(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113912737 A
(43)申请公布日 2022.01.11

(21)申请号 202110539190.4
(22)申请日 2015.08.05
(30)优先权数据
62/033726 2014.08.06 US
(62)分案原申请数据
201580042330.X 2015.08.05
(71)申请人 迈阿密大学
地址 美国佛罗里达州
(72)发明人 T·马列克
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 19/00(2006.01)
A61K 38/20(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)

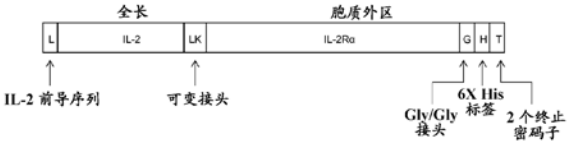
权利要求书2页 说明书34页
序列表65页 附图10页

(54)发明名称

白介素-2/白介素-2受体α融合蛋白和使用方法

(57)摘要

本发明提供可用于调节免疫系统的不同的方法和组合物。组合物包括包含以下的融合蛋白：(a)包含白介素-2(IL-2)或其功能变体或片段的第一多肽；和(b)与第一多肽符合阅读框融合的第二多肽，其中第二多肽包含白介素-2受体α(IL-2Rα)的胞外结构域或其功能变体或片段，且其中所述融合蛋白具有IL-2活性。本发明提供用于调节受试者的免疫应答的多种方法，所述方法包括给予需要治疗的受试者治疗有效量的本文公开的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。



CN 113912737 A

1．一种融合蛋白，其包含：

(a) 包含白介素-2 (IL-2)或其功能变体或片段的第一多肽；和

(b) 与所述第一多肽符合阅读框融合的第二多肽，所述第二多肽包含白介素-2受体α(IL-2Rα)的胞外结构域或其功能变体或片段，

其中所述融合蛋白具有IL-2活性。

2.权利要求1的融合蛋白，其中当与天然或重组IL-2相比时，所述融合蛋白的IL-2效能提高。

3．权利要求1或2中任一项的融合蛋白，其中当与天然或重组IL-2相比时，所述融合蛋白的携带IL-2R的淋巴细胞的持久性IL-2刺激在体内增强。

4.权利要求1-3中任一项的融合蛋白，其中

(a) 包含IL-2的所述第一多肽与SEQ ID NO: 2共享至少70%序列同一性；和/或，

(b) 包含IL-2Rα的胞外结构域的所述第二多肽与SEQ ID NO: 7共享至少70%序列同一性。

5.权利要求4的融合蛋白，其中

(a) 包含IL-2的所述第一多肽与SEQ ID NO: 2共享至少85%、90%、95%或99%序列同一性；和/或，

(b) 包含IL-2Rα的胞外结构域的所述第二多肽与SEQ ID NO: 7共享至少85%、90%、95%或99%序列同一性。

6.权利要求1-5中任一项的融合蛋白，其另包含在所述第一多肽和所述第二多肽之间符合阅读框融合的接头序列。

7.权利要求6的融合蛋白，其中所述接头序列包含：

(a) 甘氨酸/丝氨酸接头；

(b) SEQ ID NO: 11、12、13、14、15、40、41、50、51或52列出的序列；或

(c) 与SEQ ID NO: 11、12、13、14、15、40、41、50、51或52的任一个具有最少90%或95%序列同一性的序列。

8.权利要求7的融合蛋白，其中所述融合蛋白包含

(a) SEQ ID NO: 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、36、37、38、39、43、44、45、46、54、55、56、57、58、59、60或61的任一个的氨基酸序列；或，

(b) 与SEQ ID NO: 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、36、37、38、39、43、44、45、46、54、55、56、57、58、59、60或61的任一个具有至少80%、85%、90%或95%的序列。

9.权利要求7的融合蛋白，其中所述融合蛋白在IL-2Rα的胞外结构域中包含至少一个突变。

10．权利要求9的融合蛋白，其中所述融合蛋白包含：

(a) SEQ ID NO: 62或64的任一个的氨基酸序列；或

(b) 与SEQ ID NO: 62或64的任一个具有至少80%、85%、90%或95%的序列。

11.一种多核苷酸，其包含编码权利要求1-10中任一项的融合蛋白的核苷酸序列。

12.一种宿主细胞，其包含权利要求11的多核苷酸。

13.权利要求12的宿主细胞，其中所述宿主细胞包含CHO细胞或COS细胞。

14.一种用于制备权利要求1-10中任一项的融合蛋白的方法，所述方法包括将编码权

利要求1-8中任一项的融合蛋白的多核苷酸导入宿主细胞，并使所述融合蛋白在所述宿主细胞中表达。

15.权利要求14的方法，其中编码所述融合蛋白的所述多核苷酸与在所述宿主细胞中有活性的启动子有效连接。

16.一种用于降低受试者的所述免疫应答的方法，所述方法包括给予需要降低免疫应答的受试者治疗有效量的权利要求1-10中任一项的融合蛋白。

17.权利要求16的方法，其中所述受试者患有自身免疫疾病。

18.权利要求17的方法，其中所述自身免疫疾病包括1型糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、乳糜泻、系统性红斑狼疮、青少年特发性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎或全身性硬皮病、移植物抗宿主病、银屑病、斑秃或HCV诱发的血管炎。

19. 权利要求16-18中任一项的方法，其中所述融合蛋白的所述治疗有效量包含10^3-10^6 IU的IL-2活性/成人或$10^4\pm100$倍的IL-2活性/成人以降低免疫应答。

20.一种用于提高受试者的所述免疫应答的方法，所述方法包括给予需要提高免疫应答的受试者治疗有效量的权利要求1-10中任一项的融合蛋白。

21.一种在受试者中提高疫苗的免疫原性的方法，所述方法包括：

(a) 给予所述受试者治疗有效量的权利要求1-10中任一项的所述融合蛋白；和，

(b) 给予所述受试者疫苗，

其中所述融合蛋白提高所述疫苗的免疫原性。

22.一种克服受试者中对疫苗的受抑制的免疫应答的方法，所述方法包括：

(a) 给予所述受试者治疗有效量的权利要求1-10中任一项的所述融合蛋白；和，

(b) 给予所述受试者疫苗，

其中所述融合蛋白克服对所述疫苗的所述受抑制的免疫应答。

23.权利要求21或22的方法，其中所述治疗有效量的所述融合蛋白的给予和所述疫苗的给予是按任何顺序序贯的。

24.权利要求21或22的方法，其中所述治疗有效量的所述融合蛋白的给予和疫苗的给予是同时的。

25.权利要求21-24中任一项的方法，其中所述疫苗是癌症疫苗。

26. 权利要求20-25中任一项的方法，其中所述融合蛋白的治疗有效量包含至少10^4-10^7 IU的IL-2活性/成人或至少$10^5\pm100$的IL-2活性/成人以提高免疫应答。

27.权利要求14-26中任一项的方法，其中所述受试者是人。

28.权利要求14-26中任一项的方法，其中所述受试者是驯养哺乳动物或农业哺乳动物。

白介素-2/白介素-2受体α融合蛋白和使用方法

[0001] 发明领域

本公开主题总的来讲涉及使用白介素-2/白介素-2受体α融合蛋白调节免疫应答的方法和组合物。

[0002] 参照通过EFS-WEB以文本文件提交的序列表

序列表的正式拷贝遵照美国信息交换标准代码(American Standard Code for Information Interchange,ASCII)通过EFS-Web以文本文件与说明书同时提交,文件名为464173seqlist.txt,创建日期为2015年7月30日,大小为139 KB。通过EFS-Web提交的序列表是说明书的一部分,并通过引用以其整体结合到本文中。

[0003] 联邦政府资助声明

本发明在由National Institute of Health (NIH), National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)授予的资助号R01 DK093866的政府支持下完成。政府在本发明中享有某种权利。

[0004] 发明背景

白介素-2 (IL-2)是用于试图增强癌症和HIV/AID患者的免疫应答的生物制剂。最近,较低剂量的IL-2被用来选择性提高耐受性用以抑制与自体组织的自身免疫样攻击有关的不想要的免疫应答。重要的是,这些低剂量的IL-2并不显示自体反应性T细胞增强或再激活的任何迹象。然而,IL-2作为治疗剂具有重大缺点,其包括极短的体内半寿期(这限制其功效)和高剂量下的毒性。出于这些原因,需要具有改进的药代动力学和对使用反应的耐久性的新的IL-2生物制剂。

[0005] 发明概述

提供可用于调节免疫系统的不同的方法和组合物。组合物包括包含以下的融合蛋白:(a)包含白介素-2 (IL-2)或其功能变体或片段的第一多肽;和(b)与第一多肽符合阅读框融合的第二多肽,其中第二多肽包含白介素-2受体α (IL-2Rα)的胞外结构域或其功能变体或片段,且其中融合蛋白具有IL-2活性。

[0006] 提供用于降低受试者的免疫应答的不同方法,所述方法包括给予需要降低免疫应答的受试者治疗有效量的本文公开的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。

[0007] 进一步提供用于提高受试者的免疫应答的方法,所述方法包括给予需要提高免疫应答的受试者治疗有效量的本文公开的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。进一步提供用于提高调节性T细胞活性的方法。

[0008] 包括提高疫苗的免疫原性或克服受试者中对疫苗的受抑制的免疫应答的其它方法,其包括:(a)给予受试者治疗有效量的本文公开的IL-2/IL-2Rα融合蛋白;和(b)给予受试者疫苗,其中融合蛋白提高疫苗的免疫原性或克服对疫苗的受抑制的免疫应答。

[0009] 附图简述

图1提供IL-2/IL-2Rα融合蛋白的示意图,其中L=前导肽,LK=接头区,G=甘氨酸,H=组氨酸,T=终止密码子。

[0010] 图2A和图2B提供IL-2/IL-2Rα融合蛋白的非限制性实例的推导蛋白质序列。图2A

提供小鼠IL-2/IL-2Rα融合蛋白的非限制性实例的推导的蛋白质序列。上下部分分别显示融合蛋白的小鼠IL-2和IL-2Rα的序列。标为IL-2的序列以SEQ ID NO:3列出;标为IL-2-(G4S)4-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO: 54列出;标为IL-2-(G4S)5-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO:55列出;标为IL-2-(G3S)4-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO: 56列出;标为IL-2-(G3S)3-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO: 57列出;IL-2Rα的胞外结构域以SEQ ID NO: 10列出。图2B提供人IL-2/IL-2Rα融合蛋白的非限制性实例的推导的蛋白质序列。上下部分分别显示融合蛋白的人IL-2和IL-2Rα的序列。标为IL-2的序列以SEQ ID NO: 1列出;标为IL-2-(G3S)2-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO:58列出;标为IL-2-(G3S)3-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO:59列出;标为IL-2-(G3S)4-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO:60列出;标为IL-2-(G4S)4-IL-2Rα的序列以SEQ ID NO: 61列出;IL-2Rα的胞外结构域以SEQ ID NO: 7列出。

[0011] 图3显示IL-2/IL-2Rα融合蛋白的生物活性。COS-7细胞用具有指定接头的IL-2/IL-2Rα融合物cDNA转染。将来自这些细胞的上清液与抗CD3激活的T母细胞(T cell blast)一起培养以评价IL-2活性。(A)在指定的融合蛋白稀释后T母细胞的增殖反应。(B)抗IL-2对由含有指定的融合蛋白的培养上清液的1:2稀释刺激的增殖的作用。

[0012] 图4显示纯化的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的活性。通过对6x-His标签的基于镍的亲和层析法,使用转染的CHO细胞的上清液纯化IL-2/$(G_3S)_3$/IL-2Rα和IL-2/$(Gly_4Ser)_4$/IL-2Rα。(A)通过抗CD3 T母细胞增殖对规定的纯化融合蛋白的IL-2生物活性度量(IL-2 bioactivity measure by proliferation of anti-CD3 T cell blast to the indicated purified fusion protein)。(B)各纯化的融合蛋白抑制针对非配体结合部位的PC61和7D4抗IL-2Rα单克隆抗体与抗CD3激活的T母细胞结合的作用。

[0013] 图5显示针对IL-2Rα的IL-2结合部位的单克隆抗IL-2Rα抗体无法与IL-2/IL-2Rα融合蛋白结合。首先将具有规定的可变接头的纯化的融合蛋白与针对IL-2Rα的配体结合部位的3C7抗IL-2Rα单克隆抗体或针对IL-2Rα的非配体结合部位的7D4单克隆抗体一起孵育。使用IL-2Rα转染的EL4细胞,评价3C7或7D4随后与细胞表面IL-2Rα结合的能力。

[0014] 图6显示纯化的IL-2R/IL-2Rα的生化性质。(A)在还原和非还原条件下对纯化的IL-2/IL-2Rα进行SDS-PAGE;通过用针对融合蛋白的6x-His标签的抗体探测,通过蛋白质印迹分析观察IL-2/IL-2Rα。(B)在还原条件下对指定量的纯化的IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα进行SDS-PAGE,接着考马斯蓝染色。

[0015] 图7显示IL-2/IL-2Rα融合蛋白对体内IL-2依赖性信号转导的作用。C57BL/6小鼠接受IL-2/$(G_3S)_3$/IL-2Rα的单次腹膜内注射(4000单位的IL-2活性),并立即评价指定脾细胞群中的pSTAT5水平。在注射IL-2/IL-2Rα融合蛋白后0.5小时测定pSTAT5水平。对于$CD4^+$ T细胞,对细胞进行选通(gate)以排除$Foxp3^+$Treg细胞。

[0016] 图8显示IL-2/IL-2Rα融合蛋白体内对Treg细胞的作用。用与IL-2/$(G_3S)_3$/IL-2Rα有关的IL-2活性的指定量给NOD小鼠腹膜内注射3次(第1、3、5天)。在最后一次注射后24小时,针对脾、胰淋巴结(PLN)和胰评价对Treg的作用。所评价的是$CD4^+$T细胞中Treg的比例;在归一化至对照治疗小鼠的Treg的CD25表达后Treg的CD25表达的平均荧光强度(MFI);通过增殖标志物Ki67的表达评价的Treg的增殖状况和表达Klrg1的Treg的%,这标明IL-2依赖性终末分化亚群。

[0017] 图9显示IL-2/IL-2Rα融合蛋白和重组IL-2体内诱导Treg细胞变化的比较。用IL-

2/$(G_3S)_3$/IL-2Rα (2000单位)、重组人IL-2 (25,000单位)或抗IL-2 (Jes-6.1;5μg)和小鼠IL-2 (10,000单位)的预先形成的复合物(IL2/IC)给C57BL/6小鼠腹膜内注射3次(第1、3、5天)。在最后一次注射后24、72小时和1周针对脾评价对Treg的作用。如图8所述对Treg进行评价。

[0018] 图10显示有限使用的低剂量IL-2延迟NOD小鼠的糖尿病。按照(图10,上图)中的时间表,NOD小鼠(8只小鼠/组)接受IL-2/IL-2Rα、可溶性IL-2Rα或PBS。监测尿液和血液葡萄糖水平直到小鼠达到40周龄。在连续2次葡萄糖水平读数>250 mg/dl后,小鼠被视为糖尿病。

[0019] 图11表明高剂量IL-2/IL-2Rα提高$CD8^+$ T细胞记忆的发展。C57BL/6小鼠接受同类系I类限制性卵清蛋白(OVA)特异性OT-I T细胞受体转基因T细胞。用单次施用的IL-2/$(G_3S)_3$/IL-2Rα融合蛋白、含有15,000单位的IL-2或重组IL-2 (25,000单位)的IL2/IC使这些小鼠免疫及治疗。在规定的时间,评价了外周血中总的$CD8^+$ T细胞区室内的OT-I T细胞的相对比例。

[0020] 图12显示通过高剂量IL-2/IL-2Rα融合蛋白支持的持久性OT-I记忆细胞的类型:(A)鉴定效应记忆(EM)和中央记忆(CM)细胞的选通策略。(B)对于还接受IL-2/IL-2Rα (12,000单位)的小鼠免疫后28和202天OT-1记忆细胞的分布。

[0021] 图13显示含有所示可变长度的甘氨酸/丝氨酸接头的人IL-2/IL-2Rα融合蛋白的表征。(图13,上图)采用CTLL生物测定法的纯化的人IL-2//IL-2Rα的IL-2-生物活性。(图13,下图)在还原条件下SDS-PAGE后人IL-2/IL-2Rα融合蛋白的蛋白质印迹分析。

[0022] 图14显示人IL-2/IL-2Rα融合蛋白结合单克隆抗IL-2Rα抗体。先将具有指定接头的纯化的融合蛋白与针对人IL-2Rα的配体结合区的BC96抗IL-2Rα单克隆抗体或针对人IL-2Rα的非配体结合区的M-A257单克隆抗体一起孵育。使用IL-2Rα-转染的CHO细胞,评价BC96或M-A257随后与细胞表面IL-2Rα结合的能力。

[0023] 图15显示在人IL-2/IL-2Rα融合蛋白的情况下IL-2与IL-2Rα的IL-2结合部位的相互作用。使用CTLL细胞评价具有可变的甘氨酸/丝氨酸接头的规定的融合蛋白的IL-2-生物活性。Mut是指其中IL-2Rα含有Arg^{35}—Thr、Arg^{36}—>Ser突变的融合蛋白。蛋白质印迹分析证实所有融合蛋白类似的量(未显示)。

[0024] 发明详述

现参照附图(在其中示出一些,并非全部的本发明的实施方案),在下文中将更全面地描述本发明。实际上,这些发明可以许多不同的形式体现,且不应理解为受限于本文列出的实施方案;相反地,提供这些实施方案,使得此公开内容将满足适用的法律要求。在全文中相同数字是指相同要素。

[0025] 本文所列发明所属领域技术从员应想到本文所述列的这些发明的许多修改和其它实施方案,其具有上述描述和相关附图提供的教导的益处。因此,要了解,本发明不限于所公开的具体实施方案,并且修改和其它实施方案欲包括在随附权利要求书的范围内。虽然本文使用具体术语,但它们仅以通用和说明性含义使用,并非出于限制的目的。

[0026] *I. 概述*

现有技术依赖于使用重组白介素-2 (IL-2),其药理特性差,尤其半寿期短,限制了其有用性。本文提供具有使其与重组IL-2和其它IL-2融合蛋白区分开的固有性质的白介

素-2/白介素-2受体α (IL-2/IL-2Rα)融合蛋白。首先,IL-2/IL-2Rα融合蛋白的大小可延长其体内半寿期。其次,在IL-2R/IL-2Rα融合蛋白的情况下,IL-2和IL-2Rα (IL-2R的一个亚基)间的弱相互作用提供延长IL-2的可用性的另一种机制。虽然不限于具体的作用机制,但IL-2活性的延长的可用性可通过IL-2部分与IL-2/IL-2Rα融合物的IL-2Rα和与表达IL-2R的细胞之间的竞争性相互作用而产生。

[0027] *II. 白介素-2/白介素-2受体α融合蛋白和编码所述融合蛋白的多核苷酸*

提供融合蛋白,其包含与包含白介素-2受体α (IL-2Rα)多肽的胞外结构域或其功能变体或片段或由其组成的第二多肽符合阅读框融合的包含白介素-2 (IL-2)或其功能变体或片段的第一多肽。

[0028] 本文所用"融合蛋白"是指至少2个异源多肽的符合阅读框的遗传连接。在转录/翻译时,制成单一蛋白质。这样,多个蛋白质或其片段可掺入单一多肽中。"有效连接"意指两个或更多个元件之间的功能连接。例如,2个多肽间的有效连接使两个多肽符合阅读框地融合在一起以产生单个多肽融合蛋白。在一个具体方面,融合蛋白另包含第三多肽,如下文更详细的论述,所述第三多肽可包含接头序列。

[0029] IL-2/IL-2Rα融合蛋白或其活性变体或片段可具有一个或多个下列性质/活性:(1)在基于低剂量IL-2的疗法中提高调节性T细胞(Treg)的活性和/或提高免疫耐受;(2)在较高剂量疗法中,提高免疫应答和记忆;(3)当与重组IL-2相比时,增加IL-2可用性;和/或(4)增加体内携带IL-2R的淋巴细胞的持久性IL-2刺激。本文其它部分更详细地公开了所述活性和测定方法。参见例如本文提供的实施例1。

[0030] 在一个非限制性实施方案中,产生于IL-2/IL-2Rα融合蛋白或其活性变体或片段的Treg的活性提高可用多种方法测定,包括例如,(1) $CD4^+$ T细胞区室中Treg的呈现或数目增加;(2) IL-2依赖性CD25增量调节;(3)通过增殖标志物Ki67的表达评价的增殖增加;和(4) IL-2依赖性终末分化的$KIrg1^+$ Treg亚群的部分增加。对Treg的这类作用可见于例如脾和发炎的胰腺。

[0031] 在一个非限制性实施方案中,IL-2/IL-2Rα融合蛋白或其活性变体或片段通过提高T效应/记忆应答增加致耐受性和免疫抑制性Treg和免疫力,而在另外的实施方案中,它通过如下呈递所述应答显示改进的药代动力学:(1)与天然或重组IL-2相比较低的有效水平的IL-2活性;(2)显示比天然或重组IL-2更持久的生物应答;和/或(3)以比T效应/记忆细胞低的水平剂量保持具有Treg反应性的等级。

[0032] 在具体的实施方案中,融合蛋白具有超过天然或重组IL-2的改进的活性。例如,与天然或重组IL-2相比,IL-2/IL-2Rα融合蛋白的作用可提高致耐受性Treg约2倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、150倍、200倍或更低水平IL-2活性。在其它实施方案中,在诱导Treg和相关性质持久增加时,IL-2/IL-2Rα融合蛋白比天然或重组IL-2更有效。

[0033] 来自多种生物的不同的IL-2和IL-2Rα片段和变体可用于产生本文提供的IL-2/IL-2Rα胞外结构域融合蛋白。本文其它部分更详细地论述了这类组分。非限制性未加工的IL-2/IL-2Rα胞外结构域融合蛋白的实例列于SEQ ID NO: 17、19、21、23、25、27、29、36、38、44、46、54、55、56、58、59、60、61、62和64,而IL-2/IL-Rα胞外结构域融合蛋白的成熟形式的非限制性实例列于SEQ ID NO: 16、18、20、22、24、26、37、39、43、45和57。编码这类融合蛋白

的多核苷酸的非限制性实例列于SEQ ID NO:29、30、31、32、33、34、42、47、48、49、63和65。

[0034] 术语“分泌信号序列”表示编码多肽(“分泌肽”)的多核苷酸序列,所述多肽作为该较大多肽的组分,指导较大的多肽通过它在其中合成的细胞中的分泌途径。较大的多肽通常在通过分泌途径的运输期间被切割以除去分泌肽。如本文所用,融合蛋白或多肽的“成熟”形式包含分泌肽已被除去的多肽的加工形式。如本文所用,融合蛋白的“未加工”形式保留分泌肽序列。

[0035] 还提供IL-2/TL-Rα胞外结构域融合蛋白的成熟和未加工形式的生物活性片段和变体及编码所述融合蛋白的多核苷酸。这类功能性多肽片段可包含SEQ ID NO: 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、36、37、38、39、43、44、45、46、54、55、56、57、58、59、60、61、62或64的任一个的至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500个或更多个连续氨基酸。或者,功能性多肽变体可包含与SEQ ID NO: 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、36、37、38、39、43、44、45、46、54、55、56、57、58、59、60、61、62或64所列序列有至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。

[0036] 进一步提供编码IL-2/TL-Rα胞外结构域融合蛋白的多核苷酸的活性变体和片段。这类多核苷酸可包含SEQ ID NO: 29、30、31、32、33、34、42、47、48、49、63或65的至少100、200、300、400、500、600、700、800、1000、1100、1200、1300、1500、1800、2000个连续核苷酸或编码SEQ ID NO: 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、36、37、38、39、43、44、45、46、54、55、56、57、58、59、60、61、62或64所列多肽的多核苷酸并继续编码功能性IL-2/IL-Rα胞外结构域融合蛋白。或者,功能性多核苷酸可包含与SEQ ID NO: 29、30、31、32、33、34、42、47、48、49、63或65所列序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性或编码SEQ ID NO: 16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、36、37、38、39、43、44、45、46、54、55、56、57、58、59、60、61、62或64所列多肽的多核苷酸并继续编码功能性IL-2/IL-Rα胞外结构域融合蛋白。

[0037] 要进一步认识到,IL-2/IL-2Rα融合蛋白的组分可以任何顺序存在。在一个实施方案中,IL-2多肽位于N端,IL-2Rα的胞外结构域位于融合蛋白的C端。

[0038] *i. 白介素-2*

如本文所用,“白介素-2”或“IL-2”是指来自任何脊椎动物源,包括哺乳动物例如灵长类动物(例如人)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)和驯养或农业哺乳动物的任何天然或重组IL-2,除非另有说明。该术语包括未加工的IL-2以及产生于在细胞中加工的IL-2的任何形式(即IL-2的成熟形式)。该术语还包括IL-2的天然存在的变体和片段,例如剪接变体或等位基因变体和非天然存在的变体。SEQ ID NO: 2显示人IL-2的示例性成熟形式的氨基酸序列(具有20个氨基酸信号序列)。未加工的人IL-2另外包含N端20个氨基酸信号肽(SEQ ID NO: 1),其不存在于成熟的IL-2分子中。SEQ ID NO: 4显示小鼠IL-2的示例性成熟形式的氨基酸序列(具有20个氨基酸信号序列)。未加工的小鼠IL-2另外包含N端20个氨基酸信号肽(SEQ ID NO: 3),其不存在于成熟IL-2分子中。另参见图2A和图2B。所谓“天然的IL-2”,亦称“野生型IL-2”意指天然存在的或重组的IL-2。

[0039] IL-2的其它核酸和氨基酸序列是已知的。参见例如GenBank登记号:Q7JFM2 (*Aotus lemurinus* (灰腹夜猴));Q7JFM5 (*Aotus nancymaae* (Ma's夜猴));P05016 (黄牛

(*Bos taurus*)(牛));Q29416 (家犬(*Canis familiaris*)(狗) (Canis lupus familiaris));P36835 (山羊(*Capra hircus*)(山羊));和P37997 (*Equus caballus*(马))。

[0040] 还提供IL-2的生物活性片段和变体。这类IL-2活性变体或片段可保留IL-2活性。短语"IL-2的生物活性"是指IL-2的生物活性的一种或多种,包括但不限于刺激携带IL-2受体的淋巴细胞的能力。可在体外和体内测量这类活性。IL-2是免疫活性的总调节剂,本文所观察的作用是所述活性的总和。例如,它调节存活活性(Bc1-2)、诱导T效应活性(IFN-γ、粒酶B和穿孔蛋白)和促进T调节活性(FoxP3)。参见例如Malek等(2010) *Immunity* 33(2):153-65,通过引用以其整体结合到本文中。

[0041] IL-2的生物活性变体是已知的。参见例如美国申请公开文本20060269515和20060160187和WO 99/60128,其每一个均通过引用结合到本文中。

[0042] IL-2的生物活性片段和变体可用于本文公开的融合蛋白中。这类功能片段可包含SEQ ID NO: 1、2、3或4的至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、75、100、125、150或更多个连续氨基酸。或者,功能变体可包含与SEQ ID NO: 1、2、3或4所列序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。

[0043] 进一步提供编码IL-2蛋白的多核苷酸的活性变体和片段。这类多核苷酸可包含编码SEQ ID NO: 1、2、3或4的多肽的至少100、200、300、400、500、600、700个连续核苷酸,并继续编码具有IL-2活性的蛋白质。或者,功能性多核苷酸可包含与编码SEQ ID NO: 1、2、3或4所列氨基酸序列的多肽至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性,并继续编码功能性IL-2多肽。

[0044] *ii. 白介素-2受体α*

本文所用术语"CD25"或"IL-2受体α"或"IL-2Rα"是指来自任何脊椎动物源,包括哺乳动物例如灵长类动物(例如人)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)和驯养或农业哺乳动物的任何天然或重组的IL-2Rα,除非另有说明。该术语还包括天然存在的IL-2Rα的变体,例如剪接变体或等位基因变体或非天然存在的变体。人IL-2经由其受体系统IL-2R通过信号转导发挥其生物作用。IL-2及其受体(IL-2R)是T细胞增殖和对免疫应答是至关重要的其它基本功能所必需的。IL-2R由作为α (p55)、β (p75)和γ (p65)链的3个非共价连接的I型跨膜蛋白组成。人IL-2R α链含有219个氨基酸的胞外结构域、19个氨基酸的跨膜结构域和13个氨基酸的胞内结构域。IL-2R α (IL-2R-α)的分泌的胞外结构域可用于本文所述融合蛋白。

[0045] SEQ ID NO: 6显示人IL-2Rα的示例性成熟形式的氨基酸序列。SEQ ID NO: 5显示未加工的人IL-2Rα。SEQ ID NO: 6的胞外结构域以SEQ ID NO: 7列出。SEQ ID NO: 9显示小鼠IL-2Rα的示例性成熟形式的氨基酸序列。SEQ ID NO: 8显示未加工的小鼠IL-2Rα。SEQ ID NO: 9的胞外结构域以SEQ ID NO: 10列出。所谓"天然IL-2Rα",亦称"野生型IL-2Rα"意指天然存在的或重组的IL-2Rα。SEQ ID NO: 5和6显示天然人IL-2Rα分子的序列。

[0046] IL-2Rα的核酸和氨基酸序列是已知的。参见例如GenBank登记号:NP 001030597.1(黑猩猩(*P. troglodytes*));NP 001028089.1 (恒河猴(*M. mulatta*));NM 001003211.1(家犬(*C. lupus*));NP 776783.1 (黄牛(*B. taurus*));NP_032393.3 (*M. muscuitts*)和NP_037295.1 (褐家鼠(*R. norvegicus*)),其每一个通过引用结合到本文中。

[0047] 还提供IL-2Rα的胞外结构域的生物活性片段和变体。这类IL-2Rα胞外结构域活性

变体或片段可保留IL-2Rα胞外结构域活性。短语“IL-2Rα胞外结构域的生物活性”是指IL-2Rα的胞外结构域的生物活性的一种或多种，包括但不限于提高IL-2受体响应细胞中的胞内信号转导的能力。IL-2Rα的生物活性片段和变体的非限制性实例公开于例如Robb等，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5654-5658, 1988，其通过引用结合到本文中。

[0048] IL-2Rα的胞外结构域的生物活性片段和变体可用于本文公开的融合蛋白中。这类功能片段可包含SEQ ID NO: 6、9、7、10、5或8的任一个的胞外结构域的至少10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40、50、75、100、125、150、175、200、215个或更多个连续氨基酸。或者，功能变体可包括与SEQ ID NO: 6、9、7、10、5或8所列序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。

[0049] 在一个实施方案中，本文提供的融合蛋白可包含IL-2Rα的胞外结构域内至少一个突变。在一个具体的实施方案中，IL-2Rα的35位的精氨酸可突变为苏氨酸和/或IL-2Rα的36位的精氨酸可突变为丝氨酸。与IL-2Rα的胞外结构域中不含这些突变的融合蛋白相比和/或与天然或重组IL-2相比，这类融合蛋白可具有提高的IL-2活性。包含在IL-2Rα的胞外结构域内具有突变的IL-2Rα的示例性融合蛋白的氨基酸序列列于SEQ ID NO: 62和64。在一个实施方案中，融合蛋白包含SEQ ID NO: 62或64的任一个的氨基酸序列；或与SEQ ID NO: 62或64的任一个具有至少80%、85%、90%或95%同一性的序列。

[0050] 进一步提供编码IL-2Rα的胞外结构域的多核苷酸的活性变体和片段。这类多核苷酸可包含编码SEQ ID NO: 6、9、7、10、5或8的多肽的至少100、200、300、400、500、600个或更多个连续核苷酸，并继续编码具有IL-2Rα的胞外结构域活性的蛋白质。或者，功能性多核苷酸可包含与编码SEQ ID NO: 6、9、7、10、5或8所列氨基酸序列的多肽至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性，且继续编码具有IL-2Rα的胞外结构域活性的蛋白质。

[0051] *iii. 其它组分*

IL-2/IL-2Rα融合蛋白可另包含其它元件。这类元件可有助于融合蛋白的表达，有助于融合蛋白的分泌，提高融合蛋白的稳定性，允许蛋白质更有效的纯化和/或调节融合蛋白的活性。

[0052] 涉及多肽或多核苷酸的“异源”是起源于不同的蛋白质或多核苷酸的多肽或多核苷酸。融合蛋白的另外的组分可来源于与融合蛋白的其它多肽组分相同的生物或另外的组分可来自不同于融合蛋白的其它多肽组分的生物。

[0053] 在一个实施方案中，IL-2/IL-2Rα融合蛋白包含位于IL-2多肽和IL-2Rα多肽之间的接头序列。接头可具有任何长度，并可包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、50或60个或更多个氨基酸。在一个实施方案中，接头序列包含甘氨酸氨基酸残基。在其它情况下，接头序列包含甘氨酸和丝氨酸氨基酸残基的组合。这类甘氨酸/丝氨酸接头可包含氨基酸残基的任何组合，包括但不限于肽GGGS或GGGGS或所述肽的重复，包括这些指定肽的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个重复。例如，接头序列可包含GGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO: 13) (亦记为$(Gly_3Ser)_3$)；GGGSGGGSGGGSGGGS (SEQ ID NO: 11) (亦记为$(Gly_3Ser)_4$)；或$(Gly_3Ser)_5$；$(Gly_3Ser)_6$；$(Gly_3Ser)_7$等。接头序列可另包含如SEQ ID NO: 50所列的$(Gly_4Ser)_3$；GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 40) (亦记为$(Gly_4Ser)_4$)；

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 41) (亦记为$(Gly_4Ser)_5$);$(Gly_4Ser)_2$;$(Gly_4Ser)_1$;$(Gly_4Ser)_6$;$(Gly_4Ser)_7$;$(Gly_4Ser)_8$等。另外,任何接头的活性变体和片段可进一步用于本文公开的融合蛋白中。

[0054] 要进一步认识到,编码IL-2/IL-2Rα融合蛋白的多核苷酸可包含有助于融合蛋白翻译的其它元件。这类序列包括例如与编码融合蛋白的多核苷酸5'端连接的Kozak序列。Kozak共有序列是存在于真核生物mRNA中的序列,其在翻译过程起始时起作用并具有共有的(gcc)gccRecAUGG (SEQ ID NO: 35);其中(1)小写字母表示其中碱基仍可改变的位置处的最常见碱基;(2)大写字母表示高度保守的碱基,即'AUGG'序列是不变的或极少(假如曾)改变,IUPAC不定代码'R'除外,其指示通常在该位置上观察到嘌呤(腺嘌呤或鸟嘌呤);和(3)括弧中的序列((gee))具有不确定的意义。在一个实施方案中,Kozak序列包含SEQ ID NO: 53所列序列。

[0055] 在一个非限制性实施方案中,IL-2/IL-2Rα融合蛋白包含SEQ ID NO: 28所列IL-2前导序列优化的Kozak序列或其功能变体或片段。当与来自缺乏前导序列的序列的翻译水平相比时,Kozak序列的功能变体或片段可保持提高蛋白质翻译的能力。这类功能片段可包含kozak序列或SEQ ID NO: 28或53所列序列的至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、30、40个连续核苷酸。或者,功能变体可包含与kozak序列或SEQ ID NO: 28或53所列序列有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。

[0056] 在另外的其它实施方案中,IL-2/IL-2Rα融合蛋白在C端包含一个或多个标签以助于多肽的纯化。这类标签是已知的,包括例如组氨酸标签。在具体的实施方案中,使用6X His标签。另要认识到,在融合蛋白和His标签之间可使用其它接头序列。

[0057] IL-2/IL-2Rα融合蛋白的非限制性实施方案列于图1、图2A和图2B。这类融合蛋白包含前导肽、IL-2或其功能变体或片段、可变接头、IL-2Rα、甘氨酸接头、6x his标签和2个终止密码子。

[0058] *i. 变体和片段*

a.多核苷酸

编码IL-2/IL-2Rα胞外结构域融合蛋白或其中含有不同组分(即IL-2Rα胞外结构域、IL-2Rα多肽、接头序列和/或Kozak序列)的多核苷酸的片段和变体可用于本发明的各种方法和组合物中。所谓"片段"意指多核苷酸的一部分和因此由此编码的蛋白质或多肽的一部分。多核苷酸的片段可编码保留天然蛋白质的生物活性和因此具有IL-2活性、IL-2Rα胞外结构域活性、IL-2/IL-2Rα融合蛋白活性,或者如果编码接头序列,则提供所需的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的活性的蛋白质片段。

[0059] 可如下制备IL-2多肽、IL-2/IL-2Rα融合蛋白、Kozak序列或接头序列、IL-2Rα胞外结构域的生物活性部分:分离编码IL-2Rα胞外结构域或IL-2多肽的一部分的多核苷酸之一的部分,表达多肽的编码部分(例如通过体外重组表达),并评价IL-2Rα胞外结构域或/和IL-2多肽的一部分的活性或IL-2/ILRa融合蛋白的活性。

[0060] "变体"序列具有高度的序列相似性。对于多核苷酸,因为遗传密码简并,保守变体包括编码IL-2Rα胞外结构域多肽、IL-2多肽、IL-2/IL-2Rα融合蛋白之一的氨基酸序列或接头序列的那些序列。可采用众所周知的分子生物学技术,例如聚合酶链式反应(PCR)和杂交技术,鉴定变体,例如这些。变体多核苷酸还包括合成来源的核苷酸序列,例如通过使用位

点定向诱变产生的那些,但其仍编码IL-2Rα胞外结构域、IL-2多肽、IL-2/IL-2Rα融合蛋白、Kozak序列或接头序列。

[0061] *b.多肽*

所谓"变体"蛋白质意指通过天然蛋白质N端和/或C端缺失(所谓的截短)或添加一个或多个氨基酸;在天然蛋白质的一个或多个部位缺失或添加一个或多个氨基酸;或在天然蛋白质的一个或多个部位取代一个或多个氨基酸而来源于天然蛋白质的蛋白质。变体蛋白质是有生物活性的,即它们继续具有所需的生物活性,即IL-2/IL-2Rα融合蛋白活性、IL-2活性或IL-2Rα胞外结构域活性。这类变体可产生于例如遗传多态性或人为操作。IL-2/IL-2Rα融合蛋白或其组分的任一个(即IL-2Rα胞外结构域多肽、IL-2多肽或接头序列)的生物活性变体可与天然蛋白质的氨基酸序列具有至少约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性,如通过本文其它部分描述的序列比对程序和参数测定。蛋白质的生物活性变体可与该蛋白质相差1-15个氨基酸残基、少至1-10,例如6-10、少至5、少至4、3、2或甚至1个氨基酸残基。

[0062] 蛋白质可用不同的方法改变,包括氨基酸取代、缺失、截短和插入。用于这类操作的方法是本领域普遍已知的。例如,IL-2Rα胞外结构域、IL-2多肽、IL-2/IL-2Rα融合蛋白或接头序列的氨基酸序列变体可通过DNA中的突变制备。用于诱变和核苷酸序列改变的方法是本领域众所周知的。参见例如Kunkel (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:488-492;Kunkel等(1987) *Methods in Enzymol.* 154:367-382;美国专利号4,873,192;Walker和Gaastra编辑(1983) *Techniques in Molecular Biology* (MacMillan Publishing Company, New York)和其中引述的参考文献。有关不影响目标蛋白质的生物活性的适当氨基酸取代的指导可参见Dayhoff等的模型(1978) *Atlas of Protein Sequence and Structure* (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.),通过引用结合到本文中。保守取代,例如1个氨基酸用具有类似性质的另一氨基酸交换,可能是优选的。

[0063] 因此,本文公开的多核苷酸可包括天然存在的序列、"天然"序列以及突变体形式。同样,用于本发明方法的蛋白质包括天然存在的蛋白质以及其变异形式或修饰形式。这类变体可继续具有实现重组事件的能力。一般而言,在编码变体多肽的多核苷酸中完成的突变不应将序列置于读框外和/或引起可产生二级mRNA结构的互补区。参见欧洲专利申请号75,444。

[0064] 变体多核苷酸和蛋白质还包括来源自诱变和重组基因方法例如DNA改组的序列和蛋白质。用所述方法,可操作一个或多个不同的IL-2Rα胞外结构域或IL-2编码序列以产生具有所需性质的新的IL-2Rα胞外结构域或IL-2多肽。以这种方式,从包含具有实质性的序列同一性并可在体外或体内同源重组的序列区的一群相关序列多核苷酸,产生重组多核苷酸的文库。这类DNA改组的策略是本领域已知的。参见例如Stemmer (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:10747-10751;Stemmer (1994) *Nature* 370:389-391;Crameri等(1997) *Nature Biotech.* 15:436-438;Moore等(1997) *J. Mol. Biol.* 272:336-347;Zhang等(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:4504-4509;Crameri等(1998) *Nature* 391:288-291;以及美国专利号5,605,793和5,837,458。

[0065] *III. 编码IL-2/IL-2Rα融合蛋白的多核苷酸和制备方法*

组合物进一步包括编码上文所述不同的融合蛋白及其变体和片段的分离的多核

苷酸。进一步公开了包含本文所述多核苷酸的载体和表达盒。表达盒一般可包括与多核苷酸有效连接的启动子和转录和翻译终止区。

[0066] 术语“多核苷酸”的使用无意将本发明限于包含DNA的多核苷酸。本领域普通技术人员应认识到,多核苷酸,可包含核糖核苷酸及核糖核苷酸和脱氧核糖核苷酸的组合。这类脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸包括天然存在的分子和合成的类似物两者。

[0067] “分离的”或“纯化的”多核苷酸或蛋白质或其生物活性部分基本上或实质上不含正常情况下与存在于其天然存在的环境中的多核苷酸或蛋白质相伴或与其相互作用的组分。因此,分离或纯化的多核苷酸或蛋白当通过重组技术产生时质基本上不含其它细胞物质或培养基,或当化学合成时基本上不含化学前体或其它化学物质。最适宜地,“分离的”多核苷酸不含天然侧接多核苷酸来源于其中的生物的基因组DNA中的多核苷酸(即位于所述多核苷酸的5’和3’端的序列)的序列(最适宜为蛋白质编码序列)。例如,在不同的实施方案中,分离的多核苷酸可含有小于约5 kb、4 kb、3 kb、2 kb、1 kb、0.5 kb或0.1 kb的核苷酸序列,其天然侧接多核苷酸来源于其中的细胞的基因组DNA的多核苷酸。基本上不含细胞物质的蛋白质包括具有小于污染蛋白质约30%、20%、10%、5%或1% (以干重计)的蛋白质的制备物。当本发明的蛋白质或其生物活性部分重组产生时,最适宜地培养基表示小于约30%、20%、10%、5%或1% (以干重计)的化学前体或非目标蛋白质化学物质。

[0068] 本文可常用本领域技术内的常规分子生物学、微生物学和重组DNA技术。文献中全面阐述了这类技术。参见例如Sambrook等, “Molecular Cloning: A Laboratory Manual” (1989);“Current Protocols in Molecular Biology”第I-III卷[Ausubel, R. M. 编辑(1994)];“Cell Biology: A Laboratory Handbook”第I-III卷[J. E. Celis编辑(1994))];“Current Protocols in Immunology”第I-IIT卷[Coligan, J. E.编辑(1994)];“Oligonucleotide Synthesis” (M.J. Gait编辑,1984);“Nucleic Acid Hybridization” [B.D. Hames和S.J. Higgins编辑(1985)];“Transcription And Translation” [B.D. Hames和S.J. Higgins编辑(1984)];“Animal Cell Culture” [R.I. Freshney编辑(1986)];“Immobilized Cells And Enzymes” [IRL Press, (1986)];B. Perbal, “A Practical Guide To Molecular Cloning” (1984)。

[0069] 本文还提供包含与启动子有效连接的上述多核苷酸的载体。当表达控制序列控制和调节该序列的转录和翻译时,核苷酸序列与表达控制序列(例如启动子) “有效连接”。术语“有效连接”当是指核苷酸序列时,包括在待表达的核苷酸序列前面具有合适的起始信号(例如ATG)、保持正确读框以允许序列在表达控制序列的控制下表达和产生由该序列编码的所需产物。如果希望插入重组核酸分子中的基因不含合适的起始信号,则这类起始信号可插入该基因之前。“载体”是另一核酸节段可与之连接使得进行所连接节段复制的复制子,例如质粒、噬菌体或黏粒。启动子可以是细菌、酵母、昆虫或哺乳动物启动子或与之相同。此外,载体可以是质粒、黏粒、酵母人工染色体(YAC)、噬菌体或真核生物病毒DNA。

[0070] 可以使用可用于表达蛋白质的本领域已知的其它多种载体骨架。这类载体包括但不限于:腺病毒、猿猴病毒40 (SV40)、巨细胞病毒(CMV)、小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)、莫洛尼鼠白血病毒、DNA递送系统,即脂质体和表达质粒递送系统。此外,一个载体类别包含来源于例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、杆状病毒、反转录病毒或Semliki森林病毒的病毒的DNA元件。这类载体可市购获得或由本领域众所周知的方法描述的序列装配。

[0071] 本文提供用于产生包含合适宿主细胞的载体的多肽的宿主载体系统。合适的宿主细胞包括但不限于原核或真核细胞，例如细菌细胞(包括革兰氏阳性细胞)、酵母细胞、真菌细胞、昆虫细胞和动物细胞。多种哺乳动物细胞可用作宿主，包括但不限于小鼠成纤维细胞NIH 3T3、CHO细胞、HeLa细胞、Ltk⁻细胞等。还可使用其它动物细胞，例如R1.1、B-W和L-M细胞、非洲绿猴肾细胞(例如COS 1、COS 7、BSC1、BSC40和BMT10)、昆虫细胞(例如Sf9)和组织培养中的人细胞和植物细胞。

[0072] 各种宿主/表达载体组合可用于表达本文提供的多核苷酸序列。例如，有用的表达载体可由染色体、非染色体和合成的DNA序列片段组成。合适的载体包括SV40的衍生物和已知的细菌质粒，例如大肠杆菌(*E. coli*)质粒col E1、pCR1、pBR322、pMB9及其衍生物，质粒例如RP4；噬菌体DNAS，例如噬菌体λ的多种衍生物(例如NM989)和其它噬菌体DNA，例如M13和丝状单链噬菌体DNA；酵母质粒例如2μ质粒或其衍生物；可用于真核细胞的载体，例如可用于昆虫或哺乳动物细胞的载体；来源于质粒和噬菌体DNA的组合的载体，例如经修饰以采用噬菌体DNA或其它表达控制序列的质粒等。

[0073] 各种表达控制序列(控制与之有效连接的核苷酸序列的表达的序列)的任一种可用于这些载体以表达本文提供的多核苷酸序列。这类有用的表达控制序列包括例如CMV、痘苗病毒、多瘤病毒或腺病毒、SV40的早期或晚期启动子、*lac*系统、*trp*系统、*TAC*系统、*TRC*系统、*LTR*系统、噬菌体λ的主要操纵子和启动子区、fd外壳蛋白的控制区、3-磷酸甘油酸激酶或其它糖酵解酶的启动子、酸性磷酸酶的启动子(例如Pho5)、酵母α-交配因子的启动子和已知控制原核或真核细胞或其病毒的基因的表达的其它序列及其不同组合。

[0074] 应了解，不是所有的载体、表达控制序列和宿主都可起相当好的作用以表达本文提供的多核苷酸序列。不是具有相同表达系统的所有宿主都会起同样好的作用。然而，本领域的技术人员将能够无需过度实验便选择合适的载体、表达控制序列和宿主以实验所需实现，并不偏离本发明的范围。例如，在选择载体时，必须考虑宿主，因为载体必须在其中起作用。还应考虑载体的拷贝数、控制该拷贝数的能力和由载体编码的任何其它蛋白质(例如抗生素标记)的表达。

[0075] 在选择表达控制序列时，通常会考虑各种因素。这些包括例如系统的相对强度、其可控性及其与待表达的具体核苷酸序列或基因的相容性，尤其涉及潜在的二级结构。可通过考虑例如其与所选载体的相容性、其分泌特性、其正确折叠蛋白质的能力及其发酵要求以及由待表达的核苷酸序列编码的产物对宿主的毒性和纯化表达产物的便宜，来选择合适的单细胞宿主。

[0076] 在制备表达盒时，可操作不同的多核苷酸，使得提供呈适当取向、恰当时在正确读框中的多核苷酸序列。为此目的，可使用衔接子或接头连接多核苷酸，或可包括其它操作以提供方便的限制位点、除去多余的DNA、除去限制位点等。例如，可在多肽之间加入接头(例如2个甘氨酸)。可加入由atg核苷酸序列编码的甲硫氨酸残基以允许开始基因转录。为此目的，可包括体外诱变、引物修复、限制酶切、退火、再取代，例如转变和转换。

[0077] 进一步提供产生多肽的方法，所述方法包括在允许产生多肽和回收这样产生的多肽的合适条件下在宿主细胞中表达编码本文公开的融合蛋白的多核苷酸。

[0078] *IV. 使用方法*

提供用于调节免疫应答的不同方法。本文所用术语“调节”包括诱导、抑制、加强、

提升、增加或降低指定的活性或应答。

[0079] 所谓“受试者”意指哺乳动物，例如灵长类动物、人、农业和驯养动物，例如但不限于狗、猫、牛、马、猪、绵羊等。在一个实施方案中，用本文提供的药物制剂进行治疗的受试者是人。

[0080] “治疗有效量”的IL-2/IL-2Rα融合蛋白是指IL-2/IL-2Rα融合蛋白的量足以诱导所需生物反应。正如本领域普通技术人员应认识的是，有效的具体的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的绝对量可随诸如所需生物学终点、待递送的IL-2/IL-2Rα融合蛋白、靶细胞或组织等因素而变化。本领域普通技术人员会进一步了解，有效量可以单剂量给予，或可通过给予多剂量(即1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多剂)实现。

[0081] *i. 用于提高免疫应答的方法*

提供用于提高受试者的免疫应答的多种方法。所述方法包括给予需要提高免疫应答的受试者治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。因此，在具体的实施方案中，采用较高剂量的IL-2的短暂施以加强的免疫效应物和记忆应答。

[0082] 要进一步认识到，不同的IL-2/IL-2Rα融合蛋白可与抗原联用以加强对抗原的免疫应答。因此，IL-2/IL-2Rα融合蛋白还可特别用作疫苗佐剂以增强细胞介导的免疫记忆。

[0083] 例如，IL-2/IL-2Rα融合蛋白可用于加强疫苗制剂。因此，不同的IL-2/IL-2Rα融合蛋白可用于提高抗癌疫苗的功效或用于免疫原性差的疫苗。进一步提供用于提高受试者中疫苗的功效或免疫原性或克服受试者中对疫苗的受抑制的免疫应答的方法，所述方法包括(i)给予受试者治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白和(ii)给予受试者疫苗。

[0084] 所谓“疫苗”意指可用于在受试者中刺激特定免疫应答(或免疫原性应答)的组合物。在一些实施方案中，免疫原性应答是保护改性的或提供保护性免疫。例如，在致病生物的情况下，疫苗使受试者能够更好地抵御疫苗所针对的来自生物的感染或由其引起的病症进程。或者，在癌症的情况下，疫苗加强受试者针对已发生的癌症的天然防御。这些类型的疫苗还可防止现有癌症的进一步发展，防止已治疗癌症的复发，和/或清除未被既往治疗杀死的癌细胞。

[0085] 代表性的疫苗包括但不限于针对白喉、破伤风、百日咳、脊髓灰质炎、麻疹、流行性腮腺炎、风疹、乙型肝炎、流感嗜血菌(*Haeinophilus influenzae*) b型、水痘、脑膜炎、人免疫缺陷病毒、结核病、EB病毒、疟疾、戊型肝炎、登革热、轮状病毒、疱疹、人乳头瘤病毒和癌症的疫苗。目标疫苗包括美国食品和药物管理局许可的防止可导致癌症的病毒感染的2种疫苗：乙型肝炎疫苗，其防止被乙型肝炎病毒(与肝癌有关的感染原)感染(*MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 46:107-09, 1997)；和Gardasil™，其防止被共同引起全世界70%宫颈癌病例的2种人乳头瘤病毒类型(Speck和Tyring, *Skin Therapy Lett.* 11:1-3, 2006)。其它目标治疗疫苗包括用于治疗癌症、宫颈癌、滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤、肾癌、皮肤黑素瘤、眼黑素瘤、前列腺癌和多发性骨髓瘤的治疗性疫苗。

[0086] 关于疫苗的所谓“提高功效”或“提高免疫原性”意指改善结果，例如通过具体值的变化测量，例如与保护性免疫有关的疫苗的活性的具体参数的提高或降低。在一个实施方案中，提高是指具体参数的至少5%、10%、25%、50%、100%或大于100%的增加。在另一个实施方案中，提高是指具体参数的至少5%、10%、25%、50%、100%或大于100%降低。在一个实例中，疫苗功效/免疫原性的提高是指疫苗抑制或治疗疾病进程的能力的提高，例如用于该目的的

疫苗的有效性的至少5%、10%、25%、50%、100%或大于100%的提高。在另一个实例中，疫苗功效/免疫原性的提高是指疫苗招募受试者针对已发生癌症的天然防御的能力的提高，例如用于该目的的疫苗的有效性的至少5%、10%、25%、50%、100%或大于100%的提高。

[0087] 同样，关于疫苗的所谓“克服受抑制的免疫应答”意指改善结果，例如通过具体值的变化测量，例如恢复到与保护性免疫有关的疫苗活性的具体参数先前的正值。在一个实施方案中，克服是指具体参数的至少5%、10%、25%、50%、100%或大于100%的提高。在一个实例中，克服对疫苗的受抑制的免疫应答是指疫苗抑制或治疗疾病进程的更新能力，例如用于该目的的疫苗的有效性的至少5%、10%、25%、50%、100%或大于100%的更新。在另一个实例中，克服对疫苗的受抑制的免疫应答是指疫苗招募受试者针对已发生的癌症的天然防御的更新能力，例如用于该目的的疫苗的有效性的至少25%、50%、100%或大于100%的更新。

[0088] 所谓“治疗有效量”意指可用于治疗、预防或诊断疾病或病况的量。如本文所用，IL-2/IL-2Rα融合蛋白的治疗有效量是当给予受试者时，足以达到所需作用(例如调节受试者的免疫应答而不在受试者中引起实质性的毒性作用)的量。如上所述，可将治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白给予受试者以提高免疫应答，增强对抗原的免疫应答，提高疫苗在受试者中的功效或免疫原性或克服对疫苗的受抑制的免疫应答。可用于调节这类功能的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的有效量可取决于接受治疗的受试者、痛苦的严重程度和IL-2/IL-2Rα融合蛋白的给药方式。示例性的剂量包括约10^4-约10^7 IU的IL-2活性/成人、约10^4-10^5 IU的IL-2活性/成人、约10^5-约10^6 IU的IL-2活性/成人、约10^6-约10^7 IU的IL-2活性/成人。在其它情况下，IL-2/IL-2Rα融合蛋白的治疗有效剂量为约10^5 IU的IL-2活性±100倍、为约10^5 IU的IL-2活性±10倍、约10^5 IU的IL-2活性±2倍、约10^5 IU的IL-2活性±20倍、约10^5 IU的IL-2活性±30倍、约10^5 IU的IL-2活性±40倍、约10^5 IU的IL-2活性±50倍、约10^5 IU的IL-2活性±60倍、约10^5 IU的IL-2活性±70倍、约10^5 IU的IL-2活性±80倍或约10^5 IU的IL-2活性±90倍。在一个具体的非限制实施方案中，以该剂量给予人IL-2融合蛋白。

[0089] 在一个实施方案中，小鼠IL-2融合蛋白的参比标准是来自eBiosciences的小鼠IL-2 (目录号:14-8021)。简单地说，来自eBiosciences的小鼠IL-2的生物活性如下:通过CTLL-2细胞增殖测定法测量的该蛋白质的ED50小于或等于175 pg/mL。这相当于大于或等于5.7 x 10^6单位/mg的比活。

[0090] 在另一个实施方案中，人IL-2融合蛋白的参比标准是人IL-2药物阿地白介素(Proleukin)。因此，本文公开的IL-2融合蛋白使融合蛋白与在低剂量或高剂量IL-2疗法中使用的IL-2药物直接比较。小鼠和人IL-2的IL-2活性使用相同测量法，其以单位/mg为单位的活性是类似的。至于人IL-2药物，即阿地白介素(Proleukin)，IL-2量的标准度量为国际单位(IU)，其在技术上不是固定量，但该量在生物活性的具体测定法(即CTLL增殖测定法中)中产生固定作用。在实践中，IL-2的生产是标准化的，且在药物重量和国际单位之间可转换。即1.1 mg IL-2 = 1800万IU (简写为18 MIU)。

[0091] 此外要了解，功能剂的合适剂量取决于活性剂相对于待调节的活性的效能。所述合适剂量可采用本文所述测定法确定。另外，要了解，用于任何特定动物受试者的具体剂量水平将取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性、受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药时间、给药途径、排泄率和/或任何药物组合。

[0092] 当给药用于治疗目的时，给药可用于预防目的或治疗目的。当预防性提供时，在任

何症状之前提供物质。物质的预防性给予用于防止或减轻任何后续症状。当治疗性提供时，在症状发作时(或在症状发作后不久)提供物质。物质的治疗性给予用于减轻任何实际的症状。

[0093] 技术人员应认知到，某些因素可影响有效治疗受试者所需的剂量，所述因素包括但不限于疾病或病症的严重程度、既往治疗、受试者的一般健康状况和/或年龄和存在的其它疾病。此外，用治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白治疗受试者可包括单次治疗，或优选可包括一系列治疗。还应认识到，用于治疗的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的有效剂量可在具体的治疗过程中增加或减少。剂量的变化可产生于本文所述诊断测定的结果，并且因所述结果而变得显而易见的。

[0094] IL-2/IL-2Rα融合蛋白的治疗有效量可通过动物研究确定。当采用动物测定时，给予剂量以提供类似于在动物测定中表明是有效的目标体内浓度。

[0095] *ii. 用于降低免疫应答的方法*

提供用于降低受试者的免疫应答的多种方法。所述方法包括给予需要降低免疫应答的受试者治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。

[0096] 十分引人关注的是利用Treg的抑制力抑制不需要的免疫应答。小鼠和人类中的数据显示，用低剂量的IL-2提高IL-2R信号转导选择性地加强Treg和提高免疫致耐受性机制。本文提供的IL-2/IL-2Rα融合蛋白代表更有效地提高Treg的IL-2的新的和改进的形式。因此，可将IL-2/IL-2Rα融合蛋白给予患有自身免疫性疾病、慢性移植物抗宿主病、移植排斥反应和其中目的是抑制自反应性的其它病况的患者。

[0097] 例如，提高免疫耐受的治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白可用于例如治疗患有自身免疫性病症或炎性病症(包括但不限于移植排斥和变态反应)的受试者。因此，在一个实施方案中，提供治疗患有自身免疫性病症或炎性病症的受试者的方法。所述方法包括给予受试者治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。

[0098] 可治疗或预防的自身免疫性病症的非限制性实例包括1型糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、乳糜泻、系统性红斑狼疮、青少年特发性关节炎、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎或全身性硬皮病、移植物抗宿主病、HCV诱发的血管炎、斑秃或银屑病。

[0099] 其它自身免疫性疾病包括其中已有Treg可能受损的迹象并可获益于Treg的IL-2依赖性增强的那些。在这一方面，IL-2、IL-2Rα或IL-2R13中的单核苷酸多态性(SNP)与1型糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、乳糜泻、系统性红斑狼疮、青少年特发性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎和全身性硬皮病的遗传风险有关。研究表明，遗传风险与受损的Treg数和/或活性有关。另外，低剂量IL-2疗法显示有益于患有慢性GvHD和HCV诱发的血管炎的患者。因此，还可给予这类患者群治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。

[0100] 在其它实施方案中，IL-2/IL-2Rα融合蛋白可与治疗剂联用以降低对作用剂(即蛋白质)的免疫应答。例如，IL-2/IL-2Rα融合蛋白与必须长期给予受试者的治疗性蛋白质联用。因此，在一个具体的实施方案中，所述方法包括给予受试者与IL-2/IL-2Rα融合蛋白组合的至少一种另外的治疗剂。这类治疗剂包括但不限于细胞因子、糖皮质激素、蒽环类抗生素(例如多柔比星或表柔比星)、氟喹诺酮类(例如环丙沙星)、叶酸抗代谢物(例如甲氨蝶呤)、抗代谢物(例如氟尿嘧啶)、拓扑异构酶抑制剂(例如喜树碱、伊立替康或依托泊苷)、烷

化剂(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、二溴卫矛醇或美法仑)、抗雄激素(例如氟他胺)、抗雌激素(例如他莫昔芬)、铂化合物(例如顺铂)、长春花属生物碱(例如长春瑞滨、长春碱或长春地辛)或有丝分裂抑制剂(例如紫杉醇或多西他赛)。

[0101] 此外,可在组合疗法中进一步给予治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白以增加Treg和耐受性。这类组合疗法可包含与抗TNFα或抑制炎症反应的其它作用剂组合的治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白。

[0102] 可用于降低免疫应答的治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白会取决于接受治疗的受试者、痛苦的严重程度和IL-2/IL-2Rα融合蛋白的给药方式。示例性的剂量包括约10^3 IU-约10^6 IU的IL-2活性/成人或约10^4 IU-约10^6 IU的IL-2活性/成人。示例性的剂量包括约10^3-约10^6 IU的IL-2活性/成人、约10^3-约10^4 IU的IL-2活性/成人、约10^4-约10^6 IU的IL-2活性/成人、约10^4-10^5 IU的IL-2活性/成人或约10^5-约10^6 IU的IL-2活性/成人。在其它情况下,IL-2/IL-2Rα融合蛋白的治疗有效剂量为约10^4 IU的IL-2活性±100倍,为约10^4 IU的IL-2活性±10倍、约10^4 IU的IL-2活性±2倍、约10^4 IU的IL-2活性±20倍、约10^4 IU的IL-2活性±30倍、约10^4 IU的IL-2活性±40倍、约10^4 IU的IL-2活性±50倍、约10^4 IU的IL-2活性±60倍、约10^4 IU的IL-2活性±70倍、约10^4 IU的IL-2活性±80倍或约10^4 IU的IL-2活性±90倍。在一个具体的非限制实施方案中,按此剂量给予人IL-2融合蛋白。

[0103] 在一个实施方案中,小鼠IL-2融合蛋白的参比标准是来自eBiosciences的小鼠IL-2 (目录号:14-8021)。简单地说,来自eBiosciences的小鼠IL-2的生物活性如下:通过CTLL-2细胞增殖测定法测量的该蛋白质的ED50小于或等于175 pg/mL。这相当于大于或等于5.7 x 10^6单位/mg的比活。

[0104] 在另一个实施方案中,人IL-2融合蛋白的参比标准是人IL-2药物阿地白介素(Proleukin)。因此,本文公开的IL-2融合蛋白使融合蛋白与在低剂量或高剂量IL-2疗法中使用的IL-2药物直接比较。小鼠和人IL-2的IL-2活性使用相同测量法,其以单位/mg为单位的活性类似。至于人IL-2药物,即阿地白介素(Proleukin),IL-2量的标准度量为国际单位(IU),其在技术上不是固定量,但该量在生物活性的具体测定法(即CTLL增殖测定法中)产生固定作用。在实践中,IL-2的生产是标准化的,且在药物重量和国际单位之间存在转换。即1.1 mg IL-2 = 1800万IU (简写为18 MIU)。

[0105] 此外要了解,对于待调节的表达或活性,功能剂的合适剂量取决于活性剂的效能。所述合适的剂量可采用本文所述的测定法确定。另外,要了解,用于任何特定动物受试者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、给药时间、给药途径、排泄率和/或任何药物组合。

[0106] 当给药用于治疗目的时,给药可用于预防目的或治疗目的。当预防性提供时,在任何症状之前提供物质。物质的预防性给予用于防止或减轻任何后续症状。当治疗性提供时,在症状发作时(或在症状发作后不久)提供物质。物质的治疗性给予用来减轻任何实际症状。

[0107] 技术人员应认知到,某些因素可影响有效治疗受试者所需的剂量,包括但不限于疾病或病症的严重程度、既往治疗、受试者的一般健康状况和/或年龄和存在的其它疾病。此外,用治疗有效量的IL-2/IL-2Rα融合蛋白治疗受试者可包括单次治疗,或优选可包括系列治疗。还应认识到,用于治疗的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的有效剂量可在具体的治疗过程中

增加或减少。剂量的变化可产生于本文所述诊断测定的结果，并且因所述结果而变得显而易见。

[0108] IL-2/IL-2Rα融合蛋白的治疗有效量可通过动物研究确定。当采用动物测定时，给予剂量以提供类似于在动物测定中表明是有效的靶组织浓度。

[0109] *iii. 药物组合物*

本文公开的各种IL-2/IL-2Rα融合蛋白(本文亦称为“活性化合物”)可掺入适于给药的药物组合物中。这类组合物通常包含融合蛋白和药学上可接受的载体。本文所用用语“药学上可接受的载体”旨在包括任何或所有与药物给予相容的溶剂、分散介质、包衣材料、抗细菌剂或抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。用于药物活性物质的这类介质和作用剂的使用是本领域众所周知的。除非任何常规介质和作用剂与活性化合物不相容，否则考虑其在组合物中的使用。补充性活性化合物也可掺入组合物中。

[0110] 将本发明的药物组合物配制成与其预期给药途径相容。给药途径的实例包括胃肠外，例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如吸入)、经皮(局部)和跨粘膜。另外，将治疗有效量的药物组合物局部给予需要治疗的部位可以是合乎需要的。这可如下实现，例如通过手术期间局部或区域输注或灌注、局部应用、注射、导管、栓剂或植入物(例如由多孔、无孔或凝胶状物质形成的植入物，包括膜例如硅橡胶膜(sialastic membrane)或纤维)等。在另一个实施方案中，治疗有效量的药物组合物以囊泡例如脂质体递送(参见例如Langer, *Science* 249:1527-33, 1990和Treat等, 载于*Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer,* Lopez Berestein和Fidler (编辑), Liss, N.Y.,第35365页, 1989)。

[0111] 在又一个实施方案中，治疗有效量的药物组合物可以控释系统递送。在一个实例中，可使用泵(参见例如Langer, *Science* 249:1527-33, 1990;Sefton, *Crit. Rev. Biotned. Eng.* 14:201-40, 1987;Buchwald等, *Surgery* 88:507-16, 1980;Saudek等, *N. Engl. J. Med.* 321:574-79, 1989)。在另一个实施中，可使用聚合物材料(参见例如Levy等, *Science* 228:190-92, 1985;During等, *Ann. Neurol.* 25:351-56, 1989;Howard等, *J. Neurosurg.* 71:105-12, 1989)。还可使用其它控释系统，例如Langer(*Science* 249:1527-33,1990)论述的那些。

[0112] 用于胃肠外、皮内或皮下应用的溶液剂或混悬剂可包括下列组分：无菌稀释剂例如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗细菌剂例如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂例如乙二胺四乙酸；缓冲剂例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和张力调节剂例如氯化钠或葡萄糖。pH可用酸或碱(例如盐酸或氢氧化钠)调节。可将胃肠外制剂装入由玻璃或塑料制造的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0113] 适于注射用的药物组合物包括无菌水性溶液剂(其为水溶性的)或分散剂和临用时制备无菌可注射溶液剂或分散剂的无菌粉剂。对于静脉内给药，合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL9 (BASF;Parsippany,NJ)或磷酸缓冲盐水(PBS)。在所有情况下，组合物必须是无菌的，并且应具有存在易于注射的流动程度。在制造和存贮条件下必须是稳定的，并且必须防止微生物(例如细菌和真菌)的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物的溶剂或分散介质。可

通过例如使用包衣材料(例如卵磷脂)、在分散剂的情况下保持所需的粒径和通过使用表面活性剂,保持适当的流动性。可通过各种抗细菌剂或抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,实现防止微生物的作用。在许多情况下,在组合物中包括例如糖、多元醇例如甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠等等渗剂将是优选的。可通过在组合物中包括延迟吸收的作用剂(例如单硬脂酸铝和明胶)实现注射用组合物的持久吸收。

[0114] 可如下制备无菌可注射溶液剂:在合适的溶剂中掺入所需量的活性化合物与上述成分之一或上述成分的组合(需要时),接着过滤除菌。一般而言,通过将活性化合物掺入含有基础分散介质和所需的上述其它成分的无菌载体中,来制备分散剂。在用于制备无菌可注射溶液剂的无菌粉剂的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,这产生来自其前述除菌过滤溶液的活性成分加任何所需成分的粉剂。

[0115] 对于通过吸入给药,化合物以喷雾剂形式从压力容器或含有合适抛射剂(例如气体,例如二氧化碳)的分配器或喷雾器递送。

[0116] 全身给药还可通过跨粘膜或经皮方式。对于跨粘膜或经皮给药,在制剂中使用适于待渗入屏障的渗透剂。这类渗透剂是本领域普遍已知的,包括例如去垢剂、胆汁盐和梭链孢酸衍生物用于跨粘膜给药。跨粘膜给药可通过使用鼻腔喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮给药,按本领域普遍已知的将活性化合物配制成软膏剂、油膏剂、凝胶剂或乳膏剂。还可将化合物配制成用于直肠递送的栓剂(例如与常规栓剂基料例如可可脂和其它甘油酯)或滞留灌肠剂的形式。

[0117] 在一个实施方案中,将活性化合物与保护化合物免于从机体快速清除的载体一起制备,例如控释制剂,包括植入和微囊化递送系统。可以使用生物可降解的、生物相容性聚合物,例如乙烯乙酸乙酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这类制剂的方法对本领域技术人员是显而易见的。原料还可市购获自Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc。脂质体悬液(包括靶向感染细胞的含抗病毒抗原的单克隆抗体的脂质体)还可用作药学上可接受的载体。这些可按照本领域技术人员已知方法(例如描述于美国专利号4,522,811的方法)制备。

[0118] 以易于给药和剂量一致性的剂量单位形式配制口服或胃肠外组合物是特别有利的。本文所用的剂量单位形式是指物理分散单位适于作为用于待治疗的受试者的单位剂量,其中各单位含有经计算产生所需治疗作用的预定量的活性化合物以及所需的药用载体。本发明的剂量单位形式的规格受制于并直接取决于活性化合物的独特性质和待达到的特定治疗作用和混合用于治疗个体的这类功能性化合物领域中的固有限制。

[0119] 可将药物组合物以及给药说明书一起装入容器、药包或分配器中。

[0120] *iv. 药盒*

如本文所用,“药盒”包含IL-2/IL-2Rα融合蛋白用于调节如本文其它部分描述的免疫应答。本文所用术语“药盒”和“系统”意指至少一种或多种IL-2/IL-2Rα融合蛋白,在具体的实施方案中,其与成分或组分的一个或多个其它类型(例如其它类型的生化试剂、容器、包装,例如用于商业销售的包装材料、使用说明书等)组合。

[0121] *V. 序列同一性*

如上所述,提供IL-2/IL-2Rα融合蛋白的活性变体和片段或编码所述融合蛋白的多核苷酸,包括IL-2/IL-2Rα融合蛋白的不同组分。这类组分包括IL-2、IL-2Rα的胞外结构

域、接头序列或Kozak序列。本文其它部分更详细地论述了由融合蛋白的活性变体或片段或融合蛋白的指定组分保留的活性。

[0122] 这类变体可与指定的参比多肽或多核苷酸具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。片段可包含指定的参比核苷酸序列的至少10、20、30、50、75、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000个连续核苷酸或直到指定核苷酸参比序列的全长;或片段可包含至少10、20、30、40、50、60、70、75、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200个连续氨基酸或直到指定的参比多肽序列的全长。

[0123] 如本文所用,“序列同一性”或“同一性”在2个多核苷酸或多肽序列的情况下涉及在规定比较窗内针对最大一致性比对时是相同的2个序列中的残基。当提及蛋白质使用序列同一性的百分比时,要认识到不相同的残基位置常常因保守氨基酸取代而不同,其中氨基酸残基用具有类似化学性质(例如电荷或疏水性)的其它氨基酸残基取代,因此不改变分子的功能性质。当序列在保守取代方面不同时,百分比序列同一性可向上调整以纠正取代的保守性质。因这类保守取代而不同的序列被称为具有“序列相似性”或“相似性”。进行这种调整的方法为本领域技术人员所熟知。通常这包括将保守取代评定为部分而非完全错配,从而提高百分比序列同一性。因此,例如,当规定相同的氨基酸为1分,规定非保守取代为零分时,规定保守取代的分值介于零和1之间。计算保守取代的得分,例如按程序PC/GENE(Intelligenetics,Mountain View,California)所执行的。

[0124] 如本文所用,“序列同一性的百分比”意指通过对比较窗内2个最佳比对序列进行比较确定的值,其中对于2个序列的最佳比对,在与参比序列(其不含添加或缺失)相比时比较窗中多核苷酸序列的部分可包含添加或缺失(即空位)。如下计算百分比:测定在2个序列中出现相同核酸碱基或氨基酸残基的位置的数目,将匹配的位置数除以比较窗中的位置的总数,将结果乘以100,得到序列同一性的百分比。

[0125] 除非另有说明,否则本文提供的序列同一性/相似性值是指使用以下参数应用GAP 10版得到的值:核苷酸序列的%同一性和%相似性使用50的GAP权重为和3的长度权重及nwsgapdna.cmp评分矩阵;氨基酸序列的%同一性和%相似性使用8的GAP权重和2的长度权重及BLOSUM62评分矩阵;或其任何等同程序。所谓“等同程序”意指对于所讨论的任2个序列,当与通过GAP 10版产生的比对相比时,产生具有相同的核苷酸或氨基酸残基匹配和相同的百分比序列同一性的比对的任何序列比较程序。

[0126] 如本文所用,单数术语“a”、“an”和“the”包括复数指称,除非文中另有明确说明。同样,用词“或”旨在包括“和”,除非文中另有明确说明。要进一步了解,对于核酸或多肽指定的所有碱基大小或氨基酸大小和所有的分子量或分子量值是近似的,为描述而提供。

[0127] 通过下面的非限制性实施例进一步说明本公开内容的主题。

[0128] 实验部分

IL-2是在试图增强癌症和HIV/AID患者的免疫应答中使用的生物制剂。最近,使用较低得多的剂量的IL-2选择性地增强耐受性以抑制与自身组织的自身免疫式攻击相关的不需要的免疫应答。重要的是,这些低剂量的IL-2不显示提高或重激活自体反应性T细胞的迹象。然而,IL-2作为治疗剂具有重大缺点,包括这限制了其功效的体内极短的半寿期和高剂量下的毒性。为此原因,生产了新的IL-2生物制剂,其目的在于1)在基于低剂量IL-2的疗法中增强调节性T细胞(Treg)和免疫耐受,和2)在以较高剂量增强免疫应答和记忆的辅助

疗法中，改进其药代动力学和效用反应的耐久性。为了实现这些目标，开发了IL-2/IL-2Rα融合蛋白，其中这些融合物经设计以通过体内增加携带IL-2R的淋巴细胞的持久性IL-2刺激，来提高IL-2可用性。这些融合物由如下的工程改造的蛋白质组成(图1)：1)含有用于有效翻译的优化Kozak序列的IL-2的前导序列；2) IL-2的全长序列；3)可变长度的甘氨酸或甘氨酸/丝氨酸接头序列；4) IL-2Rα的表达胞外结构域的编码序列；5) 2个氨基酸甘氨酸间隔基；6) 6个氨基酸聚组氨酸区用于纯化；和7) 2个终止密码子。针对IL-2/(GlySer)/IL-2Rα融合蛋白的这些小鼠和人cDNA的预测蛋白质序列分别见图2A和图2B。将这些cDNA克隆至pClneo表达载体中，并用于在COST细胞中表达这些融合蛋白。培养上清液的分析表明每个小鼠融合蛋白显示体外IL-2生物活性，其最佳活性与IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα融合蛋白有关(图3A)。因此，在该生物测定法包括抗IL-2完全抑制增殖(图3B)。在CHO细胞表达并通过将融合蛋白的6x His标签与固定化镍结合的亲和层析法纯化后，制备较大量的IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα和IL-2/$(Gly_4Ser)_4$/IL-2Rα。小鼠IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα融合蛋白显示比IL-2/$(Gly_4Ser)_4$/IL-2Rα大的IL-2生物活性(图4A)，尽管两种融合蛋白同样抑制两种抗IL2Rα抗体(PC61和7D4) (图4B)与表达IL-2Rα的细胞结合，证实了较大的IL-2活性与前一融合蛋白有关。PC61和7D4结合的抑制还表明，融合蛋白的IL-2Rα部分保持充分的三级结构以结合这些抗体。然而，这些融合蛋白不抑制针对IL-2Rα的IL-2结合部位的单克隆抗体(3C7)与表达IL-2Rα的细胞结合。该结果意味着IL-2/IL-2Rα融合蛋白内的IL-2在空间上接近IL-2Rα的结合部位(图5)。这些融合蛋白的蛋白质印迹分析显示IL-2/IL-2Rα为55-65 kDa，在非还原条件下具有略为较快的迁移率，并且大于针对可溶性IL-2Rα观察到的约15 kDa (图6A)。相应地，通过SDS-PAGE对纯化的小鼠IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα的直接分析与异源55-65 kDa单体蛋白质一致(图6B)，这是IL-2 (15 kDa)和IL-2Rα (40-50kDa)融合分子的预期大小(图6)，其中IL-2Rα显示因大量可变的糖基化所致的大小不均一性(Malek和Korty, *I Immunol.* 136:4092-4098, 1986)。IL-2依赖性信号转导的直接后果是STATS的酪氨酸磷酸化(pSTATS)。小鼠用小鼠IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα治疗导致在治疗后30分钟Treg中pSTATS的广泛和选择性激活(图7)。剂量反应研究显示小鼠IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα体内影响Treg的许多关键活性(图8)。这些对Treg的作用包括：$CD4^+$ T细胞区室中Treg的呈现(图8A)和数目(未显示)增加；IL-2依赖性CD25增量调节(图8B)；通过增殖标志物Ki67表达评价的增殖增加(图8C)；和IL-2依赖性终末分化的$Klrg1^+$ Treg亚群的部分增加(图8D)。对于非肥胖型糖尿病(NOD)小鼠的脾和发炎的胰中的Treg，这些作用不是最突出的。如在标准CTLL IL-2生物测定法中测量的，与IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα有关的1000单位的IL-2活性显示对Treg的较低但易测量的作用(图8)。将用IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα (2000单位的IL-2活性)治疗的C57/BL6小鼠与接受重组IL-2 (25,000单位)或IL-2/抗IL-2 (IL2/IC)的激动剂复合物(10,000单位的IL-2活性)的小鼠进行比较(图9)。在诱导Treg持久性增加和相关性质时，IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα比重组IL-2有效得多，比IL2/IC略有效(图9)。分别与IL2/IC和重组IL-2相比，致耐受性Treg的这些提高以1/5-和1/12.5的较低IL-2R活性水平发生。当考虑直接离体的Treg中pSTAT5的IL-2依赖性激活时(图9)，这些数据表明IL-2/IL-2Rα的生物半寿期约为72小时。前驱糖尿病NOD小鼠经历用少量IL-2/IL-2Rα的短期治疗(图10)。在用800 U的IL-2活性治疗的小鼠中观察到糖尿病发病的延迟与IL-2/IL-2Rα有关。至于免疫，应用单一高剂量的IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα (12,000 U的IL-2活性)也显著加强$CD8^+$ T

细胞应答，尤其长寿的记忆细胞(图11)。在免疫后早期(第28天)，$CD44^{hi}CD62L^{lo}$ $CD127^{hi}$效应记忆(EM)细胞在记忆库中占优势；然而，随时间增加，$CD44^{hi}CD62L^{hi}$ $CD127^{hi}$中央记忆(CM)细胞增加，且CM细胞在免疫后202天在记忆库中占优势(图12)。因此，IL-2/$(Gly_3Ser)_3$/IL-2Rα以与重组IL-2类似的方式起作用以通过提高T效应/记忆应答增强致耐受性和免疫抑制性Treg和免疫力，但它显示如下发动这类应答改进药代动力学：1)以较低有效水平的IL-2活性；2)具有更持久的生物应答；和3)与T效应/记忆细胞低相比在较剂量下保持具有Treg应答的等级。这些研究结果支持以下构思：IL-2/IL-2Rα融合蛋白代表了当以合适剂量和方案给予时递送IL-2活性以选择性地增强免疫耐受或免疫记忆的改进的和新的药物类别。

[0129] 还产生了包含人IL-2和人IL-2Rα的IL-2/IL-2Rα融合蛋白(图1，图2B)。使这些cDNA在CHO细胞中表达，分泌的融合蛋白根据6x-His标签用镍亲和层析法纯化。融合蛋白在甘氨酸/丝氨酸接头长度方面以与用于小鼠IL-2/IL-2Rα的类似方式变化。采用小鼠CTLL测定法，所有4种所得的人IL-2/IL-2Rα融合蛋白显示IL-2生物活性(图13，上图)。蛋白质印迹分析证实，人IL-2/IL-2Rα也在55-60 kDa之间显示异质带(图13，下图)，与对与IL-2Rα连接的IL-2预期的高糖基化分子一致。具有$(G_3S)_3$和尤其$(G_4S)_4$接头的IL-2/IL-2Rα融合蛋白可具有较大的活性，因为尽管等量的IL-2活性加载在各泳道仍观察到较小的融合蛋白(图13，下图)。融合蛋白抑制抗IL-2Rα单克隆抗体M-A257和BC96与携带人IL-2Rα的细胞结合的能力表明，融合蛋白的IL-2Rα保留充分的三级结构以结合这些抗体(图14)。然而，这些融合蛋白只是部分抑制针对IL-2Rα的IL-2结合部位的单克隆抗体(BC96)的结合，意味着IL-2/IL-2Rα融合蛋白内的IL-2在空间上接近IL-2Rα的结合部位。此外，我们估计，对于1单位/ml的IL-2生物活性，含有$(G_3S)_3$接头的小鼠和人IL-2/IL-2Rα融合蛋白的比活分别为80和2000 pM。这些值比重组IL-2的活性(其在1单位/ml下为10 pM)高得多。人和小鼠IL-2/IL-2Rα之间不同的活性至少部分说明，与小鼠融合蛋白或小鼠和人重组IL-2 (未显示)相比，在生物测定法中人融合蛋白支持小鼠CTLL细胞增殖相对无效果。这些相对低的比活和抗体阻断结果(图5和图12)提出在限制融合蛋白中IL-2的量以刺激携带IL-2R的细胞的融合蛋白的情况下在IL-2和IL-2Rα之间存在特定的分子内相互作用的可能性。为了直接验证这个构想，使人IL-2Rα的IL-2结合部位的2个精氨酸残基(参见Robb等，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:5654-5658, 1988)突变成苏氨酸和丝氨酸。我们检出与这些突变型IL-2R融合蛋白有关的大得多的生物活性(图15)；对于1单位/ml的IL-2活性，估计突变的IL-2/IL-2Rα融合蛋白的比活约为5 pM，该值极类似于重组IL-2。因此，这些数据表示，人IL-2/IL-2Rα是有生物活性的，说明这些融合蛋白中IL-2活性延长的一种具体的作用机制是通过IL-2部分与融合蛋白的IL-2Rα的IL-2结合区和与表达IL-2R的细胞之间的竞争性相互作用。

[0130] 表1. 序列一览

SEQ ID NO	AA/NT	来源	说明	
1	AA	人	IL-2—未加工的	GenBank Acc. No. AAB46883 IL-2 myrmqllsci alslalvtns aptssstkkt qlqlehllld lqmilnginn yknpkitrmltfkfympkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisnin vivlelkgsettfmceyade tativeflnr witfcqsiis tlt
2	AA	人	IL-2—成熟形式	GenBank AAB46883，其前 20 个 aa 被除去 aptssstkkt qlqlehllld lqmilnginn yknpkitkitrmltfkfympkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisnin vivlelkgse ttfmceyade tativeflnr witfcqsiis tlt
3	AA	小鼠	IL-2 未加工的	Acc No. P04351 MYSMQLASCV TLTLVLLVNS APTSSSTSSS TAEAQQQQQQ QQQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNLKL PRMLTFKFYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVVK LKGSDNTFEC QFDDESATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
4	AA	小鼠	IL-2 成熟形式	Acc No. P04351 的成熟形式 MYSMQLASCV TLTLVLLVNS APTSSSTSSS TAEAQQQQQQ QQQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNLKL PRMLTFKFYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVVK LKGSDNTFEC QFDDESATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
5	AA	人	IL-2Rα 未加工形式	Genebank Acc No. NP_000408.1 mdsyllmwgl ltfimvpgcq aelcdddppe iphatfkama ykegtmlnce ckrgfrriksgslymlctgn sshsswdnqc qctssatrnt tkqvtpqpee qkerkttemq spmqpvdqaslpghcreppp weneateriy hfvvgqmvyy qcvqgyralh rgpaesvckm thgktrwtqpqlictgemet sqfpgeekpq aspegrpese tsclvtttdf qiqtemaatm etsiftteyqvavagcvfll isvlllsglt wqrrqrksrr ti
6	AA	人	IL-2Rα 成熟形式	从 NP_000408.1 除去前 1-21 个 AA elcdddppe iphatfkama ykegtmlnce ckrgfrriksgslymlctgn sshsswdnqc qctssatrnt tkqvtpqpee qkerkttemq spmqpvdqas lpghcreppp weneateriy hfvvgqmvyy qcvqgyralh rgpaesvckm thgktrwtqpqlictgemet sqfpgeekpq aspegrpese tsclvtttdf qiqtemaatm etsiftteyqvavagcvfll isvlllsglt wqrrqrksrr ti
7	AA	人	IL-2Rα 胞外域的成熟形式	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGN SSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVD QASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPA ESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETS CLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
8	AA	小鼠	IL-2Rα 未加工形式	Acc No. NP_032393.3 meprllmlgf lsltivpscr aelclydppe vpnatfkals ykngtilnce ckrgfrrlkelvymrclgns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeqq tttdmqkptq smhqenltghcrepppwkhe dskriyhfve gqsvhyecip gykalqrgpa isickmkcgk tgwtqpqltcvderehhrfl aseesqgsrn sspesetscp itttdfpqpt ettamtetfv ltmeykvavasclfllisilllsgltwqhr wrksrrti

9	AA	小鼠	IL-2Rα 成熟形式	从 Acc No. NP_032393.3 中除去 aa 1-21 elclydppe vpnatfkals ykngtilnce ckrgfrrlke lvymrclgns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeqq tttdmqkptq smhqenltgh crepppwkhe dskriyhfve gqsvhyecip gykalqrgpa isickmkcgk tgwtqpqltc vderehhrfl aseesqgsrn sspesetscp itttdfpqpt ettamtetfv ltmeykvava sclfllisil llsgltwqhr wrksrrti
10	AA	小鼠	IL-2Rα 胞外域的成熟形式	elclydppe vpnatfkals ykngtilnce ckrgfrrlke lvymrclgns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeqq tttdmqkptq smhqenltgh crepppwkhe dskriyhfve gqsvhyecip gykalqrgpa isickmkcgk tgwtqpqltc vderehhrfl aseesqgsrn sspesetscp itttdfpqpt ettamtetfv ltmeyk
11	AA		(Gly3Ser)4 接头	GGGSGGGSGGGSGGGS
12	AA		(Gly3Ser)2 接头	GGGSGGGS
13	AA		(G1y3Ser)3 接头	GGGSGGGSGGGS
14	AA		(Gly3Ser)5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGS
15	AA		Gly3 接头	GGG
16	AA	小鼠	成熟形式的 IL-2 (Gly4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNC ECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQK EQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSV HYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASE ESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
17	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2(Gly4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCLYDP PEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQC TSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCRE PPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREH HRFLASE ESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTET TAMTETFVLTMEYK
18	AA	小鼠	成熟形式的 IL-2 (G1y4Ser)5-IL-2 Rα 的胞外域	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKN GTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLE HQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHF VEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREH HRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK

19	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2 (Gly4Ser)5-IL-2Rα 的胞外域	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE LCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWS SNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLE HQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPWICHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKC GKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQ PTETTAMTETFVLTMEYK
20	AA	小鼠	成熟形式的 IL-2 (Gly3Scr)4-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVIVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRG FRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTT TDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIP GYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSR NSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
21	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2 (Gly3Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVP NATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNS HDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQP QLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTE TFVLTMEYK
22	AA	人	成熟形式 IL-2 (G1y4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGP AESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESET SCLVTITDFQ1QTEMAATMETSIFTTEYQ
23	AA	人	未加工形式 IL-2 (G1y4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTML NCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVT PQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV VGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEME TSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY Q
24	AA	人	成熟形式 IL-2 (G1y3Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSELCD DDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHS SWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQAS LPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVC KMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTT TDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ

25	AA	人	未加工形式 IL-2 (G1y3Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEE QKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQ MVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQF PGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
26	AA	人	成熟形式 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSELCDDDPP EIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD NQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGH CREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMT HGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVITTDF QIQTEMAATMETSIFTTEYQ
27	AA	人	未加工形式的 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRR I KSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKT TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQC VQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKP QASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
28	NT	人	IL-2 前导序列优化的 Kozak 序列	gccaccATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTG CACTTGTCACAAACAGT
29	NT	小鼠	未加工的形式的 IL-2 (G1y4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTCACATTGACACTTGTGCTC CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGG AG CAGCTGTTGATGGACCTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAAGC TTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTTCATCAGCAATATCAGAGTAACT GTTGTAAAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTTCTGAGGAGATGGATAGCCT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggtggatctggtgg aggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatctGAACTGTGTCTGTATG ACCCACCCGAGGTCCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCCTACAAGA ACGGCACCATCCTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAAGACTA AAGGAATTGGTCTATATGCGTTGCTTAGGAAACTCCTGGAGCAGCAA CTGCCAGTGCACCAGCAACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTA CAGCTCAACTTGAACACCAGAAAGAGCAACAAACCACAACAGACATG CAGAAG CCAACACAGTCTATGCACCAAG AG AACCTTACAG GTCACTG CAG GGAGCCACCTCCTTGGAAACATGAAGATTCCAAGAGAATCTATC ATTTCGTGGAAGGACAGAGTGTTCACTACGAGTGTATTCCGGGATAC AAGGCTCACAGAGAGGTCCTGCTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTG TGGGAAAACGGGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACATGTGTAGATGAA AGAGAACACCACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCA GAAATTCTTCTCCCGAGAGTGAGACTTCCTGCCCCATAACCACCACAG ACTTCCCACAACCCACAGAAACAACTGCAATGACGGAGACATTTGTG CTCACAATGGAGTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA

30	NT	小鼠	未加工形式的 IL-2 (G1y3Ser)4-IL-2Rα 的胞外域	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTCACATTGACACTTGTGCTC CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGG AGCAGCTGTTGATGGACCTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAAGC TTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTTCATCAGCAATATCAGAGTAACT GTTGTAAAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTTCTGAGGAGATGGATAGCCT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggttctggtggaggt tcaggtggaggttcgggtggaggttctGAACTGTGTCTGTATGACCCACCCGAG GTCCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCCTACAAGAACGGCACCATC CTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAAGACTAAAGGAATTGGT CTATATGCGTTGCTTAGGAAACTCCTGGAGCAGCAACTGCCAGTGCA CCAGCAACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTACAGCTCAACTT GAACACCAGAAAGAGCAACAAACCACAACAGACATGCAGAAGCCAA CACAGTCTATGCACCAAGAGAACCTTACAGGTCACTGCAGGGAGCCA CCTCCTTGGAAACATGAAGATTCCAAGAGAATCTATCATTTCGTGGAA GGACAGAGTGTTCACTACGAGTGTATTCCGGGATACAAGGCTCTACA GAGAGGTCCTGCTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTGTGGGAAAACG GGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACATGTGTAGATGAAAGAGAACACC ACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCAGAAATTCTTCT CCCGAGAGTGAGACTTCCTGCCCCATAACCACCACAGACTTCCCACAA CCCACAGAAACAACTGCAATGACGGAGACATTTGTGCTCACAATGGA GTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
31	NT	小鼠	未加工形式的 IL-2 (G1y4Ser)5-IL-2Rα 的胞外域	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTCACATTGACACTTGTGCTC CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGG AGCAGCTGTTGATGGACCTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAAGC TTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTTCATCAGCAATATCAGAGTAACT GTTGTAAAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTTCTGAGGAGATGGATAGCCT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggtggatcaggtgg aggtggatctggtggaggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatctGAAC TGTGTCTGTATGACCCACCCGAGGTCCCCAATGCCACATTCAAAGCCC TCTCCTACAAGAACGGCACCATCCTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGT TTCCGAAGACTAAAGGAATTGGTCTATATGCGTTGCTTAGGAAACTC CTGGAGCAGCAACTGCCAGTGCACCAGCAACTCCCATGACAAATCGA GAAAGCAAGTTACAGCTCAACTTG AACACCAGAAAGAGCAACAAACC
				ACAACAGACATGCAGAAGCCAACACAGTCTATGCACCAAGAGAACCT TACAGGTCACTGCAGGGAGCCACCTCCTTGGAAACATGAAGATTCCA AGAGAATCTATCATTTCGTGGAAGGACAGAGTGTTCACTACGAGTGT ATTCCGGGATACAAGGCTCTACAGAGAGGTCCTGCTATTAGCATCTG CAAGATGAAGTGTGGGAAAACGGGGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACA TGTGTAGATGAAAGAGAACACCACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATC TCAAGGAAGCAGAAATTCTTCTCCCGAGAGTGAGACTTCCTGCCCCA TAACCACCACAGACTTCCCACAACCCACAGAAACAACTGCAATGACG GAGACATTTGTGCTCACAATGGAGTATAAGGGTGGACATCACCATCA CCATCACTAATAA

32	NT	人	未加工形式IL-2 (G1y4Ser)4-IL-2Rα的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggtggatctggtgga ggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatct GAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTCAA AGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAGAG AGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTAC AGGAAACTCTAGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAA GCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTGAA GAACAGAAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCAGC CAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCA TGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCGTGGTGGGGC AGATGGTTTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGA GGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGT GGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTCA GTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCCT GAGAGTGAGACTTCCTGCCTCGTCACAACAACAGATTTTCAAATACA GACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGT ACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
33	NT	人	未加工形式IL-2 (G1y3 Ser)4-IL-2Rα的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAG AACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaggtggaggttcgggtggaggttctGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGA GATCCCACACGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCA TGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGG GTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAAACTCTAGCCACTCGTCCTGGGA CAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAAC AAGTGACACCTCAACCTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAAACCACAGA AATGCAAAGTCCAATGCAGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTC ACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAAT TTATCATTTCGTGGTGGGGCAGATGGTTTATTATCAGTGCGTCCAGG GATACAGGGCTCTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATG ACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAG GTGAAATGGAGACCAGTCAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGC AAGCCCCGAAGGCCGTCCTGAGAGTGAGACTTCCTGCCTCGTCACAA CAACAGATTTTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACG TCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCAC TAATAA

34	NT	人	未加工形式的 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaggtggaggttcgGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACA CGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACT GTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTAT ATGCTCTGTACAGGAAACTCTAGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATG TCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACAC CTCAACCTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAG TCCAATGCAGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGG AACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTC GTGGTGGGGCAGATGGTTTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGG CTCTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGG AAGACAAGGTGGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGG AGACCAGTCAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGA AGGCCGTCCTGAGAGTGAGACTTCCTGCCTCGTCACAACAACAGATT TTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTT ACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
35	NT		Kozak 共有序列	(gcc)gccRccAUGG
36	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域	MYSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSR KQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISIC27KMKCGKTGWTQPQLTC VDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVL TMEYK
37	AA	小鼠	成熟形式的 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSR KQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCV DEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLT MEYK
38	AA	人	未加工形式的 IL-2 (G1y4Ser)5-IL-2Rα 的胞外域	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYK EGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNT TKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE RIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALH RGPAESVCKMTH GKTRWTQPQLIC TGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETS IFTTEYQ

39	AA	人	成熟形式的人 IL-2 (G1y4Ser)5-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLY MLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQS PMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYR ALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEG RPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
40	AA		接头序列 (G1y4Ser)4	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
41	AA		接头序列 (G1y4Ser)5	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS
42	NT	小鼠	未加工形式 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTCACATTGACACTTGTGCTC CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCACAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGG AGCAGCTGTTGATGGACCTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAAGC TTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTTCATCAGCAATATCAGAGTAACT GTTGTAAAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTTCTGAGGAGATGGATAGCCT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAGGTGGAGGTTCTGGT GGAGGTTCAGGTGGAGGTTCGGAACTGTGTCTGTATGACCCACCCG A GGTCCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCCTACAAGAACGGCACCAT CCTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAAGACTAAAGGAATTGG TCTATATGCGTTGCTTAGGAAACTCCTGGAGCAGCAACTGCCAGTGC ACCAGCAACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTACAGCTCAACT TGAACACCAGAAAGAGCAACAAACCACAACAGACATGCAGAAGCCA ACACAGTCTATGCACCAAGAGAACCTTACAGGTCACTGCAGGGAGCC ACCTCCTTGGAAACATGAAGATTCCAAGAGAATCTATCATTTCGTGGA AGGACAGAGTGTTCACTACGAGTGTATTCCGGGATACAAGGCTCTAC AGAGAGGTCCTGCTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTGTGGGAAAAC GGGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACATGTGTAGATGAAAGAGAACAC CACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCAGAAATTCTTC TCCCGAGAGTGAGACTTCCTGCCCCATAACCACCACAGACTTCCCACA ACCCACAGAAACAACTGCAATGACGGAGACATTTGTGCTCACAATGG AGTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
43	AA	人	成熟形式 IL-2 (G1y3Ser)2-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSELCDDDPPEIPHA TFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRR IKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQC TSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPP WENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTR WTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTE MAATMETSIFTTEYQ
44	AA	人	未加工形式 IL-2 (Gly3Ser)2-IL-2Rα 的胞外域	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPE EQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQG YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASP EGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ

45	AA	人	成熟形式 IL-2 (Gly3)-IL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGELCDDDPPEIPHATFKA MAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSA TRNTTKQVTPCIPE-EQKERKTTEMQISPMQPVDQASLPGHCREPPPWEN EATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQP QLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAAT METSIFTTEYQ
46	AA	人	未加工形式 IL-2 (G1y3)-IL-2Rα 的胞外域	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLC TGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQ PVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHR GPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPES ETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
47	NT	人	未加工形式 IL-2 (G1y3Ser)2-IL-2Rα 的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTC AAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCA AGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGT ACAGGAAACTCTAGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATGTCAATGCAC AAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTG AAGAACAGAAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCA GCCAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCAC CATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCGTGGTGGG GCAGATGGTTTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACA GAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAG GTGGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTC AGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCC TGAGAGTGAGACTTCCTGCCTCGTCACAACAACAGATTTTCAAATACA GACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGT ACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA

48	NT	人	未加工形式IL-2(G1y3)-IL-2Rα的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggtGAGCTCTGT GACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTCAAAGCCATGGC CTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCC GCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAAACTCT AGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTGCCAC TCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTGAAGAACAGAAA GAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCAGCCAGTGGACC AAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAAAAT GAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCGTGGTGGGGCAGATGGTTTA TTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCCTGCTG AGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCAGCC CCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTCAGTTTCCAGGTG AAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCCTGAGAGTGAGAC TTCCTGCCTCGTCACAACAACAGATTTTCAAATACAGACAGAAATGGC TGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGGAC ATCACCATCACCATCACTAATAA
49	NT	人	未加工形式IL-2(G1y4Ser)5-IL-2Rα的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggtggatcaggtgga ggiggatctggtggaggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatctGAGCT
				CTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTCAAAGCCA TGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGG TTTCCGCAGAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAA ACTCTAGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTG CCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTGAAGAACAG AAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCAGCCAGTGG ACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAA AATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCGTGGTGGGGCAGATGGT TTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCCTG CTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCA GCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTCAGTTTCCAG GTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCCTGAGAGTGA GACTTCCTGCCTCGTCACAACAACAGATTTTCAAATACAGACAGAAAT GGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTG GACATCACCATCACCATCACTAATAA
50	AA		(G1y4Ser)3接头	GGGGSGGGGSGGGGS
51	AA		(G1y4Ser)2接头	GGGGSGGGGS
52	AA		(G1y4Ser)1接头	GGGGS

53	NT		Kozak 序列	gccaccATGG
54	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2 (G1y4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCLYDP PEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQC TSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCRE PPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTET TAMTETFVLTMEYKGGHHHHHH
55	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2 (G1y4Ser)5-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLICGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE LCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWS SNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKC GKTGWTQPQLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQ PTETTAMTETFVLTMEYKGGHHHHHH
56	AA	小鼠	未加工形式的 IL-2 (Gly3Ser)4-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVP NATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNS HDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQP QLTCVDEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTE TFVLTMEYKGGHHHHHH
57	AA	小鼠	成熟形式的 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSR KQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCV DEREHHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLT MEYKGGHHHHHH
58	AA	人	未加工形式 IL-2 (G1y3Ser)2-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQG YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASP EGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH

59	AA	人	未加工形式的 IL-2 (G1y3Ser)3-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRR IKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKT TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQC VQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKP QASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH
60	AA	人	未加工形式 IL-2 (Gly3Ser)4-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEE QKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQ MVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQF PGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGH HHHHH
61	AA	人	未加工形式 IL-2 (G1y4Ser)4-IL-2Rα 的胞外域+甘氨酸间隔基和聚组氨酸区	MDRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTML NCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVT PQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV VGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEME TSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEY QGGHHHHHH
62	AA	人	成熟形式 IL-2 (G1y3Ser)3-mutIL-2Rα 的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSELCDDDPP EIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFTSIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDN QCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHC REPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTH GKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQI QTEMAATMETSIFTTEYQ

63	NT	人	未加工形式IL-2 (G1y3Ser)3-mutIL-2Rα的胞外域Mut	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaggtggaggttcgGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACA CGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACT GTGAATGCAAGAGAGGTTTCACCTCAATAAAAAGCGGGTCACTCTAT ATGCTCTGTACAGGAAACTCTAGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATG TCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACAC CTCAACCTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAG TCCAATGCAGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGG AACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTC GTGGTGGGGCAGATGGTTTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGG CTCTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACG GG AAGACAAGGTGGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGG AGACCAGTCAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGA AGGCCGTCCTGAGAGTGAGACTTCCTGCCTCGTCACAACAACAGATT TTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTT ACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
64	AA	人	成熟形式IL-2 (G1y4Ser)4-mutIL-2Rα的胞外域	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTF MCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFTSIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKE RKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGP AESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESET SCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQ
65	NT	人	未加工形式IL-2 (G1y4Ser)4-mutIL-2Rα的胞外域	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggtggatctggtgga ggtggatcaggtgga ggtggatccggtggaggtggatct GAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTCAA AGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACTGTGAATGCAAG AGAGGTTTCACCTCAATAAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACA GGAAACTCTAGCCACTCGTCCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAG CTCTGCCACTCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTGAAG AACAGAAAGAAAGGAAAACCACAGAAATGCAAAGTCCAATGCAGCC AGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCAT GGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCGTGGTGGGGCA GATGGTTTATTATCAGTGCGTCCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAG GTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTG GACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCAGTCAGT TTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCCTGA GAGTGAGACTTCCTGCCTCGTCACAACAACAG ATTTTCAAATACAGAC AGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACC AGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA

说明书中提及的所有出版物和专利申请表明了本发明所属领域技术人员的水平。所有出版物和专利申请均通过引用结合到本文中,其程度就像每个单独的出版物或专利申请具体而单独地指明通过引用而结合一样。

[0131] 虽然为了清楚理解的目的，前面的发明已通过说明和举例一定程度上详述地进行了描述，但显而易见的是，某些变化和修改可在随附权利要求书的范围内实践。

<110> 迈阿密大学
<120> 白介素-2/白介素-2受体α融合蛋白和使用方法
<130> 060569-464173
<150> US 62/033,726
<151> 2014-08-06
<160> 65
<170> FastSEQ for Windows Version 4.0
<210> 1
<211> 153
<212> PRT
<213> 人(Homo sapeins)
<400> 1

```
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1               5                  10                  15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
            20                  25                  30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
        35                  40                  45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
    50                  55                  60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65                  70                  75                  80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
                85                  90                  95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
            100                 105                 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
        115                 120                 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
    130                 135                 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145                 150
```

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> 人
<400> 2

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
```

1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 3
<211> 169
<212> PRT
<213> 小家鼠(Mus musculus)
<400> 3

Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
165

<210> 4
<211> 169
<212> PRT
<213> 小家鼠
<400> 4
Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln
165

<210> 5
<211> 272
<212> PRT
<213> 人
<400> 5
Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240
Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255
Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 6
<211> 251
<212> PRT
<213> 人
<400> 6

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45
Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140
Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160
Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175
Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190
Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205
Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly
210 215 220
Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp
225 230 235 240
Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245 250

<210> 7
<211> 219
<212> PRT
<213> 人
<400> 7

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15
Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45
Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140
Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160
Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175
Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190
Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205
Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
210 215

<210> 8
<211> 268
<212> PRT
<213> 小家鼠
<400> 8

Met Glu Pro Arg Leu Leu Met Leu Gly Phe Leu Ser Leu Thr Ile Val
1 5 10 15
Pro Ser Cys Arg Ala Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro
20 25 30
Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn
35 40 45
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met
50 55 60
Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn
65 70 75 80

Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln
85 90 95
Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
100 105 110
His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys
115 120 125
His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val
130 135 140
His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala
145 150 155 160
Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
165 170 175
Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser
180 185 190
Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser
195 200 205
Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala
210 215 220
Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Val Ala Val Ala
225 230 235 240
Ser Cys Leu Phe Leu Leu Ile Ser Ile Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr
245 250 255
Trp Gln His Arg Trp Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265

<210> 9
<211> 247
<212> PRT
<213> 小家鼠
<400> 9

Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15
Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn
35 40 45
Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser
50 55 60
Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr
65 70 75 80

Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu
85 90 95
Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys
100 105 110
Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile
115 120 125
Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys
130 135 140
Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val
145 150 155 160
Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly
165 170 175
Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr
180 185 190
Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe
195 200 205
Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Val Ala Val Ala Ser Cys Leu Phe Leu
210 215 220
Leu Ile Ser Ile Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp Gln His Arg Trp
225 230 235 240
Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245

<210> 10
<211> 215
<212> PRT
<213> 小家鼠
<400> 10

Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15
Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn
35 40 45
Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser
50 55 60
Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr
65 70 75 80
Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu
85 90 95

Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys
100 105 110
Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile
115 120 125
Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys
130 135 140
Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val
145 150 155 160
Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly
165 170 175
Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr
180 185 190
Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe
195 200 205
Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
210 215

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> (Gly3Ser)4接头
<400> 11
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> (Gly3Ser)2接头
<400> 12
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> (Gly3Ser)3接头
<400> 13
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 14
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> (Gly3Ser)5接头
<400> 14
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20
<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> Gly3接头
<400> 15
Gly Gly Gly
1
<210> 16
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式
(Gly4Ser)4-IL-2R的胞外结构域
<400> 16
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu
20 25 30
Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu
35 40 45
Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala

50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu
65 70 75 80

Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys
100 105 110

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
115 120 125

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
130 135 140

Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro
165 170 175

Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly
180 185 190

Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu
195 200 205

Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln
210 215 220

Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln
225 230 235 240

Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro
245 250 255

Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro
260 265 270

Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu
275 280 285

Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln
290 295 300

Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly
305 310 315 320

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg
325 330 335

Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu
340 345 350

Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr
355 360 365

Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
370 375 380

<210> 17

<211> 404

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式
(Gly4Ser)4-IL-2R的胞外结构域

<400> 17

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys
180 185 190
Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser
195 200 205
Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
210 215 220
Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser

225 230 235 240
Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln
245 250 255
Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp
260 265 270
Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His
275 280 285
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr
290 295 300
His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr
305 310 315 320
Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys
325 330 335
Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg
340 345 350
Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn
355 360 365
Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe
370 375 380
Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr
385 390 395 400
Met Glu Tyr Lys

<210> 18
<211> 389
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly4Ser)5-IL-2R的胞外结构域
<400> 18
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu
20 25 30
Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu
35 40 45
Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala
50 55 60
Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu

65 70 75 80
Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
85 90 95
Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys
100 105 110
Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
115 120 125
Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
130 135 140
Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu
165 170 175
Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu
180 185 190
Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe
195 200 205
Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp
210 215 220
Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys
225 230 235 240
Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr
245 250 255
Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly
260 265 270
His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile
275 280 285
Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly
290 295 300
Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys
305 310 315 320
Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu
325 330 335
Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg
340 345 350
Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp
355 360 365
Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu
370 375 380

Thr Met Glu Tyr Lys
385

<210> 19
<211> 409
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)5-IL-2R的胞外结构域
<400> 19

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190
Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr
195 200 205
Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys
210 215 220
Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu

225 230 235 240
Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp
245 250 255
Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln
260 265 270
Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu
275 280 285
Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp
290 295 300
Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu
305 310 315 320
Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile
325 330 335
Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr
340 345 350
Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser
355 360 365
Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile
370 375 380
Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu
385 390 395 400
Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
405

<210> 20
<211> 380
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)4-
IL-2R的胞外结构域
<400> 20
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu
20 25 30
Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu
35 40 45
Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala
50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu
65 70 75 80
Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
85 90 95
Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys
100 105 110
Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
115 120 125
Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
130 135 140
Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro
165 170 175
Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn
180 185 190
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met
195 200 205
Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn
210 215 220
Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln
225 230 235 240
Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
245 250 255
His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys
260 265 270
His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val
275 280 285
His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala
290 295 300
Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
305 310 315 320
Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser
325 330 335
Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser
340 345 350
Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala
355 360 365
Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys

370 375 380

<210> 21

<211> 400

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)4-IL-2R的胞外结构域

<400> 21

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro
180 185 190
Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly
195 200 205
Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu
210 215 220
Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln
225 230 235 240

Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln
245 250 255
Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro
260 265 270
Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro
275 280 285
Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu
290 295 300
Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln
305 310 315 320
Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly
325 330 335
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg
340 345 350
Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu
355 360 365
Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr
370 375 380
Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
385 390 395 400

<210> 22
<211> 372
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly4Ser)4-
IL-2R的胞外结构域
<400> 22

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
145 150 155 160

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
165 170 175

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser
180 185 190

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
195 200 205

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
210 215 220

Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
225 230 235 240

Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
245 250 255

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
260 265 270

His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
275 280 285

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
290 295 300

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
305 310 315 320

Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
325 330 335

Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
340 345 350

Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
355 360 365

Thr Glu Tyr Gln
370

<210> 23

<211> 392

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)4-IL-2R的胞外结构域
<400> 23

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys
165 170 175
Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala
180 185 190
Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
195 200 205
Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
210 215 220
His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
225 230 235 240
Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg
245 250 255
Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser

260 265 270
Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr
275 280 285
Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys
290 295 300
Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys
305 310 315 320
Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys
325 330 335
Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln
340 345 350
Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr
355 360 365
Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr
370 375 380
Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
385 390

<210> 24
<211> 368
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)4-
IL-2R的胞外结构域
<400> 24
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
145 150 155 160
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
165 170 175
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
180 185 190
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
195 200 205
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
210 215 220
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
225 230 235 240
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
245 250 255
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
260 265 270
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
275 280 285
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
290 295 300
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
305 310 315 320
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
325 330 335
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
340 345 350
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
355 360 365

<210> 25
<211> 388
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)4-IL-2R的胞外结构域

<400> 25

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
165 170 175
Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
180 185 190
Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser
195 200 205
Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
210 215 220
Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
225 230 235 240
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
245 250 255
Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
260 265 270
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
275 280 285
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
290 295 300

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
305 310 315 320
Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
325 330 335
Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
340 345 350
Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
355 360 365
Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
370 375 380
Thr Glu Tyr Gln
385

<210> 26
<211> 364
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)3-IL-2R的胞外结构域
<400> 26

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe

145 150 155 160
Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys
165 170 175
Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr
180 185 190
Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser
195 200 205
Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
210 215 220
Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
225 230 235 240
Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
245 250 255
Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
260 265 270
Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
275 280 285
Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
290 295 300
Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu
305 310 315 320
Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
325 330 335
Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
340 345 350
Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
355 360

<210> 27
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)3-IL-2R的胞外结构域
<400> 27
Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
165 170 175
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
180 185 190
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
195 200 205
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
210 215 220
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
225 230 235 240
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
245 250 255
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
260 265 270
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
275 280 285
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
290 295 300
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
305 310 315 320
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
325 330 335
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu

340 345 350

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr

355 360 365

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

370 375 380

<210> 28

<211> 66

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2前导序列优化的Kozak序列

<400> 28

gccaccatgg acaggatgca actcctgtct tgcattgcac taagtcttgc acttgtcaca 60

aacagt 66

<210> 29

<211> 1239

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式

(Gly4Ser)4-IL-2R的胞外结构域

<400> 29

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60

gcacccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120

cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180

atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ccttcaaatt ttacttgccc 240

aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300

catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcatc 360

agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420

ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480

agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggtggatctg gtggaggtgg atcaggtgga 540

ggtggatccg gtggaggtgg atctgaactg tgtctgtatg acccacccga ggtccccaat 600

gccacattca aagccctctc ctacaagaac ggcaccatcc taaactgtga atgcaagaga 660

ggtttccgaa gactaaagga attggtctat atgcgttgct taggaaactc ctggagcagc 720

aactgccagt gcaccagcaa ctcccatgac aaatcgagaa agcaagttac agctcaactt 780

gaacaccaga aagagcaaca aaccacaaca gacatgcaga agccaacaca gtctatgcac 840

caagagaacc ttacaggtca ctgcagggag ccacctcctt ggaaacatga agattccaag 900

agaatctatc atttcgtgga aggacagagt gttcactacg agtgtattcc gggatacaag 960

gctctacaga gaggtcctgc tattagcatc tgcaagatga agtgtgggaa aacggggtgg 1020

actcagcccc agctcacatg tgtagatgaa agagaacacc accgatttct ggctagtgag 1080
gaatctcaag gaagcagaaa ttcttctccc gagagtgaga cttcctgccc cataaccacc 1140
acagacttcc cacaacccac agaaacaact gcaatgacgg agacatttgt gctcacaatg 1200
gagtataagg gtggacatca ccatcaccat cactaataa 1239

<210> 30
<211> 1227
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)4-
IL-2R的胞外结构域
<400> 30

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcacccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ccttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcatc 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggttctggtg gaggttcagg tggaggttcg 540
ggtggaggtt ctgaactgtg tctgtatgac ccacccgagg tccccaatgc cacattcaaa 600
gccctctcct acaagaacgg caccatccta aactgtgaat gcaagagagg tttccgaaga 660
ctaaaggaat tggtctatat gcgttgctta ggaaactcct ggagcagcaa ctgccagtgc 720
accagcaact cccatgacaa atcgagaaag caagttacag ctcaacttga acaccagaaa 780
gagcaacaaa ccacaacaga catgcagaag ccaacacagt ctatgcacca agagaacctt 840
acaggtcact gcagggagcc acctccttgg aaacatgaag attccaagag aatctatcat 900
ttcgtggaag gacagagtgt tcactacgag tgtattccgg gatacaaggc tctacagaga 960
ggtcctgcta ttagcatctg caagatgaag tgtgggaaaa cggggtggac tcagccccag 1020
ctcacatgtg tagatgaaag agaacaccac cgatttctgg ctagtgagga atctcaagga 1080
agcagaaatt cttctcccga gagtgagact tcctgcccca taaccaccac agacttccca 1140
caacccacag aaacaactgc aatgacggag acatttgtgc tcacaatgga gtataagggt 1200
ggacatcacc atcaccatca ctaataa 1227

<210> 31
<211> 1254
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)5-

IL-2R的胞外结构域

<400> 31

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcacccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ccttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcatc 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggtggatcag gtggaggtgg atctggtgga 540
ggtggatcag gtggaggtgg atccggtgga ggtggatctg aactgtgtct gtatgaccca 600
cccgaggtcc ccaatgccac attcaaagcc ctctcctaca agaacggcac catcctaaac 660
tgtgaatgca agagaggttt ccgaagacta aaggaattgg tctatatgcg ttgcttagga 720
aactcctgga gcagcaactg ccagtgcacc agcaactccc atgacaaatc gagaaagcaa 780
gttacagctc aacttgaaca ccagaaagag caacaaacca caacagacat gcagaagcca 840
acacagtcta tgcaccaaga gaaccttaca ggtcactgca gggagccacc tccttggaaa 900
catgaagatt ccaagagaat ctatcatttc gtggaaggac agagtgttca ctacgagtgt 960
attccgggat acaaggctct acagagaggt cctgctatta gcatctgcaa gatgaagtgt 1020
gggaaaacgg ggtggactca gccccagctc acatgtgtag atgaaagaga acaccaccga 1080
tttctggcta gtgaggaatc tcaaggaagc agaaattctt ctcccgagag tgagacttcc 1140
tgccccataa ccaccacaga cttcccacaa cccacagaaa caactgcaat gacggagaca 1200
tttgtgctca caatggagta taagggtgga catcaccatc accatcacta ataa 1254

<210> 32

<211> 1206

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)4-
IL-2R的胞外结构域

<400> 32

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggtgg atctggtgga 480

ggtggatcag gtggaggtgg atccggtgga ggtggatctg agctctgtga cgatgacccg 540
ccagagatcc cacacgccac attcaaagcc atggcctaca aggaaggaac catgttgaac 600
tgtgaatgca agagaggttt ccgcagaata aaaagcgggt cactctatat gctctgtaca 660
ggaaactcta gccactcgtc ctgggacaac caatgtcaat gcacaagctc tgccactcgg 720
aacacaacga aacaagtgac acctcaacct gaagaacaga aagaaaggaa aaccacagaa 780
atgcaaagtc caatgcagcc agtggaccaa gcgagccttc caggtcactg cagggaacct 840
ccaccatggg aaaatgaagc cacagagaga atttatcatt tcgtggtggg gcagatggtt 900
tattatcagt gcgtccaggg atacagggct ctacacagag gtcctgctga gagcgtctgc 960
aaaatgaccc acgggaagac aaggtggacc cagccccagc tcatatgcac aggtgaaatg 1020
gagaccagtc agtttccagg tgaagagaag cctcaggcaa gccccgaagg ccgtcctgag 1080
agtgagactt cctgcctcgt cacaacaaca gattttcaaa tacagacaga aatggctgca 1140
accatggaga cgtccatatt tacaacagag taccagggtg gacatcacca tcaccatcac 1200
taataa 1206

<210> 33
<211> 1194
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)4-
IL-2R的胞外结构域
<400> 33
atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggttc tggtggaggt 480
tcaggtggag gttcgggtgg aggttctgag ctctgtgacg atgacccgcc agagatccca 540
cacgccacat tcaaagccat ggcctacaag gaaggaacca tgttgaactg tgaatgcaag 600
agaggtttcc gcagaataaa aagcgggtca ctctatatgc tctgtacagg aaactctagc 660
cactcgtcct gggacaacca atgtcaatgc acaagctctg ccactcggaa cacaacgaaa 720
caagtgacac ctcaacctga agaacagaaa gaaaggaaaa ccacagaaat gcaaagtcca 780
atgcagccag tggaccaagc gagccttcca ggtcactgca gggaacctcc accatgggaa 840
aatgaagcca cagagagaat ttatcatttc gtggtggggc agatggttta ttatcagtgc 900
gtccagggat acagggctct acacagaggt cctgctgaga gcgtctgcaa aatgacccac 960
gggaagacaa ggtggaccca gccccagctc atatgcacag gtgaaatgga gaccagtcag 1020
tttccaggtg aagagaagcc tcaggcaagc cccgaaggcc gtcctgagag tgagacttcc 1080

tgcctcgtca caacaacaga ttttcaaata cagacagaaa tggctgcaac catggagacg 1140
tccatattta caacagagta ccagggtgga catcaccatc accatcacta ataa 1194

<210> 34
<211> 1182
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)3-
IL-2R的胞外结构域
<400> 34

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggttc tggtggaggt 480
tcaggtggag gttcggagct ctgtgacgat gacccgccag agatcccaca cgccacattc 540
aaagccatgg cctacaagga aggaaccatg ttgaactgtg aatgcaagag aggtttccgc 600
agaataaaaa gcgggtcact ctatatgctc tgtacaggaa actctagcca ctcgtcctgg 660
gacaaccaat gtcaatgcac aagctctgcc actcggaaca caacgaaaca agtgacacct 720
caacctgaag aacagaaaga aaggaaaacc acagaaatgc aaagtccaat gcagccagtg 780
gaccaagcga gccttccagg tcactgcagg gaacctccac catgggaaaa tgaagccaca 840
gagagaattt atcatttcgt ggtggggcag atggtttatt atcagtgcgt ccagggatac 900
agggctctac acagaggtcc tgctgagagc gtctgcaaaa tgacccacgg gaagacaagg 960
tggacccagc cccagctcat atgcacaggt gaaatggaga ccagtcagtt tccaggtgaa 1020
gagaagcctc aggcaagccc cgaaggccgt cctgagagtg agacttcctg cctcgtcaca 1080
acaacagatt ttcaaataca gacagaaatg gctgcaacca tggagacgtc catatttaca 1140
acagagtacc agggtggaca tcaccatcac catcactaat aa 1182

<210> 35
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> Kozak共有序列
<400> 35

gccgccrcca ugg 13

<210> 36

<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)3-IL-2R的胞外结构域
<400> 36

Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro
180 185 190
Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn
195 200 205
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met
210 215 220
Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn
225 230 235 240
Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln
245 250 255

Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
260 265 270
His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys
275 280 285
His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val
290 295 300
His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala
305 310 315 320
Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
325 330 335
Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser
340 345 350
Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser
355 360 365
Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala
370 375 380
Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
385 390 395

<210> 37
<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)3-IL-2R的胞外结构域
<400> 37

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe

100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val

115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

145 150 155 160

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro

180 185 190

Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn

195 200 205

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met

210 215 220

Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn

225 230 235 240

Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln

245 250 255

Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met

260 265 270

His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys

275 280 285

His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val

290 295 300

His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala

305 310 315 320

Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro

325 330 335

Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser

340 345 350

Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser

355 360 365

Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala

370 375 380

Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys

385 390 395

<210> 38

<211> 397

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)5-IL-2R的胞外结构域
<400> 38

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr
180 185 190
Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys
195 200 205
Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys
210 215 220
Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr
225 230 235 240
Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu
245 250 255
Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro

260 265 270
Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp
275 280 285
Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met
290 295 300
Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro
305 310 315 320
Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln
325 330 335
Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly
340 345 350
Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr
355 360 365
Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala
370 375 380
Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
385 390 395

<210> 39
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人IL-2的合成的成熟形式(Gly4Ser)5-IL-2R的胞外结构域
<400> 39
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu
145 150 155 160
Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met
165 170 175
Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe
180 185 190
Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser
195 200 205
Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr
210 215 220
Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu
225 230 235 240
Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala
245 250 255
Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala
260 265 270
Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln
275 280 285
Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val
290 295 300
Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile
305 310 315 320
Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro
325 330 335
Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val
340 345 350
Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu
355 360 365
Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
370 375

<210> 40
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223>接头序列(Gly4Ser)4

<400> 40

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20

<210> 41

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>接头序列(Gly4Ser)5

<400> 41

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 42

<211> 1215

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)3-
IL-2R的胞外结构域

<400> 42

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcacccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca ccttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcatc 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggttctggtg gaggttcagg tggaggttcg 540
gaactgtgtc tgtatgaccc acccgaggtc cccaatgcca cattcaaagc cctctcctac 600
aagaacggca ccatcctaaa ctgtgaatgc aagagaggtt tccgaagact aaaggaattg 660
gtctatatgc gttgcttagg aaactcctgg agcagcaact gccagtgcac cagcaactcc 720
catgacaaat cgagaaagca agttacagct caacttgaac accagaaaga gcaacaaacc 780
acaacagaca tgcagaagcc aacacagtct atgcaccaag agaaccttac aggtcactgc 840

agggagccac ctccttggaa acatgaagat tccaagagaa tctatcattt cgtggaagga 900
cagagtgttc actacgagtg tattccggga tacaaggctc tacagagagg tcctgctatt 960
agcatctgca agatgaagtg tgggaaaacg gggtggactc agccccagct cacatgtgta 1020
gatgaaagag aacaccaccg atttctggct agtgaggaat ctcaaggaag cagaaattct 1080
tctcccgaga gtgagacttc ctgccccata accaccacag acttcccaca acccacagaa 1140
acaactgcaa tgacggagac atttgtgctc acaatggagt ataagggtgg acatcaccat 1200
caccatcact aataa 1215

<210> 43
<211> 360
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)2-
IL-2R的胞外结构域
<400> 43

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys
130 135 140
Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala
145 150 155 160
Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
165 170 175
Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
180 185 190

His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
195 200 205
Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg
210 215 220
Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser
225 230 235 240
Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr
245 250 255
Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys
260 265 270
Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys
275 280 285
Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys
290 295 300
Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln
305 310 315 320
Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr
325 330 335
Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr
340 345 350
Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
355 360

<210> 44
<211> 380
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)2-IL-2R的胞外结构域
<400> 44
Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe
165 170 175
Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys
180 185 190
Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr
195 200 205
Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser
210 215 220
Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
225 230 235 240
Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
245 250 255
Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
260 265 270
Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
275 280 285
Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
290 295 300
Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
305 310 315 320
Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu
325 330 335
Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
340 345 350
Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
355 360 365
Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
370 375 380

<210> 45
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3)- IL-2R的
胞外结构域
<400> 45

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro
130 135 140
Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
145 150 155 160
Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
165 170 175
Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp
180 185 190
Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln
195 200 205
Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
210 215 220
Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
225 230 235 240
Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His

245 250 255
Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
260 265 270
Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
275 280 285
Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
290 295 300
Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
305 310 315 320
Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
325 330 335
Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
340 345 350
Glu Tyr Gln
355

<210> 46
<211> 375
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3)-IL-2R的胞外结构域
<400> 46
Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Glu Leu Cys Asp
145 150 155 160
Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr
165 170 175
Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg
180 185 190
Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His
195 200 205
Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn
210 215 220
Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys
225 230 235 240
Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu
245 250 255
Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu
260 265 270
Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val
275 280 285
Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys
290 295 300
Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr
305 310 315 320
Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala
325 330 335
Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr
340 345 350
Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser
355 360 365
Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
370 375

<210> 47
<211> 1170
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)2-IL-2R的胞外结构域

<400> 47

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggttc tggtggaggt 480
tcagagctct gtgacgatga cccgccagag atcccacacg ccacattcaa agccatggcc 540
tacaaggaag gaaccatgtt gaactgtgaa tgcaagagag gtttccgcag aataaaaagc 600
gggtcactct atatgctctg tacaggaaac tctagccact cgtcctggga caaccaatgt 660
caatgcacaa gctctgccac tcggaacaca acgaaacaag tgacacctca acctgaagaa 720
cagaaagaaa ggaaaaccac agaaatgcaa agtccaatgc agccagtgga ccaagcgagc 780
cttccaggtc actgcaggga acctccacca tgggaaaatg aagccacaga gagaatttat 840
catttcgtgg tggggcagat ggtttattat cagtgcgtcc agggatacag ggctctacac 900
agaggtcctg ctgagagcgt ctgcaaaatg acccacggga agacaaggtg gacccagccc 960
cagctcatat gcacaggtga aatggagacc agtcagtttc caggtgaaga gaagcctcag 1020
gcaagccccg aaggccgtcc tgagagtgag acttcctgcc tcgtcacaac aacagatttt 1080
caaatacaga cagaaatggc tgcaaccatg gagacgtcca tatttacaac agagtaccag 1140
ggtggacatc accatcacca tcactaataa 1170

<210> 48
<211> 1155
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3)-
IL-2R的胞外结构域

<400> 48

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggtga gctctgtgac 480
gatgacccgc cagagatccc acacgccaca ttcaaagcca tggcctacaa ggaaggaacc 540
atgttgaact gtgaatgcaa gagaggtttc cgcagaataa aaagcgggtc actctatatg 600

ctctgtacag gaaactctag ccactcgtcc tgggacaacc aatgtcaatg cacaagctct 660
gccactcgga acacaacgaa acaagtgaca cctcaacctg aagaacagaa agaaaggaaa 720
accacagaaa tgcaaagtcc aatgcagcca gtggaccaag cgagccttcc aggtcactgc 780
agggaacctc caccatggga aaatgaagcc acagagagaa tttatcattt cgtggtgggg 840
cagatggttt attatcagtg cgtccaggga tacagggctc tacacagagg tcctgctgag 900
agcgtctgca aaatgaccca cgggaagaca aggtggaccc agccccagct catatgcaca 960
ggtgaaatgg agaccagtca gtttccaggt gaagagaagc ctcaggcaag ccccgaaggc 1020
cgtcctgaga gtgagacttc ctgcctcgtc acaacaacag attttcaaat acagacagaa 1080
atggctgcaa ccatggagac gtccatattt acaacagagt accagggtgg acatcaccat 1140
caccatcact aataa 1155

<210> 49
<211> 1221
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)5-
IL-2R的胞外结构域
<400> 49

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggtgg atcaggtgga 480
ggtggatctg gtggaggtgg atcaggtgga ggtggatccg gtggaggtgg atctgagctc 540
tgtgacgatg acccgccaga gatcccacac gccacattca aagccatggc ctacaaggaa 600
ggaaccatgt tgaactgtga atgcaagaga ggtttccgca gaataaaaag cgggtcactc 660
tatatgctct gtacaggaaa ctctagccac tcgtcctggg acaaccaatg tcaatgcaca 720
agctctgcca ctcggaacac aacgaaacaa gtgacacctc aacctgaaga acagaaagaa 780
aggaaaacca cagaaatgca aagtccaatg cagccagtgg accaagcgag ccttccaggt 840
cactgcaggg aacctccacc atgggaaaat gaagccacag agagaattta tcatttcgtg 900
gtggggcaga tggtttatta tcagtgcgtc cagggataca gggctctaca cagaggtcct 960
gctgagagcg tctgcaaaat gacccacggg aagacaaggt ggacccagcc ccagctcata 1020
tgcacaggtg aaatggagac cagtcagttt ccaggtgaag agaagcctca ggcaagcccc 1080
gaaggccgtc ctgagagtga gacttcctgc ctcgtcacaa caacagattt tcaaatacag 1140
acagaaatgg ctgcaaccat ggagacgtcc atatttacaa cagagtacca gggtggacat 1200
caccatcacc atcactaata a 1221

<210> 50
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> (Gly4Ser)3接头
<400> 50
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> (Gly4Ser)2接头
<400> 51
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> (Gly4Ser)1接头
<400> 52
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 53
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> Kozak序列
<400> 53
gccaccatgg 10
<210> 54
<211> 412
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式
(Gly4Ser)4-IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸
间隔基和聚组氨酸区

<400> 54

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys
180 185 190
Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser
195 200 205
Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
210 215 220
Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser
225 230 235 240
Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln
245 250 255
Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp
260 265 270

Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His
275 280 285
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr
290 295 300
His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr
305 310 315 320
Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys
325 330 335
Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg
340 345 350
Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn
355 360 365
Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe
370 375 380
Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr
385 390 395 400
Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His His His His His
405 410

<210> 55
<211> 417
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)5-
IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基
和聚组氨酸区
<400> 55
Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190
Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr
195 200 205
Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys
210 215 220
Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu
225 230 235 240
Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp
245 250 255
Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln
260 265 270
Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu
275 280 285
Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp
290 295 300
Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu
305 310 315 320
Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile
325 330 335
Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr
340 345 350
Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser
355 360 365
Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile
370 375 380
Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu
385 390 395 400
Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His His His His

405 410 415

His

<210> 56

<211> 408

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)4-IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基和聚组氨酸区

<400> 56

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro
180 185 190
Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly
195 200 205
Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu
210 215 220

Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln
225 230 235 240
Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln
245 250 255
Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro
260 265 270
Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro
275 280 285
Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu
290 295 300
Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln
305 310 315 320
Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly
325 330 335
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg
340 345 350
Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu
355 360 365
Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr
370 375 380
Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
385 390 395 400
Gly Gly His His His His His His
405

<210> 57
<211> 404
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)3-
IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基
和聚组氨酸区
<400> 57
Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro
180 185 190
Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn
195 200 205
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met
210 215 220
Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn
225 230 235 240
Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln
245 250 255
Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
260 265 270
His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys
275 280 285
His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val
290 295 300
His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala
305 310 315 320
Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
325 330 335
Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser
340 345 350
Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser

355 360 365

Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala
370 375 380

Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His
385 390 395 400

His His His His

<210> 58

<211> 388

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)2-IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基和聚组氨酸区

<400> 58

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe
165 170 175

Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys
180 185 190

Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr
195 200 205
Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser
210 215 220
Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
225 230 235 240
Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
245 250 255
Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
260 265 270
Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
275 280 285
Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
290 295 300
Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
305 310 315 320
Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu
325 330 335
Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
340 345 350
Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
355 360 365
Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His
370 375 380
His His His His
385

<210> 59
<211> 392
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)3-
IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基
和聚组氨酸区
<400> 59
Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
165 170 175
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
180 185 190
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
195 200 205
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
210 215 220
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
225 230 235 240
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
245 250 255
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
260 265 270
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
275 280 285
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
290 295 300
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
305 310 315 320
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
325 330 335
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu

340 345 350
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
355 360 365
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
370 375 380
Gly Gly His His His His His His
385 390

<210> 60
<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)4-
IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基
和聚组氨酸区
<400> 60
Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
165 170 175
Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

180 185 190
Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser
195 200 205
Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
210 215 220
Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
225 230 235 240
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
245 250 255
Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
260 265 270
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
275 280 285
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
290 295 300
Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
305 310 315 320
Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
325 330 335
Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
340 345 350
Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
355 360 365
Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
370 375 380
Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 61
<211> 400
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)4-
IL-2R的胞外结构域 +甘氨酸间隔基
和聚组氨酸区
<400> 61
Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys
165 170 175

Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala
180 185 190

Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
195 200 205

Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
210 215 220

His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
225 230 235 240

Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg
245 250 255

Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser
260 265 270

Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr
275 280 285

Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys
290 295 300

Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys
305 310 315 320

Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys
325 330 335

Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln
340 345 350
Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr
355 360 365
Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr
370 375 380
Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His His His His His
385 390 395 400

<210> 62
<211> 364
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly3Ser)3-mutIL-2R的胞外结构域
<400> 62

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe
145 150 155 160
Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys
165 170 175
Arg Gly Phe Thr Ser Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr

180 185 190

Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser
195 200 205

Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
210 215 220

Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
225 230 235 240

Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
245 250 255

Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
260 265 270

Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
275 280 285

Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
290 295 300

Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu
305 310 315 320

Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
325 330 335

Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
340 345 350

Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
355 360

<210> 63

<211> 1182

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly3Ser)3-mutIL-2R Mut的胞外结构域

<400> 63

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180

acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420

tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggttc tggtggaggt 480

tcaggtggag gttcggagct ctgtgacgat gacccgccag agatcccaca cgccacattc 540
aaagccatgg cctacaagga aggaaccatg ttgaactgtg aatgcaagag aggtttcacc 600
tcaataaaaa gcgggtcact ctatatgctc tgtacaggaa actctagcca ctcgtcctgg 660
gacaaccaat gtcaatgcac aagctctgcc actcggaaca caacgaaaca agtgacacct 720
caacctgaag aacagaaaga aaggaaaacc acagaaatgc aaagtccaat gcagccagtg 780
gaccaagcga gccttccagg tcactgcagg gaacctccac catgggaaaa tgaagccaca 840
gagagaattt atcatttcgt ggtggggcag atggtttatt atcagtgcgt ccagggatac 900
agggctctac acagaggtcc tgctgagagc gtctgcaaaa tgacccacgg gaagacaagg 960
tggacccagc cccagctcat atgcacaggt gaaatggaga ccagtcagtt tccaggtgaa 1020
gagaagcctc aggcaagccc cgaaggccgt cctgagagtg agacttcctg cctcgtcaca 1080
acaacagatt ttcaaataca gacagaaatg gctgcaacca tggagacgtc catatttaca 1140
acagagtacc agggtggaca tcaccatcac catcactaat aa 1182

<210> 64
<211> 372
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的成熟形式(Gly4Ser)4-
mutIL-2R的胞外结构域
<400> 64

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

145 150 155 160
Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
165 170 175
Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Thr Ser Ile Lys Ser
180 185 190
Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
195 200 205
Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
210 215 220
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
225 230 235 240
Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
245 250 255
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
260 265 270
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
275 280 285
Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
290 295 300
Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
305 310 315 320
Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
325 330 335
Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
340 345 350
Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
355 360 365
Thr Glu Tyr Gln
370

<210> 65
<211> 1206
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> IL-2的合成的未加工形式(Gly4Ser)4-
mutIL-2R的胞外结构域
<400> 65
atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggaggtgg atctggtgga 480
ggtggatcag gtggaggtgg atccggtgga ggtggatctg agctctgtga cgatgacccg 540
ccagagatcc cacacgccac attcaaagcc atggcctaca aggaaggaac catgttgaac 600
tgtgaatgca agagaggttt cacctcaata aaaagcgggt cactctatat gctctgtaca 660
ggaaactcta gccactcgtc ctgggacaac caatgtcaat gcacaagctc tgccactcgg 720
aacacaacga aacaagtgac acctcaacct gaagaacaga aagaaaggaa aaccacagaa 780
atgcaaagtc caatgcagcc agtggaccaa gcgagccttc caggtcactg cagggaacct 840
ccaccatggg aaaatgaagc cacagagaga atttatcatt tcgtggtggg gcagatggtt 900
tattatcagt gcgtccaggg atacagggct ctacacagag gtcctgctga gagcgtctgc 960
aaaatgaccc acgggaagac aaggtggacc cagccccagc tcatatgcac aggtgaaatg 1020
gagaccagtc agtttccagg tgaagagaag cctcaggcaa gccccgaagg ccgtcctgag 1080
agtgagactt cctgcctcgt cacaacaaca gattttcaaa tacagacaga aatggctgca 1140
accatggaga cgtccatatt tacaacagag taccagggtg gacatcacca tcaccatcac 1200
taataa 1206

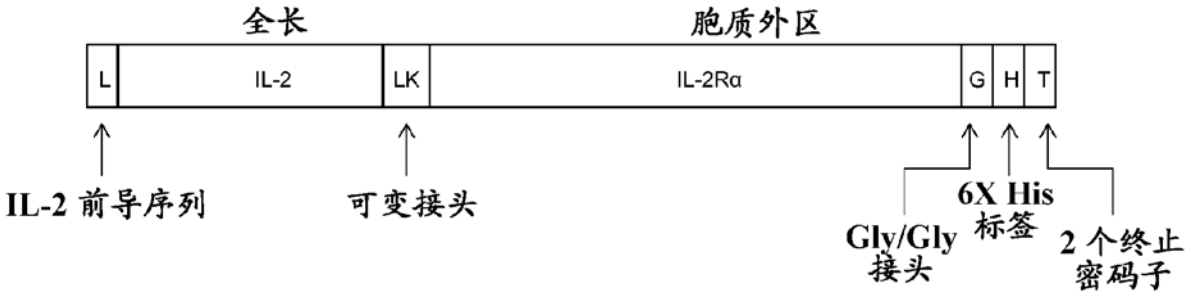


图 1

构建体 推导的蛋白质序列

```
IL-2                MYSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQQHLEQLLMDLQELLS
IL-2Rα              ------------------------------------------------------------

IL-2                RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2Rα              ------------------------------------------------------------

IL-2                ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ-----------
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGGS-
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGGSG
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGGGS---
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  ISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGSGG-----
IL-2Rα              ------------------------------------------------------------

IL-2                ------------------------------------------------------------
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  ----GGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  GGGSGGGGSGGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  ------GGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  --------GSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2Rα              ------------ELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL

IL-2                ------------------------------------------------------------
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  GNSWSSNCQCTSNSHDRSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2Rα              GNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTTTDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW

IL-2                ------------------------------------------------------------
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2Rα              KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTQPQLTCVDERHH

IL-2                ------------------------------------------------------------
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα  RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα  RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα  RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα  RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYKGGHHHHHH
IL-2Rα              RFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK--------
```

图 2A

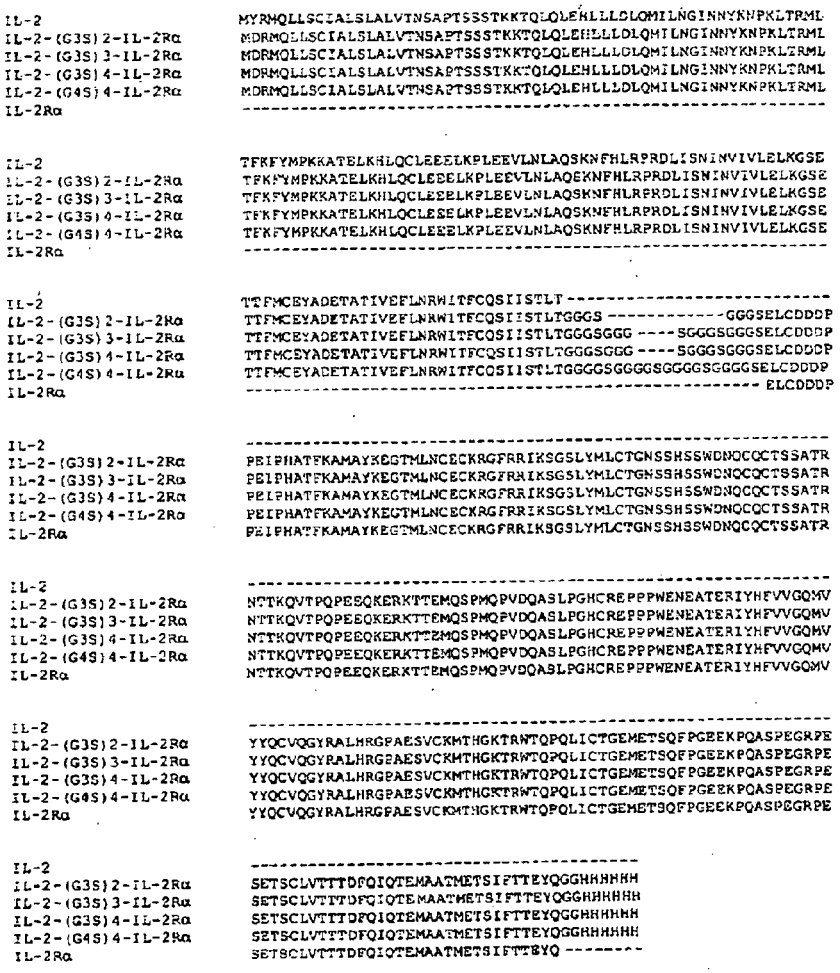

IL-2
IL-2-(G3S)2-IL-2Rα
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα
IL-2Rα

图 2B

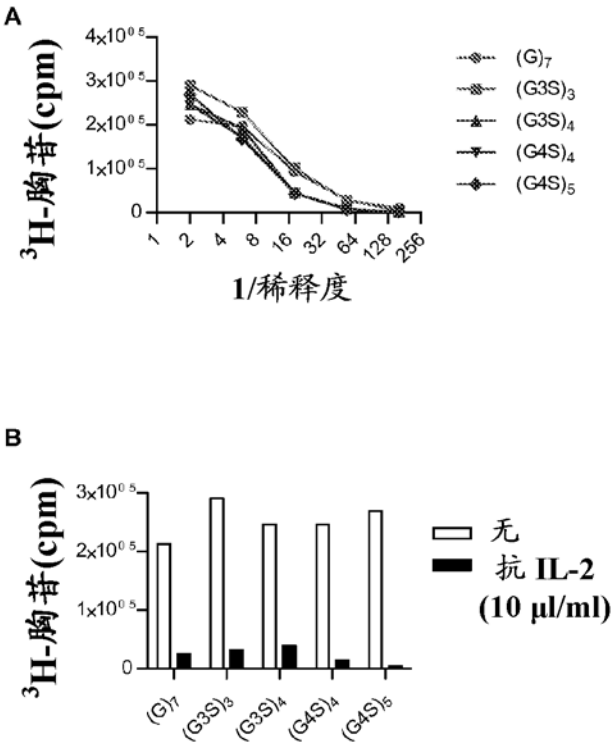

A
4x10^05
3x10^05
2x10^05
1x10^05
0
3H-胸苷(cpm)
1
2
4
8
16
32
64
128
256
1/稀释度
(G)7
(G3S)3
(G3S)4
(G4S)4
(G4S)5
B
3x10^05
2x10^05
1x10^05
0
3H-胸苷(cpm)
(G)7
(G3S)3
(G3S)4
(G4S)4
(G4S)5
无
抗 IL-2
(10 μl/ml)

图 3

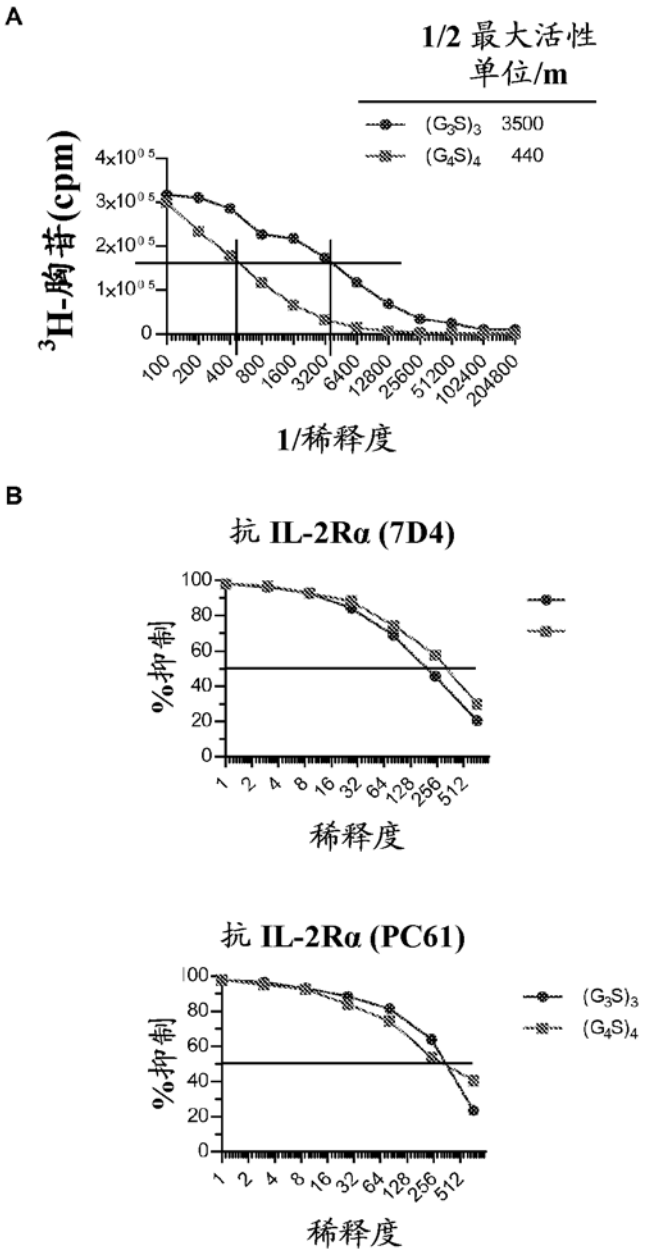

A
1/2 最大活性
单位/m
(G3S)3 3500
(G4S)4 440
3H-胸苷(cpm)
4x10^0.5
3x10^0.5
2x10^0.5
1x10^0.5
0
100
200
400
800
1600
3200
6400
12800
25600
51200
102400
204800
1/稀释度
B
抗 IL-2Rα (7D4)
%抑制
100
80
60
40
20
0
1
2
4
8
16
32
64
128
256
512
稀释度
抗 IL-2Rα (PC61)
%抑制
(G3S)3
(G4S)4
稀释度

图 4

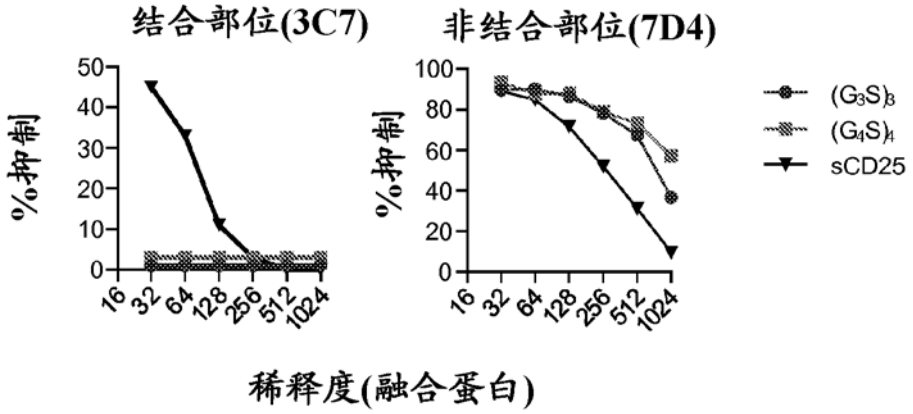

结合部位(3C7)
非结合部位(7D4)
%抑制
50
40
30
20
10
0
100
80
60
40
20
0
16
32
64
128
256
512
1024
(G3S)3
(G4S)4
sCD25
稀释度(融合蛋白)

图 5

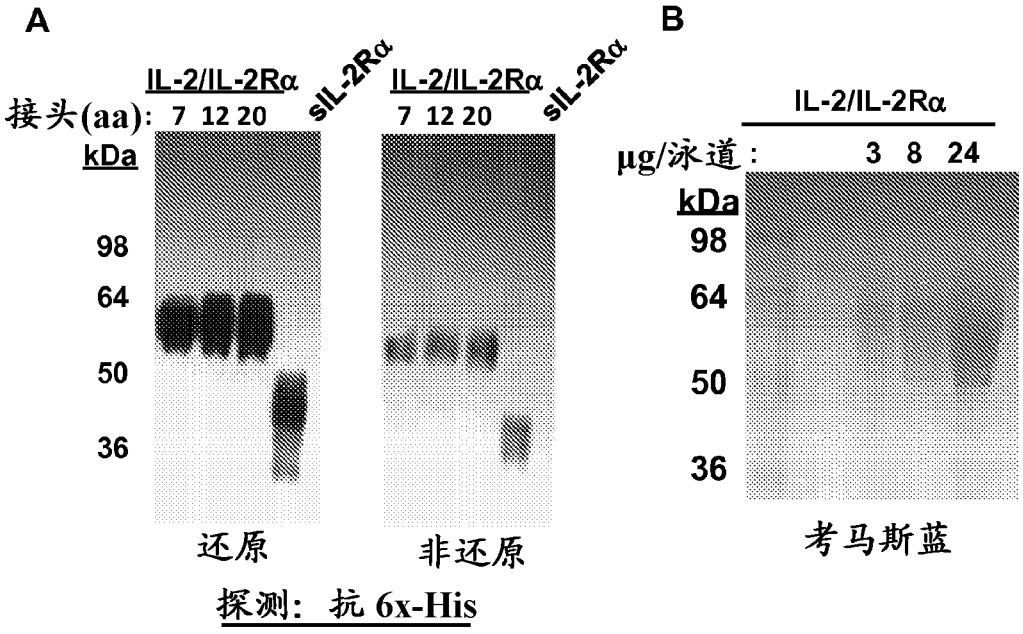

A
IL-2/IL-2Rα
sIL-2Rα
IL-2/IL-2Rα
sIL-2Rα
接头(aa): 7 12 20
7 12 20
kDa
98
64
50
36
还原
非还原
探测: 抗 6x-His
B
IL-2/IL-2Rα
μg/泳道: 3 8 24
kDa
98
64
50
36
考马斯蓝

图 6

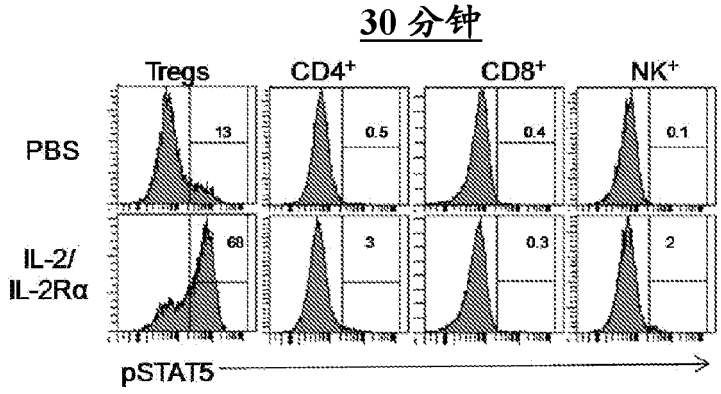

30 分钟
Tregs
CD4+
CD8+
NK+
PBS
IL-2/
IL-2Rα
13
0.5
0.4
0.1
68
3
0.3
2
pSTAT5

图 7

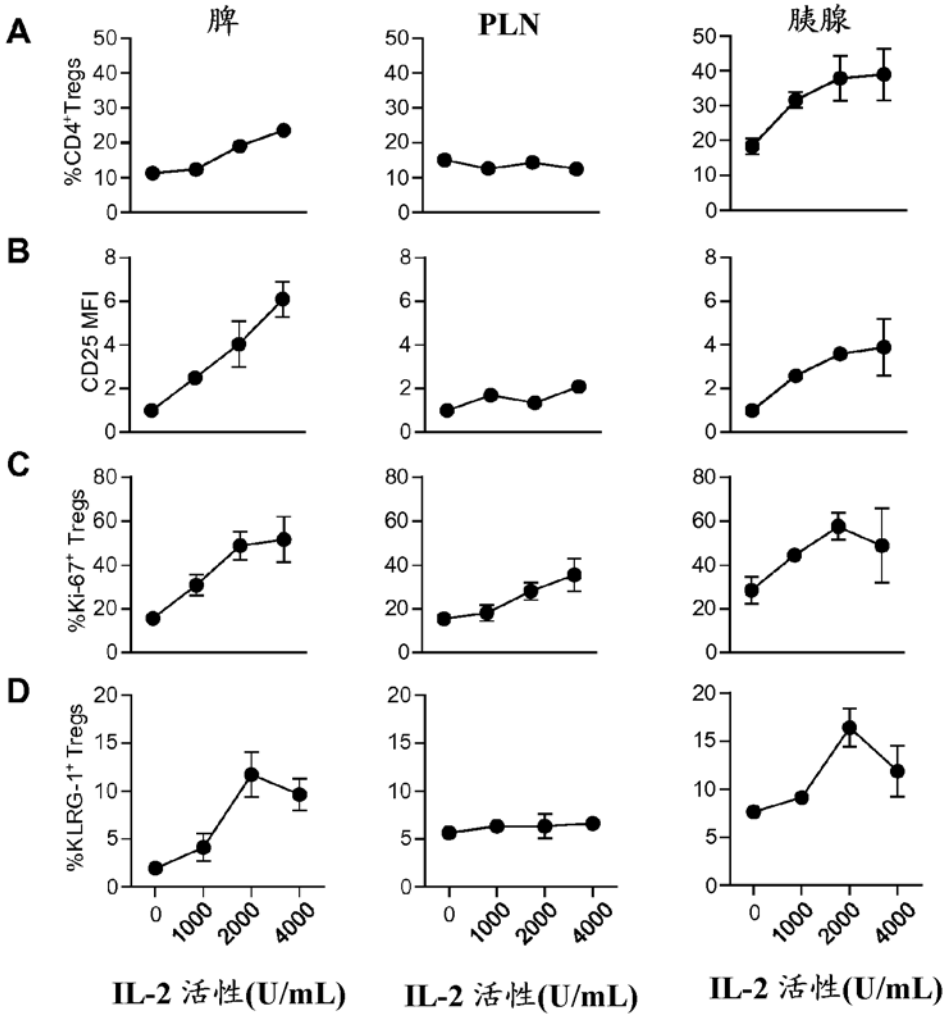

A
B
C
D
脾
PLN
胰腺
%CD4+Tregs
CD25 MFI
%Ki-67+ Tregs
%KLRG-1+ Tregs
0
1000
2000
4000
IL-2 活性(U/mL)
IL-2 活性(U/mL)
IL-2 活性(U/mL)

图 8

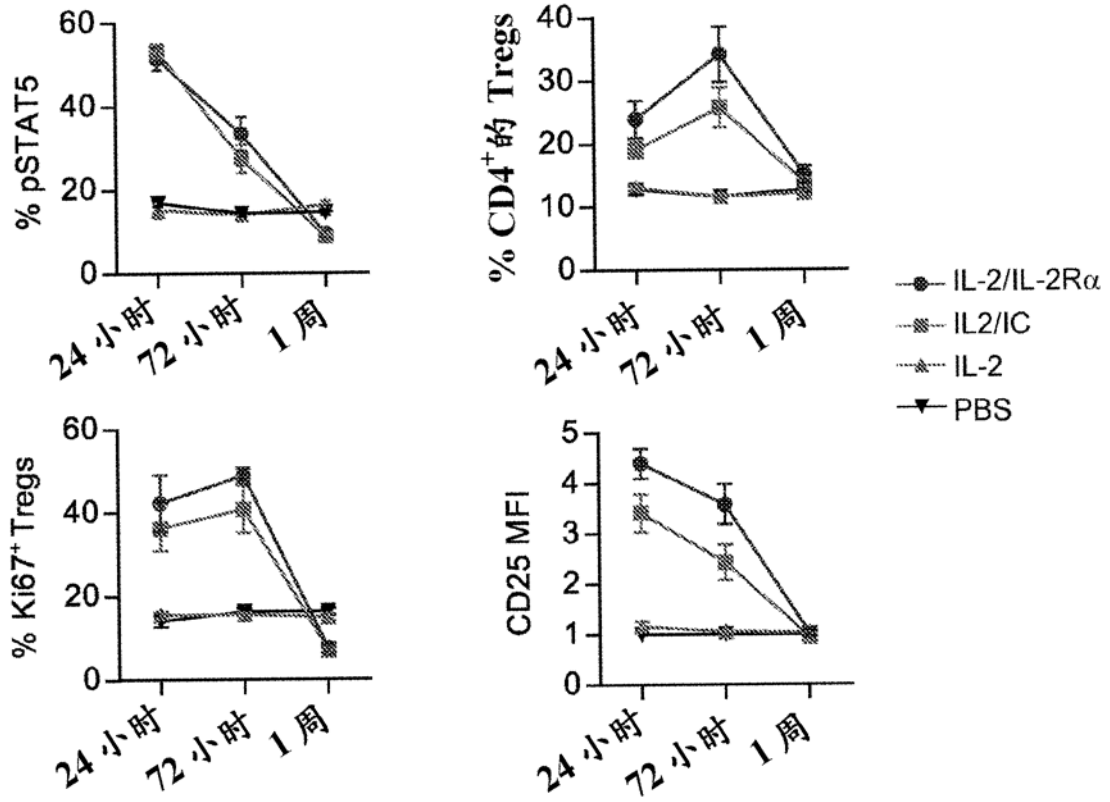

% pSTAT5
% CD4+的 Tregs
% Ki67+ Tregs
CD25 MFI
24 小时
72 小时
1 周
IL-2/IL-2Rα
IL2/IC
IL-2
PBS

图 9

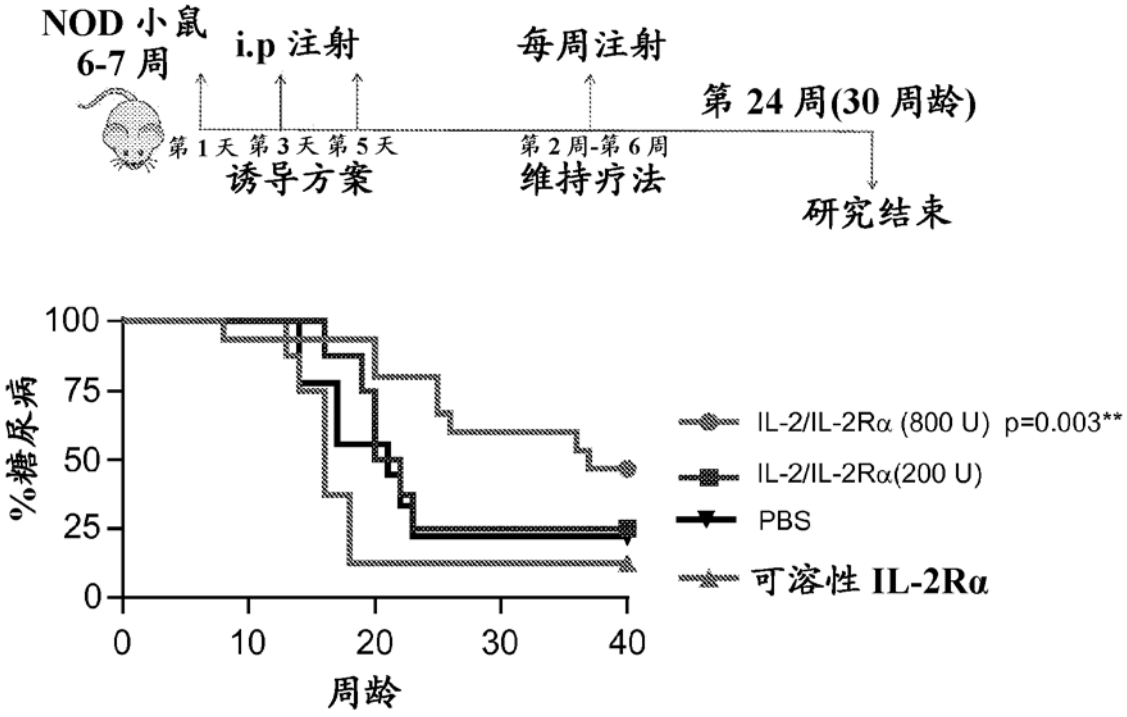

NOD 小鼠
6-7 周
i.p 注射
每周注射
第 24 周(30 周龄)
第 1 天 第 3 天 第 5 天
诱导方案
第 2 周-第 6 周
维持疗法
研究结束
%糖尿病
周龄
IL-2/IL-2Rα (800 U) p=0.003**
IL-2/IL-2Rα(200 U)
PBS
可溶性 IL-2Rα

图 10

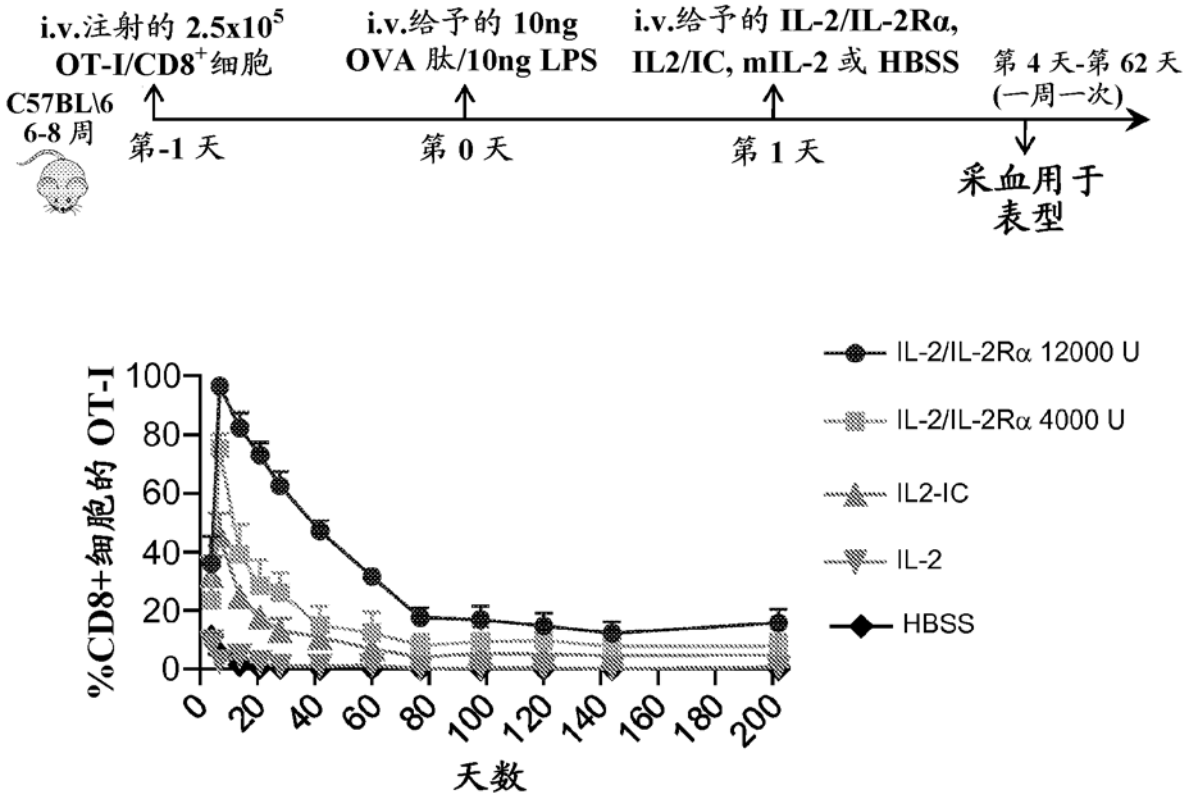

i.v.注射的 2.5x10^5
OT-I/CD8+细胞
C57BL\6
6-8 周
第-1 天
i.v.给予的 10ng
OVA 肽/10ng LPS
第 0 天
i.v.给予的 IL-2/IL-2Rα,
IL2/IC, mIL-2 或 HBSS
第 1 天
第 4 天-第 62 天
(一周一次)
采血用于
表型
%CD8+细胞的 OT-I
天数
IL-2/IL-2Rα 12000 U
IL-2/IL-2Rα 4000 U
IL2-IC
IL-2
HBSS

图 11

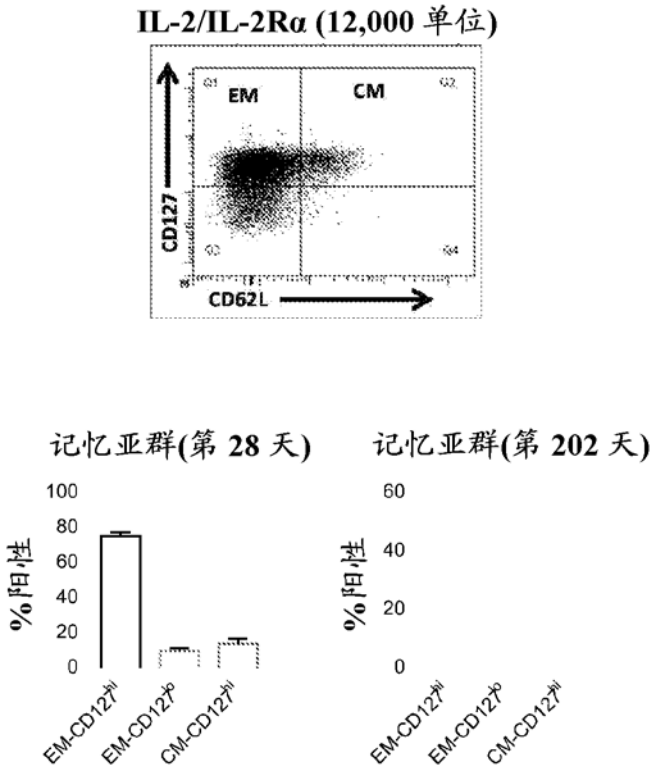
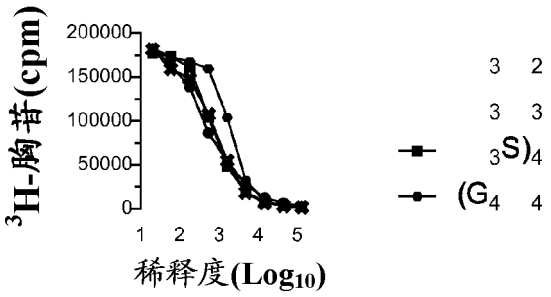

IL-2/IL-2Rα (12,000 单位)
EM
CM
CD127
CD62L
记忆亚群(第 28 天)
记忆亚群(第 202 天)
%阳性
EM-CD127hi
EM-CD127lo
CM-CD127hi

图 12


^{3}H-胸苷(cpm)
200000
150000
100000
50000
0
1 2 3 4 5
稀释度(Log$_{10}$)
3 2
3 3
$_3$S)$_4$
(G$_4$ 4

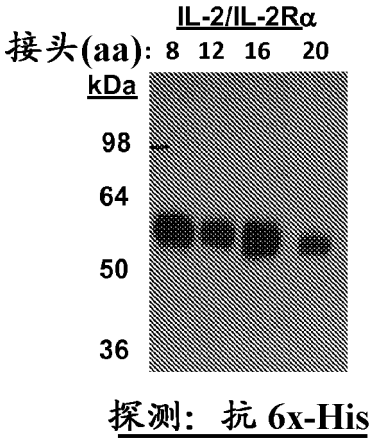

IL-2/IL-2Rα
接头(aa): 8 12 16 20
kDa
98
64
50
36
探测: 抗 6x-His

图 13

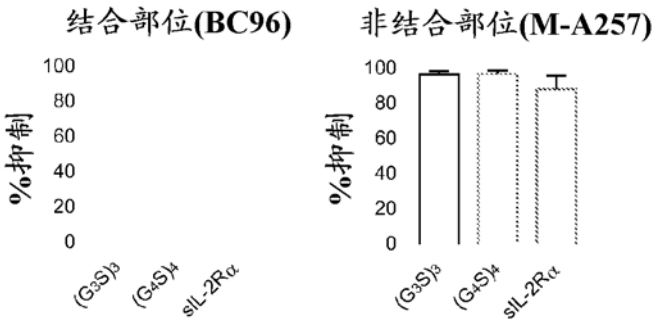

结合部位(BC96)
非结合部位(M-A257)
%抑制
100
80
60
40
20
0
(G$_3$S)$_3$
(G$_4$S)$_4$
sIL-2Rα

图 14

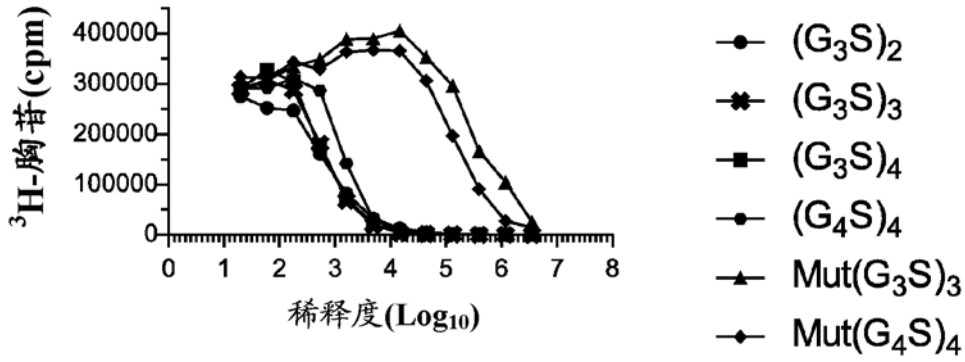

^{3}H-胸苷(cpm)
400000
300000
200000
100000
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8
稀释度(Log$_{10}$)
$(G_3S)_2$
$(G_3S)_3$
$(G_3S)_4$
$(G_4S)_4$
$Mut(G_3S)_3$
$Mut(G_4S)_4$

图 15