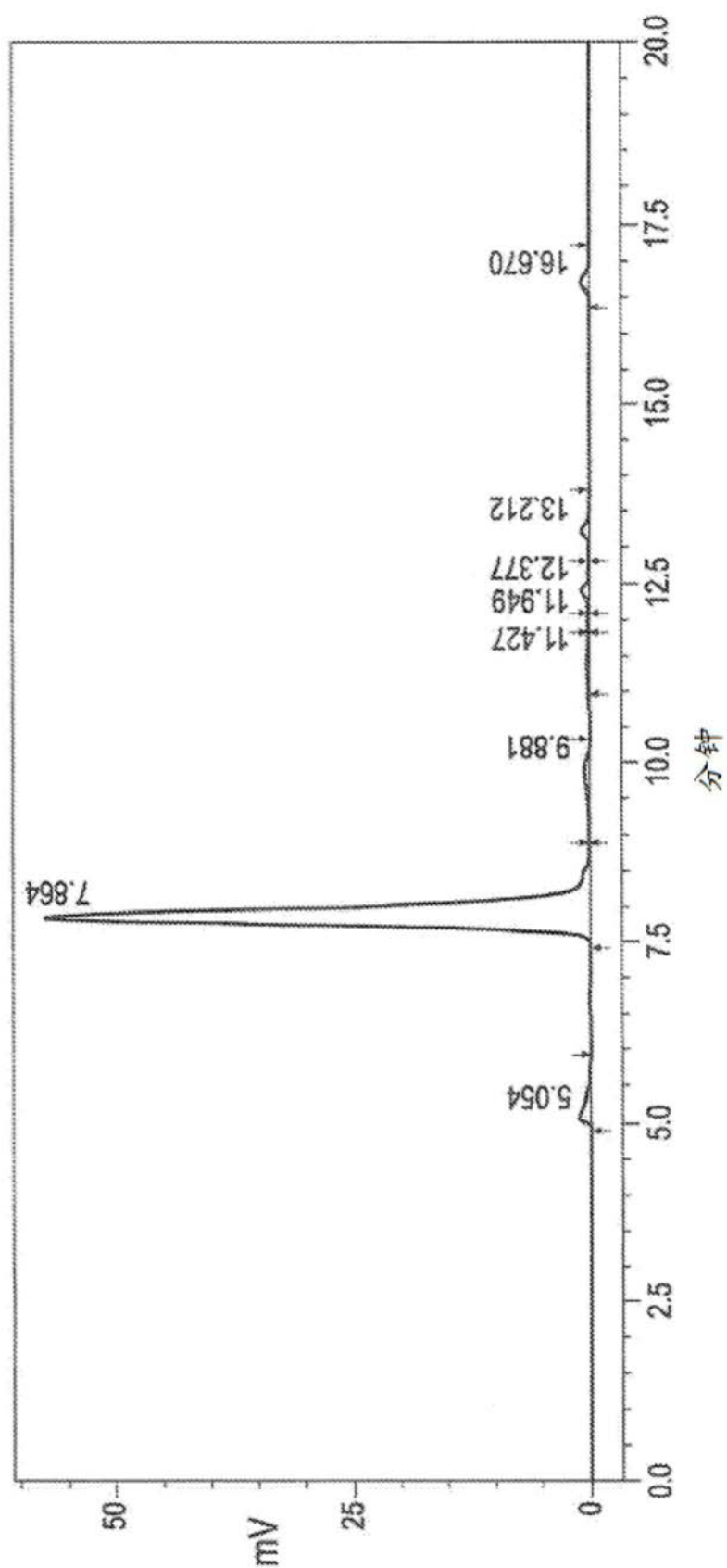


图7

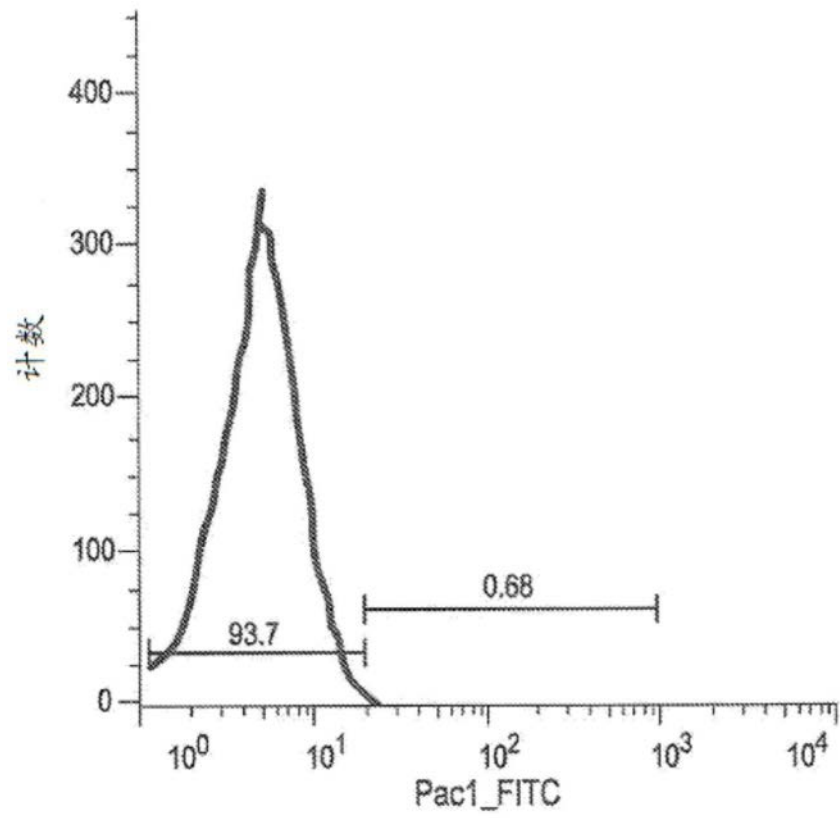


图8

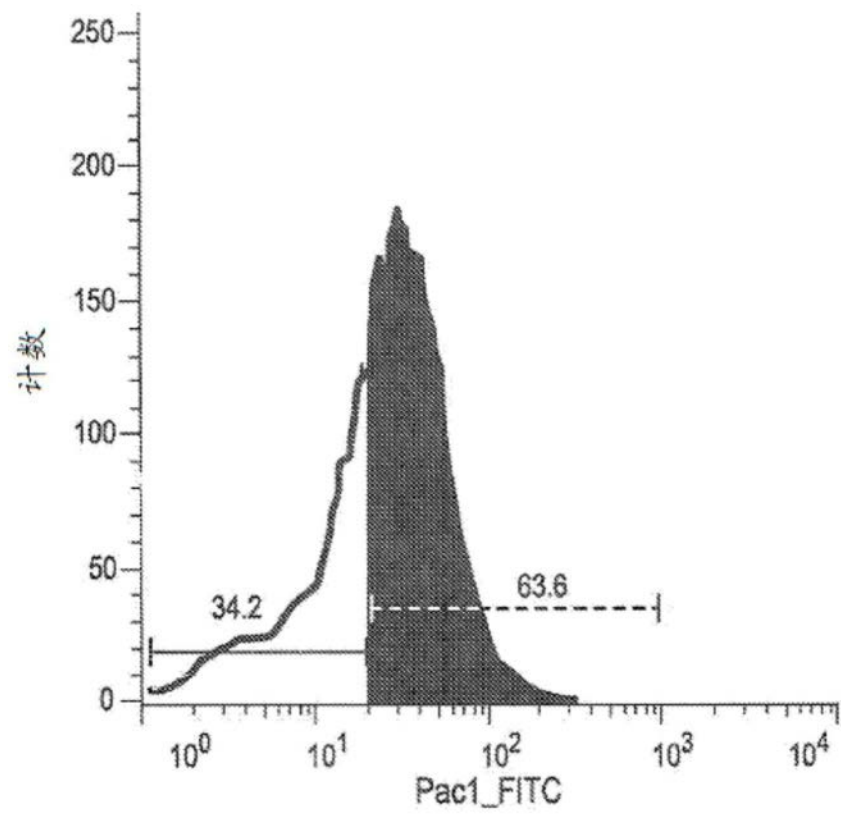


图9

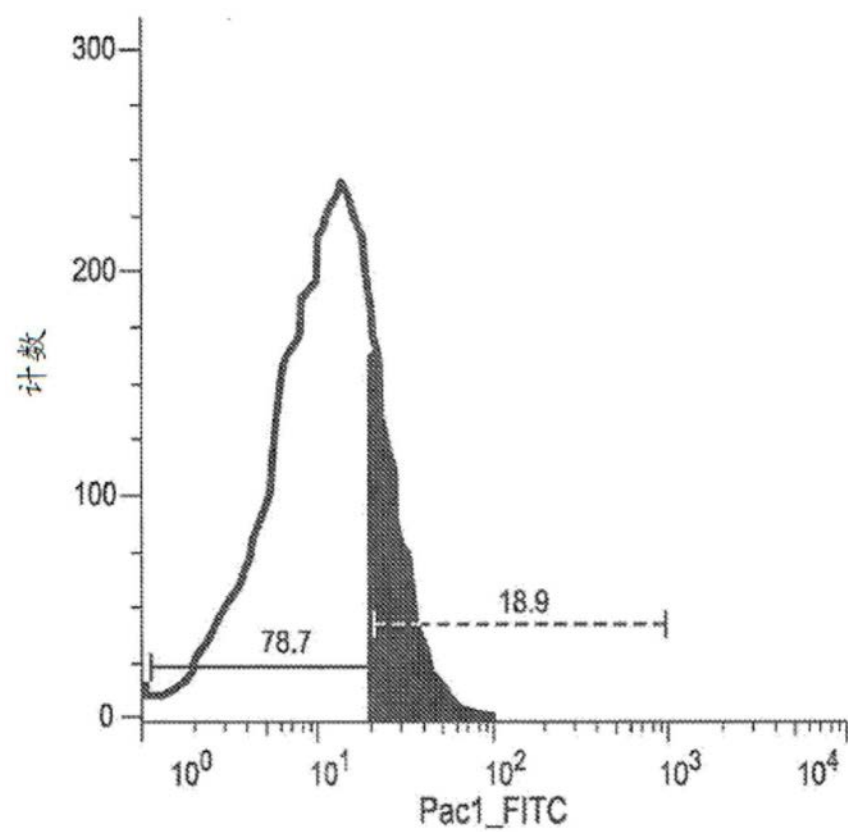


图10

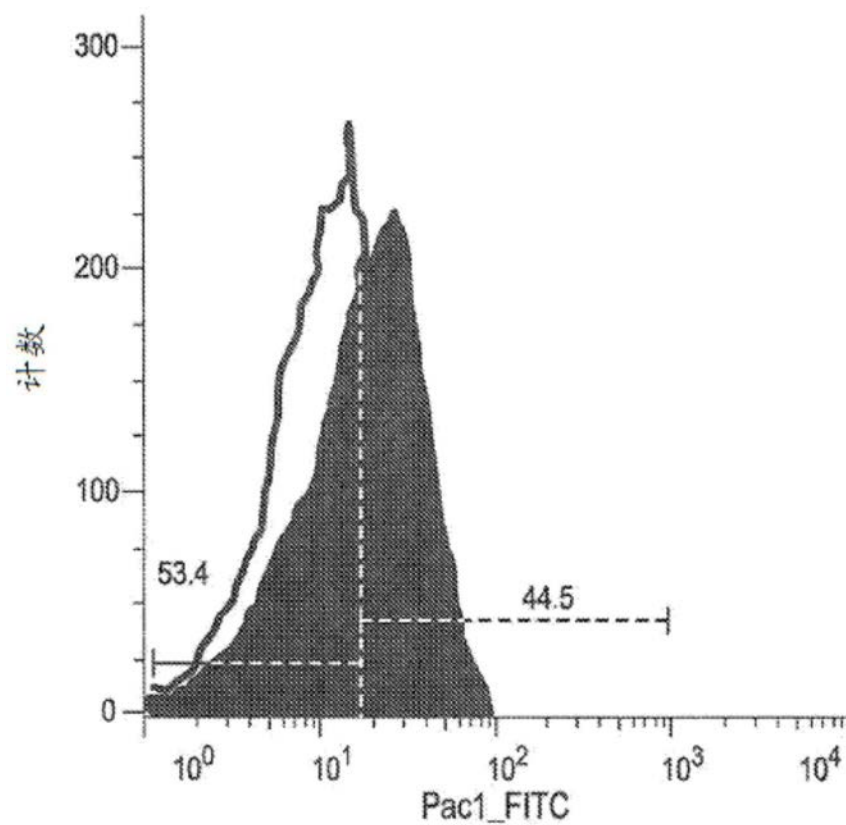


图11

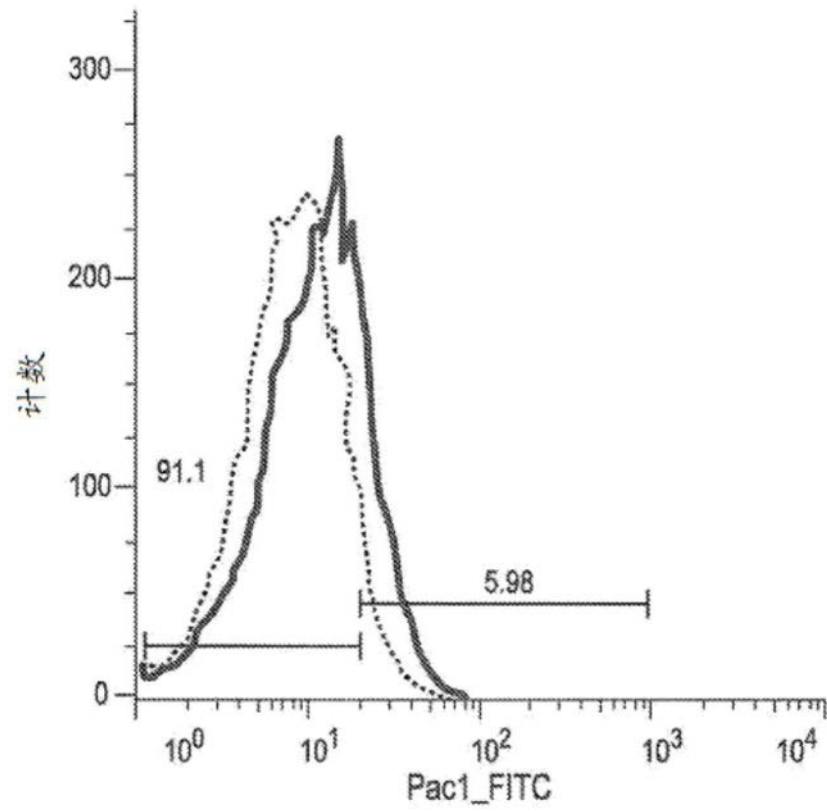


图12

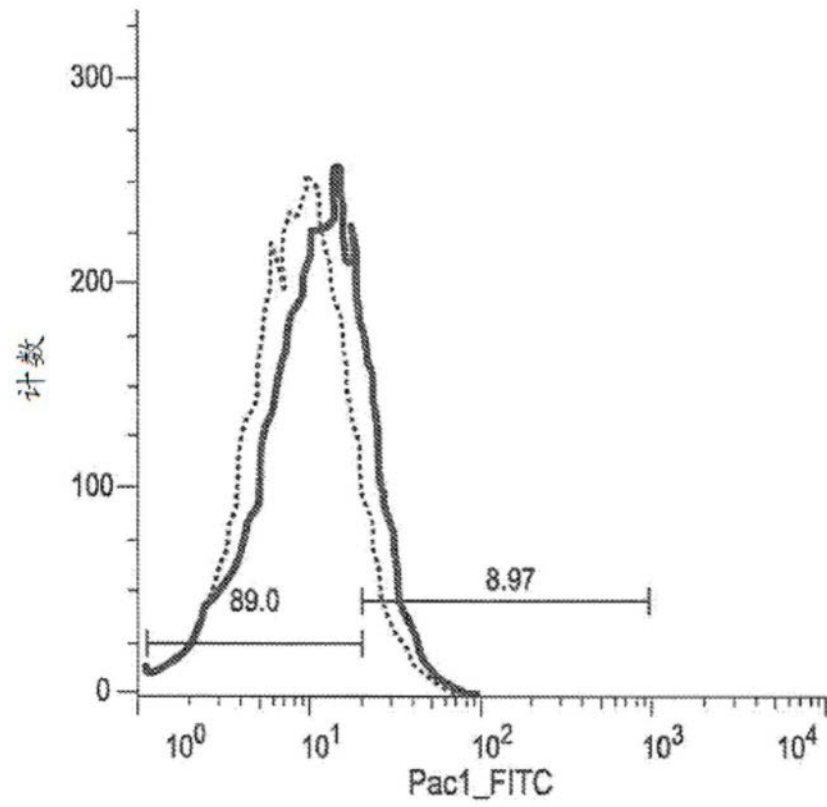


图13

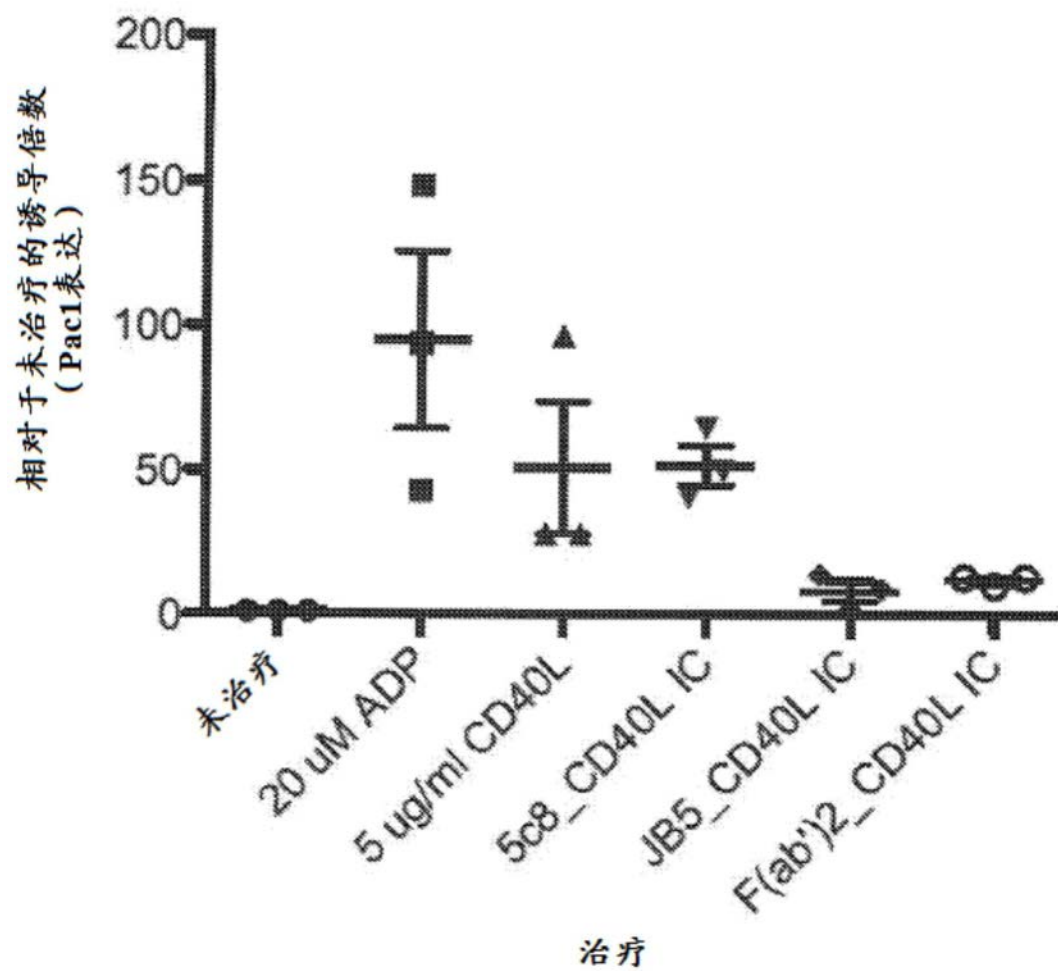


图14

SEQ ID NO:	描述	序列
1	hu5c8和JB5 VL区	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIK
2	hu5c8和JB5 VH区	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPQGGLWIGE INPSNGDTNFKNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDATAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLLTVSS
3	Fc区	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
4	JB5 Fc区	EPKSSDKTHTSPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYCKKVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	JB5-R28K VL区	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIK
6	JB5-K74R VH区	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPQGGLWIGE INPSNGDTNFKNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDATAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGTLLTVSS
7	JB5轻链 氨基酸序列	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQRVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPKL LIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC

图15

SEQ ID NO:	描述	序列
8	JB轻链 核苷酸序列	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCCAGAGGGTGTCTCTCCACCT ACTCCTACATGCACCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCCTCCAACCTGGAGTCCGGCGTGCCTCGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCAGCTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGT CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
9	JB5重链 氨基酸序列	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPQGGLWIGE INPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDYAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKTHTSPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图16

SEQ ID NO:	描述	序列
10	JB5重链 核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCTCTGCAAGGCCTCCGGCTACATCTTCACCTCCTACTACA TGTAAGTGGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCCTGACCGTGGACAAGTCCGCCTCCACCGCCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGTCTC CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGG CGTGACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcacagggagggaggggtgtctgtctggaagccagggtcagc gctcctgcttggaagcatcccggctatgcagccccagtcagggcagcaa ggcaggccccgtctgcctcttcaacccggaggcctctgcccggccccactca tgctcagggagaggggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcac aggctagggtgcccctaaccaggccctgcacacaaaggggcagggtgctgg gctcagacctgccaaagagccatatccgggaggaccctgcccctgaccta gcccacccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctc tcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctctgcagAGCCCCAAATC TAGTGACAAAACCTCACACAAGCCCAACCGAGCCAGgtaagccagcccagg cctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgcccctagagtagcctgcac cagggacagggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttctc cagCACCTGAACTCCTGGGGGATCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTGCTGCACCAAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtgggggtg cgagggccacatggacagagggccggtcggccccaccctctgcccctgagag tgaccgtgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA taatga

图17

SEQ ID NO:	描述	序列
11	JB5-R28K轻链 氨基酸序列	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASQKVSSSTYSYMHWYQQKPGQPPL LIKYASNLESGVPARFSGSGTDFTLTITSSVEPEDFATYYCQHSWEIPP TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEHKVKYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
12	JB5-R28K轻链 核酸序列	GACATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCCGTGTCCCCCGGCGA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCTCCCAGAAGGTGTCCTCCTCCACCT ACTCCTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCCCCAAGCTG CTGATCAAGTACGCCTCCAACTGGAGTCCGGCGTGTCCCGCCAGGTTCTC CGGCTCCGGCTCCGGCACCAGCTTCACCCTGACCATCTCCTCCGTGGAGC CCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACTCCTGGGAGATCCCCCCC ACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGgaaatcaaaCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG CCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGA CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGTTAGTGA
13	JB5-K74R重链 氨基酸	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYYMYWVKQAPGQGLEWIGE INPSNGDTNFKNEFKSKATLTVDRASTAYMELSSLRSEDYAVYYCTRSD GRNDMDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSSDKTHTSPSPAPPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

图18

SEQ ID NO:	描述	序列
14	JB5-K74R重链 核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGCGCCGAGGTGGTGAAGCCCGGCGCCTC CGTGAAGCTGTCTTGAAGGCCTCCGGCTACATCTTACCTCTACTACA TGTACTGGGTGAAGCAGGCCCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGAG ATCAACCCCTCCAACGGCGACACCAACTTCAACGAGAAGTTCAAGTCCAA GGCCACCCTGACCGTGGACAGGTCCGCCTCCACCGCTACATGGAGCTGT CCTCCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGGTCCGAC GGCAGGAACGACATGGACTCCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGTCT CTCCGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCAGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGg tgagaggccagcacagggagggaggggtgtctgtggaagccaggctcagc gctcctgcctggacgcatcccggctatgcagccccagtcaggggcagcaa ggcaggccccgtctgcctcttcaaccggaggcctctgcccggccccactca tgctcaggagaggggtctctgtggtttttccccaggctctgggcaggcac aggctagggtgccctaaccaggccctgcacacaaaggggcagggtgctgg gctcagacctgcaaagagccatatccgggaggaccctgccccctgacctaa gccccccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctc tcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATC TAGTGACAAACTCACACAAGCCCACCGAGCCCAGgtaagccagcccagg cctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcac cagggacagggcccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttct cagCACCTGAACTCCTGGGGGGATCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAG CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGgtgggacccgtgggggtg cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaacctctgacctgagag tgaccgtgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAAGCTCACCCTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA taatga

图19

SEQ ID NO:	描述	序列
15	JB5 CDR-L1	ISCRASQRVSSSTYSYMH
16	JB5 CDR-L2	YASNLES
17	JB5 CDR-L3	QHSWEIPPT
18	JB5 CDR-H1	SYMY
19	JB5 CDR-H2	EINPSNGDTNFNEKFKS
20	JB5 CDR-H3	SDGRNDMDS
21	Hu5c8重链	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYIFTSYMYWVKQAPGQGLEWIG EINPSNGDTNFNEKFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDVAVYYCTR SDGRNDMDSWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

图20