(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115666644 A
(43)申请公布日 2023.01.31

(21)申请号 202180036332.3

(22)申请日 2021.04.22

(30)优先权数据
63/014,033 2020.04.22 US
63/014,549 2020.04.23 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/028548 2021.04.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/216810 EN 2021.10.28

(71)申请人 金德雷德生物科学股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 S·J·李 L·阮 Q·楚 R·秦 H·詹

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
C07K 16/24(2006.01)

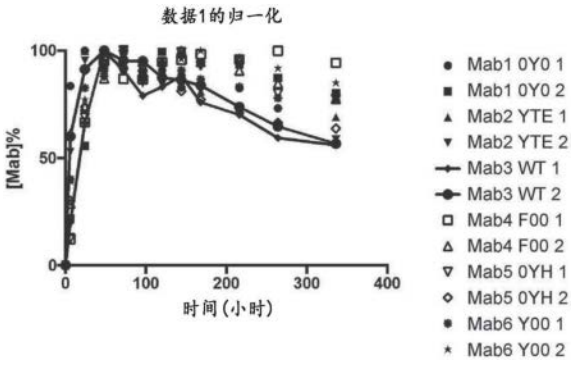
权利要求书6页 说明书55页
序列表104页 附图19页

(54)发明名称

长效兽用抗IL31抗体

(57)摘要

提供了涉及与犬类IL31和/或猫类IL31结合的长效抗IL31抗体的各种实施方案。此类抗体可用于治疗如犬类、猫类、和马类等伴生动物中IL31诱导的病症的方法中。



CN 115666644 A

1.一种与犬类IL31结合的分离的抗体,其中所述抗体与包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的表位结合,并且其中所述抗体包含来自伴生动物物种的变体IgG Fc多肽,所述变体IgG Fc多肽能够如在低pH下以相对于野生型Fc多肽增加的亲和力与新生儿Fc受体(FcRn)结合。

2.一种与犬类IL31结合的分离的抗体,其中所述抗体与包含PSDX$_1$X$_2$KI(SEQ ID NO:45)的氨基酸序列的表位结合,其中X是任何氨基酸残基。

3.根据权利要求2所述的分离的抗体,其中X$_1$是疏水性氨基酸,或X$_1$选自A、V、I和L,或X$_1$选自V和I;且X$_2$是亲水性氨基酸,或X$_2$选自A、R、K、Q和N,或X$_2$选自R和Q。

4.根据权利要求2或权利要求3所述的分离的抗体,其中X$_1$是V且X$_2$是R,或X$_1$是I且X$_2$是Q。

5.根据权利要求2至4中任一项所述的抗体,其中所述抗体结合包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的表位。

6.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体以小于5x10^{-6}M、小于1x10^{-6}M、小于5x10^{-7}M、小于1x10^{-7}M、小于5x10^{-8}M、小于1x10^{-8}M、小于5x10^{-9}M、小于1x10^{-9}M、小于5x10^{-10}M、小于1x10^{-10}M、小于5x10^{-11}M、小于1x10^{-11}M、小于5x10^{-12}M、或小于1x10^{-12}M的解离常数(Kd)与犬类IL31结合,所述解离常数是通过生物膜层干涉法测量的。

7.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中如通过STAT-3磷酸化的降低所测量的,所述抗体降低伴生动物物种中的IL31信号传导功能。

8.根据权利要求7所述的抗体,其中所述伴生动物物种是犬类、猫类或马类。

9.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中如通过免疫印迹分析和/或生物膜层干涉法所测定的,所述抗体与猫类IL31或马类IL31结合。

10.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体与单克隆M14抗体竞争结合犬类IL31。

11.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体与单克隆M14抗体竞争结合猫类IL31。

12.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中如通过免疫印迹分析和/或生物膜层干涉法所测定的,所述抗体不与人IL31结合。

13.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

14.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体是犬源化、猫源化、马源化或嵌合抗体。

15.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体是包含鼠类可变重链框架区或鼠类可变轻链框架区的嵌合抗体。

16.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其包含重链和轻链,其中:

a)所述重链包含CDR-H1序列,所述CDR-H1序列与SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;CDR-H2序列,所述CDR-H2序列与SEQ ID NO:2、62、89或87的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;和CDR-H3序列,所述CDR-H3序列与SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性,并且

b)所述轻链包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:63的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;CDR-L2序列,所述CDR-L2序列与SEQ ID NO:9的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的

序列同一性;和CDR-L3序列,所述CDR-L3序列与SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性。

17.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

a)重链,所述重链包含(i)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3,或者

b)重链,所述重链包含(i)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;(ii)包含SEQ ID NO:62或SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR-H2;和(iii)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3。

18.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

a)轻链,所述轻链包含(i)包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR-L3;或

b)轻链,所述轻链包含(i)包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR-L1;(ii)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2;和(iii)包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR-L3。

19.根据权利要求16至18中任一项所述的抗体,其还包含以下中的一项或多项:(a)SEQ ID NO:4、70或79的可变区重链框架1(HC-FR1)序列;(b)SEQ ID NO:5、71或80的HC-FR2序列;(c)SEQ ID NO:6、72、73或81的HC-FR3序列;(d)SEQ ID NO:7、74、124或82的HC-FR4序列;(e)SEQ ID NO:11、75或83的可变区轻链框架1(LC-FR1)序列;(f)SEQ ID NO:12、76或84的LC-FR2序列;(g)SEQ ID NO:13、77或85的LC-FR3序列;或(h)SEQ ID NO:14、78或86的LC-FR4序列。

20.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

a)(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:24的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

b)(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

c)(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列。

21.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:16、或SEQ ID NO:32的可变轻链序列。

22.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:33的可变重链序列。

23.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:SEQ ID NO:24的可变轻链序列和SEQ ID NO:25的可变重链序列;SEQ ID NO:16的可变轻链序列和SEQ IDNO:15

或SEQ ID NO:123的可变重链序列;或SEQ ID NO:32的可变轻链序列和SEQ IDNO:33的可变重链序列。

24.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含源自伴生动物的恒定重链区或恒定轻链区。

25.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述变体IgG Fc多肽以比野生型IgG Fc多肽更大的亲和力与FcRn结合,所述亲和力是通过生物膜层干涉法、表面等离子体共振或任何蛋白质-蛋白质相互作用工具在约5.0至约6.5范围内的pH下,如在约5.0的pH、约5.2的pH、约5.5的pH、约6.0的pH、约6.2的pH或约6.5的pH下测量的。

26.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述变体IgG Fc多肽以小于$5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$5x10^{11}$M、小于$1x10^{11}$M、小于$5x10^{-12}$M或小于$1x10^{-12}$M的解离常数(Kd)与FcRn结合,所述解离常数是通过生物膜层干涉法、表面等离子体共振或任何蛋白质-蛋白质相互作用工具在约5.0至约6.5范围内的pH下,如在约5.0的pH、约5.5的pH、约6.0的pH或约6.5的pH下测量的。

27.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述变体IgG Fc多肽以相对于野生型Fc多肽增加的亲和力与FcRn结合,并且其中所述抗体蛋白质相对于包含野生型Fc多肽的抗体具有增加的血清半衰期。

28.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述变体IgG Fc多肽包含SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106或SEQ ID NO:107的氨基酸序列。

29.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述变体IgG Fc多肽包含:

a)在对应于SEQ ID NO:90的位置23的位置处的酪氨酸或苯丙氨酸;

b)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸;

c)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的组氨酸;

d)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的酪氨酸;

e)在对应于SEQ ID NO:90的位置207的位置处的酪氨酸;

f)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的组氨酸;

g)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的酪氨酸;或

h)在对应于SEQ ID NO:90的位置207的位置处的酪氨酸。

30.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述变体IgG Fc多肽包含:

a)在SEQ ID NO:90的位置23处的酪氨酸或苯丙氨酸;

b)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸;

c)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的组氨酸;

d)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的酪氨酸;

e)在SEQ ID NO:90的位置207处的酪氨酸;

f)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的组氨酸;

g)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的酪氨酸;或

h)在SEQ ID NO:90的位置207处的酪氨酸。

31.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

a)SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链氨基酸序列;

b)SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ IDNO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列;

c)SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的重链氨基酸序列;

d)SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118或SEQ ID NO:119的重链氨基酸序列;或

e)SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链氨基酸序列。

32.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

a)(i)SEQ ID NO:26的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;或

b)(i)SEQ ID NO:21的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;

c)(i)SEQ ID NO:37的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;

d)(i)SEQ ID NO:38的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;或

e)(i)SEQ ID NO:39的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

33.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:21的轻链氨基酸序列。

34.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列。

35.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体是选自Fv、scFv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$和Fab'-SH的抗体片段。

36.根据前述权利要求中任一项所述的抗体,其中所述抗体是双特异性的,其中所述抗体结合IL31和选自以下的一种或多种抗原:IL4R、IL17、TNFα、CD20、CD19、CD25、IL4、IL13、IL23、IgE、CD11α、IL6R、α4-整合素、IL12、IL1β、IL5、IL5R、IL22、IL22R、IL33、IL33R、TSLP、TSLPR或BlyS。

37.一种编码根据权利要求1至36中任一项所述的抗体的分离的核酸。

38.一种宿主细胞，其包含根据权利要求37所述的核酸。

39.一种产生抗体的方法，所述方法包括培养根据权利要求38所述的宿主细胞，以及分离所述抗体。

40.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至36中任一项所述的抗体和药学上可接受的载体。

41.一种药物组合物，其包含根据权利要求1至36中任一项所述的抗体和药学上可接受的载体，其中所述药学上可接受的载体包含L-组氨酸、氯化钠和聚山梨醇酯80，并且其中所述药物组合物具有5.0至6.2的pH。

42.根据权利要求41所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有5.0至6.0、或5.3至5.7或5.5的pH。

43.根据权利要求40或权利要求41所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有5mM至100mM、10mM至50mM、20mM至30mM、10至30mM或20mM的L-组氨酸浓度。

44.根据权利要求41至43中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有80至200mM、100至175mM、120至150mM、或140mM的氯化钠浓度。

45.根据权利要求41至44中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有0.005mg/mL至0.5mg/mL、0.01mg/mL至0.1mg/mL、或0.05mg/mL的聚山梨醇酯80浓度。

46.根据权利要求41至45中任一项所述的药物组合物，其中所述药学上可接受的载体包含至少一种糖。

47.根据权利要求46所述的药物组合物，其中所述药物组合物具有0.5％至20％、1％至10％、1％至5％、或1％至3％的糖浓度。

48.根据权利要求41至47中任一项所述的药物组合物，其中所述药学上可接受的载体包括蔗糖、海藻糖、D-甘露糖醇、麦芽糖和/或山梨糖醇。

49.根据权利要求41至48中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含抗细菌剂。

50.根据权利要求41至49中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含间甲酚或对羟基苯甲酸甲酯。

51.根据权利要求41至50中任一项所述的药物组合物，其中所述药物组合物包含0.2％间甲酚和/或0.9％对羟基苯甲酸甲酯。

52.一种治疗患有IL31诱导的病症的伴生动物物种的方法，所述方法包括向所述伴生动物物种施用治疗有效量的根据权利要求1至36中任一项所述的抗体或根据权利要求40至51中任一项所述的药物组合物。

53.一种治疗患有IL-31诱导的病症的伴生动物物种的方法，所述方法包括向所述伴生动物物种每4周、每5周、每6周、每7周、每8周、每9周、每10周、每12周、每14周、每16周、每18周、每20周、每22周或每24周施用治疗有效量的抗IL31抗体。

54.根据权利要求53所述的方法，其中所述抗IL31抗体包含根据权利要求1至36中任一项所述的抗体或根据权利要求40至51中任一项所述的药物组合物。

55.根据权利要求52至54中任一项所述的方法，其中所述伴生动物物种是犬类、猫类或马类。

56.根据权利要求52至55中任一项所述的方法，其中所述IL31诱导的病症是瘙痒性或

过敏性病症。

57.根据权利要求52至56中任一项所述的方法，其中所述IL31诱导的病症选自特应性皮炎、瘙痒症、哮喘、银屑病、硬皮病和湿疹。

58.根据权利要求52至57中任一项所述的方法，其中肠胃外施用所述抗体或所述药物组合物。

59.根据权利要求52至58中任一项所述的方法，其中所述抗体或所述药物组合物是通过肌内途径、腹膜内途径、脑脊髓内途径、皮下途径、动脉内途径、滑膜内途径、鞘内途径或吸入途径施用的。

60.根据权利要求52至59中任一项所述的方法，其中以每剂0.01mg/kg体重至100mg/kg体重的量施用所述抗体。

61.根据权利要求52至60中任一项所述的方法，其中所述方法包括与所述抗体或所述药物组合物组合施用Jak抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂或MAPK抑制剂。

62.根据权利要求52至61中任一项所述的方法，其中所述方法包括与所述抗体或所述药物组合物组合施用选自以下的一种或多种抗体：抗IL4R抗体、抗IL17抗体、抗TNFα抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CD25抗体、抗IL4抗体、抗IL13抗体、抗IL23抗体、抗IgE抗体、抗CD11α抗体、抗IL6R抗体、抗α4-整合素抗体、抗IL12抗体、抗IL1β抗体、抗IL5抗体、抗IL5R抗体、抗IL22抗体、抗IL22R抗体、抗IL33抗体、抗IL33R抗体、抗TSLP抗体、抗TSLPR抗体和抗BlyS抗体。

63.一种降低细胞中IL31信号传导功能的方法，所述方法包括在允许所述抗体与细胞外IL31结合的条件下向所述细胞暴露根据权利要求1至36中任一项所述的抗体或根据权利要求40至51中任一项所述的药物组合物，从而降低所述细胞与IL31受体的结合和/或降低所述细胞的IL31信号传导功能。

64.根据权利要求63所述的方法，其中将所述细胞离体暴露于所述抗体或所述药物组合物。

65.根据权利要求63所述的方法，其中将所述细胞在体内暴露于所述抗体或所述药物组合物。

66.根据权利要求61至65中任一项所述的方法，其中所述细胞是犬类细胞、猫类细胞或马类细胞。

67.一种检测来自伴生动物物种的样品中的IL31的方法，所述方法包括在允许所述抗体与IL31结合的条件下使所述样品与根据权利要求1至36中任一项所述的抗体或根据权利要求40至51中任一项所述的药物组合物接触，并在所述样品中检测是否在所述抗体与IL31之间形成复合物。

68.根据权利要求67所述的方法，其中所述样品是从犬类、猫类或马类获得的生物样品。

长效兽用抗IL31抗体

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2020年4月22日提交的美国临时申请号63/014,033和2020年4月23日提交的美国临时申请号63/014,549的权益,出于任何目的将它们各自通过引用以其整体并入本文。

序列表

[0002] 本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表以2021年4月21日创建、大小为225Kb的名为2021-04-21_01157-0034-00PCT_ST25.txt的文件提供。将在电子格式的序列表中的信息通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及分离的长效抗IL31抗体,例如,其与犬类IL31和/或猫类IL31结合;以及所述分离的长效抗IL31抗体的使用方法,例如,治疗例如伴生动物(如犬类、猫类和马类)的IL31诱导的病症或降低细胞的IL31信号传导功能。

背景技术

[0004] 白细胞介素31(IL31)是主要由Th2细胞产生的细胞因子,并且被认为参与促进皮肤病,如瘙痒和其他形式的过敏性疾病(例如,特应性皮炎)。IL31通过结合其受体和激活下游活性(如JAK1的活化)起作用,并且被认为引起与皮炎和其他障碍相关的许多临床问题。

[0005] 伴生动物(如猫、狗和马)患有许多类似于人皮肤病的皮肤病,包括特应性皮炎。然而,所述IL31序列在人、猫、狗与马之间是不同的。因此,需要具有增加的血清半衰期的化合物及方法,所述化合物及方法可特异性地用于结合伴生动物IL31以降低IL31信号传导并治疗IL31诱导的病症,并且可延长给药之间的间隔和/或使得施用的剂量减少。

发明内容

[0006] 在一些实施方案中,提供了与犬类IL31结合的长效的分离的抗体。在一些实施方案中,抗IL31抗体具有增加的血清半衰期。在一些实施方案中,所述抗IL31抗体包含变体Fc多肽,其中所述抗IL31抗体相对于包含野生型Fc多肽的抗体具有增加的血清半衰期。

[0007] 在一些实施方案中,提供了与犬类IL31结合的分离的抗体,并且其中所述抗体包含来自伴生动物物种的变体IgG Fc多肽,所述变体IgG Fc多肽能够以相对于所述野生型Fc多肽增加的亲和力与新生儿Fc受体(FcRn)结合。在一些实施方案中,所述抗体结合包含SEQ ID NO:22的氨基酸34-50的表位。在一些实施方案中,所述抗体结合包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的表位。在一些实施方案中,所述抗体结合包含PSDX_1X_2KI(SEQ ID NO:45)的氨基酸序列的表位,其中X是任何氨基酸残基。在一些实施方案中,X_1是疏水性氨基酸。在一些实施方案中,X_1选自A、V、I和L。在一些实施方案中,X_1选自V和I。在一些实施方案中,X_2是亲水性氨基酸。在一些实施方案中,X_2选自A、R、K、Q和N。在一些实施方案中,X_2选自R和Q。在一些实施方案中,X_1是V且X_2是R。在一些实施方案中,X_1是I并且X_2是Q。在一些实施方案中,所述

抗体结合包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的表位。

[0008] 在一些实施方案中,所述抗体以小于$5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$5x10^{-11}$M、小于$1x10^{-11}$M、小于$5x10^{-12}$M、或小于$1x10^{-12}$M的解离常数(Kd)与犬类IL31结合,所述解离常数是通过生物膜层干涉法测量的。

[0009] 在一些实施方案中,如通过STAT-3磷酸化的降低所测量的,所述抗体降低伴生动物物种中的IL31信号传导功能。在一些实施方案中,所述伴生动物物种是犬类(canine)、猫类(feline)或马类(equine)。

[0010] 在一些实施方案中,如通过免疫印迹分析和/或生物膜层干涉法所测定的,所述抗体与猫类IL31或马类IL31结合。在一些实施方案中,所述抗体与单克隆M14抗体竞争结合犬类IL31。在一些实施方案中,所述抗体与单克隆M14抗体竞争结合猫类IL31。在一些实施方案中,如通过免疫印迹分析和/或生物膜层干涉法所测定的,所述抗体不结合人IL31。

[0011] 在一些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,所述抗体是犬源化、猫源化、马源化或嵌合抗体。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体,其包含鼠类可变重链框架区或鼠类可变轻链框架区。

[0012] 在一些实施方案中,所述抗体包含重链和轻链,其中:

a.所述重链包含CDR-H1序列,所述CDR-H1序列与SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;CDR-H2序列,所述CDR-H2序列与SEQ ID NO:2、62、89或87的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;和CDR-H3序列,所述CDR-H3序列与SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性,并且

b.所述轻链包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:63的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;CDR-L2序列,所述CDR-L2序列与SEQ ID NO:9的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;和CDR-L3序列,所述CDR-L3序列与SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性。

[0013] 在一些实施方案中,所述抗体包含重链,所述重链包含(a)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1,(b)包含SEQ ID NO:2或89的氨基酸序列的CDR-H2,和(c)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3。

[0014] 在一些实施方案中,所述抗体包含重链,所述重链包含(a)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1,(b)包含SEQ ID NO:62或87的氨基酸序列的CDR-H2,和(c)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3。

[0015] 在一些实施方案中,所述抗体包含轻链,所述轻链包含(a)包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR-L1,(b)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2,和(c)包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR-L3。

[0016] 在一些实施方案中,所述抗体包含轻链,所述轻链包含(a)包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR-L1,(b)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2,和(c)包含SEQ ID NO:10

的氨基酸序列的CDR-L3。

[0017] 在一些实施方案中,所述抗体包含以下中的一项或多项:(a)SEQ ID NO:4、70或79的可变区重链框架1(HC-FR1)序列、(b)SEQ ID NO:5、71或80的HC-FR2序列、(c)SEQ ID NO:6、72、73或81的HC-FR3序列、(d)SEQ ID NO:7、74、124或82的HC-FR4序列、(e)SEQ ID NO:11、75或83的可变区轻链框架1(LC-FR1)序列、(f)SEQ ID NO:12、76或84的LC-FR2序列、(g)SEQ ID NO:13、77或85的LC-FR3序列或(h)SEQ ID NO:14、78或86的LC-FR4序列。

[0018] 在一些实施方案中,所述抗体包含:

a.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:24的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

b.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

c.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列。

[0019] 在一些实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:16、或SEQ ID NO:32的可变轻链序列。在一些实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:123或SEQ ID NO:33的可变重链序列。在一些实施方案中,所述抗体包含:SEQ ID NO:24的可变轻链序列和SEQ ID NO:25的可变重链序列;SEQ ID NO:16的可变轻链序列和SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123的可变重链序列;或SEQ ID NO:32的可变轻链序列和SEQ ID NO:33的可变重链序列。

[0020] 在一些实施方案中,所述抗体是包含源自伴生动物的恒定重链区或恒定轻链区的嵌合抗体。

[0021] 在一些实施方案中,所述变体IgG Fc多肽以比所述野生型IgG Fc多肽更大的亲和力与FcRn结合,所述亲和力是通过生物膜层干涉法、表面等离子体共振或任何蛋白质-蛋白质相互作用工具在约5.0至约6.5范围内的pH下,如在约5.0的pH、约5.2的pH、约5.5的pH、约6.0的pH、约6.2的pH或约6.5的pH下测量的。

[0022] 在一些实施方案中,所述变体IgG Fc多肽以小于$5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$5x10^{11}$M、小于$1x10^{11}$M、小于$5x10^{-12}$M或小于$1x10^{-12}$M的解离常数(Kd)与FcRn结合,所述解离常数是通过生物膜层干涉法、表面等离子体共振或任何蛋白质-蛋白质相互作用工具在约5.0至约6.5范围内的pH下,如在约5.0的pH、约5.5的pH、约6.0的pH或约6.5的pH下测量的。

[0023] 在一些实施方案中,所述变体IgG Fc多肽例如在低pH下以相对于所述野生型Fc多

肽增加的亲和力与FcRn结合，并且其中所述抗体相对于包含野生型Fc多肽的抗体具有增加的血清半衰期。

[0024] 在一些实施方案中，所述变体IgG Fc多肽包含SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106或SEQ ID NO:107的氨基酸序列。

[0025] 在一些实施方案中，所述变体IgG Fc多肽包含：

a)在对应于SEQ ID NO:90的位置23的位置处的酪氨酸或苯丙氨酸；

b)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸；

c)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的组氨酸；

d)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的酪氨酸；

e)在对应于SEQ ID NO:90的位置207的位置处的酪氨酸；

f)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的组氨酸；

g)在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的酪氨酸；或

h)在对应于SEQ ID NO:90的位置207的位置处的酪氨酸。

[0026] 在一些实施方案中，所述变体IgG Fc多肽包含：

a)在SEQ ID NO:90的位置23处的酪氨酸或苯丙氨酸；

b)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸；

c)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的组氨酸；

d)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的酪氨酸；

e)在SEQ ID NO:90的位置207处的酪氨酸；

f)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的组氨酸；

g)在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的酪氨酸；或

h)在SEQ ID NO:90的位置207处的酪氨酸。

[0027] 在一些实施方案中，所述抗体包含：

a)SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链氨基酸序列；

b)SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列；

c)SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的重链氨基酸序列；

d)SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118或SEQ ID NO:119的重链氨基酸序列；或

e)SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链氨基酸序列。

[0028] 在一些实施方案中，所述抗体包含：

a.(i)SEQ ID NO:26的轻链氨基酸序列；(ii)SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链氨基酸序列；或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列；

b.(i)SEQ ID NO:21的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;

c.(i)SEQ ID NO:37的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;

d.(i)SEQ ID NO:38的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118或SEQ ID NO:119的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;或

e.(i)SEQ ID NO:39的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0029] 在一些实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:21的轻链氨基酸序列。在一些实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列。

[0030] 在一些实施方案中,所述抗体是选自Fv、scFv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$和Fab'-SH的抗体片段。

[0031] 在一些实施方案中,所述抗体是双特异性的,其中所述抗体结合IL31和选自以下的一种或多种抗原:IL4R、IL17、TNFα、CD20、CD19、CD25、IL4、IL13、IL23、IgE、CD11α、IL6R、α4-整合素、IL12、IL1β、IL5、IL5R、IL22、IL22R、IL33、IL33R、TSLP、TSLPR或BlyS。

[0032] 在一些实施方案中,提供了分离的核酸,其编码上文所述的抗IL31抗体。在一些实施方案中,提供了宿主细胞,其包含编码上文所述的抗IL31抗体的核酸。在一些实施方案中,提供了产生抗IL31抗体的方法,所述方法包括培养包含编码上文所述的抗IL31抗体的核酸的这种宿主细胞并分离所述抗体。

[0033] 在一些实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的抗IL31抗体和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的抗IL31抗体和药学上可接受的载体,其中所述药学上可接受的载体包含L-组氨酸、氯化钠和聚山梨醇酯80。

[0034] 在一些实施方案中,所述药物组合物具有5.0至6.2的pH。在一些实施方案中,所述药物组合物具有5.0至6.0、或5.3至5.7或5.5的pH。

[0035] 在一些实施方案中,所述药物组合物的L-组氨酸浓度为5mM至100mM、10mM至50mM、20mM至30mM、10至30mM或20mM。

[0036] 在一些实施方案中,所述药物组合物的氯化钠浓度为80至200mM、100至175mM、120至150mM、或140mM。

[0037] 在一些实施方案中,所述药物组合物的聚山梨醇酯80浓度为0.005mg/mL至0.5mg/mL、0.01mg/mL至0.1mg/mL、或0.05mg/mL。

[0038] 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体包含至少一种糖。在一些实施方案中,所述药物组合物的至少一种糖的浓度为0.5%至20%、1%至10%、1%至5%、或1%至3%。在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体包括蔗糖、海藻糖、D-甘露糖醇、麦芽糖

和/或山梨糖醇。

[0039] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含抗细菌剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含间甲酚或对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施方案中，所述药物组合物包含0.2%间甲酚和/或0.9%对羟基苯甲酸甲酯。

抗体和药物组合物的用途

[0040] 在一些实施方案中，提供了治疗患有IL31诱导的病症的伴生动物物种的方法，包括向所述伴生动物物种施用治疗有效量的本文所述的抗IL31抗体或包含本文所述的抗体的药物组合物。

[0041] 在一些实施方案中，提供了治疗患有IL31诱导的病症的伴生动物物种的方法，包括向所述伴生动物物种施用长效抗IL31抗体。在一些实施方案中，向所述伴生动物物种每4周、每5周、每6周、每7周、每8周、每9周、每10周、每12周、每14周、每16周、每18周、每20周、每22周或每24周施用治疗有效量的抗IL31抗体。

[0042] 在一些实施方案中，所述伴生动物物种是犬类、猫类或马类。在一些实施方案中，所述IL31诱导的病症是瘙痒性或过敏性病症。在一些实施方案中，所述IL31诱导的病症选自特应性皮炎、瘙痒症、哮喘、银屑病、硬皮病和湿疹。

[0043] 在一些实施方案中，肠胃外施用所述抗IL31抗体或所述药物组合物。在一些实施方案中，将所述抗IL31抗体或药物组合物通过肌内途径、腹膜内途径、脑脊髓内途径、皮下途径、动脉内途径、滑膜内途径、鞘内途径或吸入途径施用。在一些实施方案中，以每剂0.01mg/kg体重至100mg/kg体重的量施用抗IL31抗体或所述药物组合物。

[0044] 在一些实施方案中，所述方法包括将Jak抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂或MAPK抑制剂与所述抗IL31抗体或所述药物组合物组合施用。在一些实施方案中，所述方法包括与所述抗IL31抗体或所述药物组合物组合施用选自以下的一种或多种抗体：抗IL4R抗体、抗IL17抗体、抗TNFα抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CD25抗体、抗IL4抗体、抗IL13抗体、抗-IL23抗体、抗IgE抗体、抗CD11α抗体、抗IL6R抗体、抗α4-整合素抗体、抗IL12抗体、抗IL1β抗体、抗IL5抗体、抗IL5R抗体、抗IL22抗体、抗IL22R抗体、抗IL33抗体、抗IL33R抗体、抗TSLP抗体、抗TSLPR抗体和抗-BlyS抗体。

[0045] 在一些实施方案中，提供了降低细胞中IL31信号传导功能的方法，所述方法包括在允许所述抗体与细胞外IL31结合的条件下向所述细胞暴露抗IL31抗体与本文所述的药物组合物，从而降低所述细胞与IL31受体的结合和/或降低所述细胞的IL31信号传导功能。在一些实施方案中，所述细胞离体暴露于所述抗体或所述药物组合物。在一些实施方案中，所述细胞在体内暴露于所述抗体或所述药物组合物。在一些实施方案中，所述细胞是犬类细胞、猫类细胞、或马类细胞。

[0046] 在一些实施方案中，提供了用于检测来自伴生动物物种的样品中的IL31的方法，所述方法包括在允许所述抗体与IL31结合的条件下使所述样品与抗IL31抗体或本文所述的药物组合物接触，并在样品中检测是否在所述抗体与IL31之间形成复合物。在一些实施方案中，所述样品是从犬类、猫类或马类获得的生物样品。

附图说明

[0047] 图1A是M14、M18、M19和M87小鼠单克隆抗体克隆的可变轻链序列的比对。图1B是

M14、M18、M19和M87小鼠单克隆抗体克隆的可变重链序列的比对。

[0048] 图2A和图2B是用不同浓度的嵌合M14抗体进行的犬类IL31结合分析的图。

[0049] 图3A和图3B是用不同浓度的犬源化M14抗体进行的犬类IL31结合分析的图。

[0050] 图4是示出在不同浓度的犬源化M14抗体下受抑制的犬类IL31信号传导的免疫印迹。

[0051] 图5A和图5B分别是用M14抗体和抗GST抗体探测的GST-犬类-IL31缺失的免疫印迹。

[0052] 图6A和图6B分别是用M14抗体和抗GST抗体探测的GST-犬类-IL31缺失的免疫印迹。

[0053] 图7A和图7B分别是用M14抗体和抗FC抗体探测的与人Fc融合的猫类和马类IL31蛋白的免疫印迹。

[0054] 图8示出了使用抗犬类IL31抗体(上部小图)和抗GST抗体(下部小图)进行的成熟犬类IL31表位的精细表位作图和丙氨酸扫描的免疫印迹分析。

[0055] 图9示出了使用抗犬类IL31抗体(上部小图)和抗GST抗体(下部小图)进行的成熟犬类IL31表位的精细表位作图和丙氨酸扫描的免疫印迹分析。

[0056] 图10示出了使用抗犬类IL31抗体(上部小图)和抗GST抗体(下部小图)进行的成熟犬类IL31表位的精细表位作图和丙氨酸扫描的免疫印迹分析。

[0057] 图11示出了使用抗犬类IL31抗体(上部小图)和抗GST抗体(下部小图)进行的成熟犬类IL31表位的精细表位作图和丙氨酸扫描的免疫印迹分析。

[0058] 图12示出了使用抗犬类IL31抗体(上部小图)和抗GST抗体(下部小图)进行的成熟犬类IL31表位的精细表位作图和丙氨酸扫描的免疫印迹分析。

[0059] 图13是抗犬类IL31抗体M14与海象IL31的免疫印迹交叉反应性。

[0060] 图14示出了各种浓度(12.5、25、50、100和200nM)的犬类FcRn与野生型犬类IgG-B Fc多肽的结合的Biacore传感图。

[0061] 图15示出了各种浓度(12.5、25、50、100和200nM)的犬类FcRn与变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)Y的结合的Biacore传感图。

[0062] 图16示出了各种浓度(12.5、25、50、100和200nM)的犬类FcRn与变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)F的结合的Biacore传感图。

[0063] 图17示出了各种浓度(12.5、25、50、100和200nM)的犬类FcRn与变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)M的结合的Biacore传感图。

[0064] 图18示出了各种浓度(12.5、25、50、100和200nM)的犬类FcRn与变体犬类IgG-B Fc多肽YTE的结合的Biacore传感图。

[0065] 图19是与不具有所述Phe突变的嵌合变体犬类IgG-A Fc(C)和不具有所述Phe突变的IgG-D Fc(D)相比,嵌合变体犬类IgG-A Fc F00抗体(A)和IgG-D Fc F00抗体(B)与犬类FcRn的结合的OctetRed传感图。

[0066] 图20示出了嵌合变体犬类IgG-A F00抗体(“IgG-A F00”;n＝2)和不具有Phe突变的嵌合变体犬类IgG-A(“IgG-A”;n＝2)在以2mg/kg皮下施用于大鼠后的血清药代动力学特征。

[0067] 图21是与具有野生型犬类IgG-B的嵌合抗体相比,具有变体犬类IgG-B Fc(0Y0、

0YH、0YY或00Y)的嵌合抗体与犬类FcRn的结合的OctetRed传感图。

[0068] 图22是示出了由如实施例18中所述的狗体内药代动力学研究产生的随时间归一化的抗体百分比的图表。

序列说明

[0069] 表1提供了本文中提及的某些序列的列表。

表1：某些序列的说明

SEQ ID NO:	序列	说明
1	GDSITSGYW	小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变重链CDR-H1氨基酸序列
2	YISYSGITDYNPSLKS	小鼠抗体克隆M14和M19的可变重链CDR-H2氨基酸序列
62	YISYSGITYYNPSLKS	小鼠抗体克隆M18的可变重链CDR-H2氨基酸序列
89	YISYSGITDY	小鼠抗体克隆M14和M19的替代可变重链CDR-H2氨基酸序列
87	YISYSGITYY	小鼠抗体克隆M18的替代可变重链CDR-H2氨基酸序列
3	ARYGNYGYAMDY	小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变重链CDR-H3氨基酸序列
4	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVT	小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR1氨基酸序列
5	NWIRKFPGNKLEYMG	小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR2氨基酸序列
6	RISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYC	小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR3氨基酸序列
7	WGQGTSVTVSS	小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR4氨基酸序列
8	RASESVDTYGNSFMH	小鼠抗体克隆M14和M19的可变轻链CDR-L1氨基酸序列
63	RASESVDTYGNSFIH	小鼠抗体克隆M18的可变轻链CDR-L1氨基酸序列
9	RASNLES	小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变轻链CDR-L2氨基

		酸序列
10	QQSYEDPWT	小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变轻链CDR-L3氨基酸序列
11	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR1氨基酸序列
12	WYQQKSGQSPKLLIY	小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR2氨基酸序列
13	GIPARFGGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYC	小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR3氨基酸序列
14	FGGGTKLEIK	小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR4氨基酸序列
15	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVSS	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列
123	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVSS	小鼠抗体克隆M14的替代犬源化可变重链氨基酸序列
16	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGTDFTLTIDPVQADDVATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIK	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变轻链氨基酸序列
70	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVT	犬源化M14 HC-FR1
71	NWIRKFPGNKLEYMG	犬源化M14 HC-FR2
72	RITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYC	犬源化M14 HC-FR3
73	NPSLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYC	替代犬源化M14 HC-FR3
74	WGQGTLVTVSS	犬源化M14 HC-FR4
124	WGQGTSVTVSS	替代犬源化M14 HC-FR4
75	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISC	犬源化M14 LC-FR1
76	WYQQKPGQSPKLLIY	犬源化M14 LC-FR2
77	GIPARFGGSGSGTDFTLTIDPVQADDVATYYC	犬源化M14 LC-FR3
78	FGGGTKLEIK	犬源化M14 LC-FR4
17	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLHSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVVHPASNTKVDKPVFNECRCTDTPCPVPEPLGGPSVLIFPPKPKDILRITRTPEVTCVVLDLGREDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLPIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKARGRAHKPSVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNGQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSLSHSPGK	来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-A
18	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS	来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-B

	VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
19	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSQSGSTVALACLVSGYIPEPVT VSWNSVSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPATNTKVDKPVAKECECKCNCNNCPCPGC GLLGGPSVFIFPPKPKDILVTARTPTVTCVVVDLDPENP EVQISWFVDSKQVQTANTQPREEQSNGTYRVVSVLPIGH QDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVY VLPPSRDEMSKNTVTLTCLVKDFFPPEIDVEWQSNGQQE PESKYRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFIC AVMHEALHNHYTQISLSHSPGK	来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-C
20	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSTVTVPSSRWP SETFTCNVVHPASNTKVDKPVPKESTCKCISPCPVPESL GGPSVFIFPPKPKDILRITRTPEITCVVLDLGREDPEVQ ISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLPIEHQDW LTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLP PSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSNGQPEPE SKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDTFTCAV MHEALQNHYTDLSLSHSPGK	来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-D
21	DIVMTQSPASLSVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHW YQQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSGTDFTLT IDPVQADDVATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRNDAQP AVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDINVKWKVDG VIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSSTLTMSSTEYLSHELY SCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	来自小鼠抗体克隆M14的犬源化轻链序列和犬类轻链恒定区
22	MLSHTGPSRFALFLLCSMETLLSSHMAPTHQLPPSDVRK IILELQPLSRGLLEDYQKKETGVPESNRTLLLCLTSDSQ PPRLNSSAILPYFRAIRPLSDKNIIDKIIEQLDKLKFQH EPETEISVPADTFECKSFILTILQQFSACLESVFKSLNS GPQ	犬类IL31氨基酸序列
23	PSDVRKIILELQPLSRG	犬类IL31表位
24	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHW YQQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRTDFTLT IDPVEADDVATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIK	小鼠抗体克隆M14的可变轻链氨基酸序列
25	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS S	小鼠抗体克隆M14的可变重链氨基酸序列
26	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHW YQQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRTDFTLT IDPVEADDVATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRNDAQP AVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLLNSFYPKDINVKWKVDG VIQDTGIQESVTEQDKDSTYSLSSTLTMSSTEYLSHELY SCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD	嵌合小鼠抗体克隆M14可变轻链和犬类轻链恒定区
27	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI	嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B

	GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
28	MLSHAGPARFALFLLCCMETLLPSHMAPAHRLQ***PSDVRK I***ILELRPMSKGLLQDYLKKEIGLPESNHSSLPCLSSDSQ LPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIIEQLDKLKFQR EPEAKVSMPADNFERKNFILAVLQQFSACLEHVLQSLNS GPQ	猫类IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_011286140.1 [家猫（felis catus）]
29	MVSHIGSTRFALFLLCCLGTLMFSHTGPIYQLQPKEIQA IIVELQNLSKKLLDDYLNKEKGVQKFDSDLPSCFTSDSQ APGNINSSAILPYFKAISPSLNNDKSLYIIEQLDKLNFQ NAPETEVSMPTDNFERKRFILTILRWFSNCLELAMKTLT TAEQALPPLDPSTPHAGAVALTHHQQDRTALDRAVFPFV WAAPRGGEVGDGGH	马类IL31氨基酸序列
30	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHW YQQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRTDFTLT IDPVEADDVATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRSDAQP SVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYPKEVNVKWKVDG VVQNKGIQESTTEQNSKDSTYSLSSTLTMSSTEYQSHEK FSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	嵌合小鼠抗体克隆M14可变轻链和猫类轻链恒定区
31	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWL SDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDHPPGPKPCDCPKCP PPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPD DSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPI LHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQ VYVLPPAQEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQ PEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和猫类重链恒定区
32	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTISCRASESVDTYGNSFMHW YQQKPGQSPKLLIYRASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDAATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIK	来自小鼠抗体克隆M14的猫源化可变轻链序列
33	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWVRQ APGKGLQWVAYISYSGITDYADSVKGRFTISRDNAKNTL YLQLNNLKAEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS S	来自小鼠抗体克隆M14的猫源化可变重链序列
79	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVT	猫源化M14 HC-FR1
80	NWVRQAPGKGLQWVA	猫源化M14 HC-FR2
81	ADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQLNNLKAEDTATYYCA	猫源化M14 HC-FR3
82	WGQGTLVTVSS	猫源化M14 HC-FR4
83	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTISC	猫源化M14 LC-FR1
84	WYQQKPGQSPKLLIY	猫源化M14 LC-FR2
85	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDAATYYC	猫源化M14 LC-FR3
86	FGGGTKLEIK	猫源化M14 LC-FR4
34	EIQMTQSPSSLSASPGDRVTISCRASESVDTYGNSFMHW YQQKPGQSPKLLIYRASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDAATYYCQQSYEDPWTFGGGTKLEIKRSDAQP SVFLFQPSLDELHTGSASIVCILNDFYPKEVNVKWKVDG VVQNKGIQESTTEQNSKDSTYSLSSTLTMSSTEYQSHEK FSCEVTHKSLASTLVKSFNRSECQRE	来自小鼠抗体克隆M14的猫源化轻链序列
35	DVQLVESGGDLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWVRQ APGKGLQWVAYISYSGITDYADSVKGRFTISRDNAKNTL YLQLNNLKAEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS	来自小鼠抗体克隆M14的猫源化重链序列

	SASTTAPSVFPLAPSCGTTSGATVALACLVLGYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQASGLYSLSSMVTVPSSRWL SDTFTCNVAHPPSNTKVDKTVRKTDHPPGPKPCDCPKCP PPEMLGGPSIFIFPPKPKDTLSISRTPEVTCLVVDLGPD DSDVQITWFVDNTQVYTAKTSPREEQFNSTYRVVSVLPI LHQDWLKGKEFKCKVNSKSLPSPIERTISKAKGQPHEPQ VYVLPPAQEELSRNKVSVTCLIKSFHPPDIAVEWEITGQ PEPENNYRTTPPQLDSDGTYFVYSKLSVDRSHWQRGNTY TCSVSHEALHSHHTQKSLTQSPGK	
36	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRA TISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKSGQSPKLLIYRASNL ESGIPARFGGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYCQQSYE DPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC	小鼠抗体克隆M14的轻链氨基酸序列
37	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRA TISCRASESVDTYGNSFIHWYQQKPGQSPKLLIYRASNL ESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYCQQSYE DPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC	小鼠抗体克隆M18的轻链氨基酸序列
38	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRA TISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNL ESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDIATYYCQQSYE DPWTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC	小鼠抗体克隆M19的轻链氨基酸序列
39	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRA TISYRASKSVSTSGYSYMHWNQQKPGQPPRLLIYLVSNL ESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHIRE LTRSFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASV VCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC	小鼠抗体克隆M87的轻链氨基酸序列
64	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRA TISCRASESVDTYGNSFIHWYQQKPGQSPKLLIYRASNL ESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYCQQSYE DPWTFGGGTKLEIK	小鼠抗体克隆M18的可变轻链氨基酸序列
65	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRA TISCRASESVDTYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNL ESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDIATYYCQQSYE DPWTFGGGTKLEIK	小鼠抗体克隆M19的可变轻链氨基酸序列
66	METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRA TISYRASKSVSTSGYSYMHWNQQKPGQPPRLLIYLVSNL ESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHIRE LTRSFGGGTKLEIK	小鼠抗体克隆M87的可变轻链氨基酸序列
40	MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDY NPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	小鼠抗体克隆M14的可变铰重链氨基酸序列
41	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDY NPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	小鼠抗体克隆M18的可变铰重链氨基酸序列
42	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNELEYMGYISYSGITYY NPSLKSRFSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY	小鼠抗体克隆M19的可变铰重链氨基酸序列

	GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	
43	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGS	小鼠抗体克隆M87的可变铰重链氨基酸序列
67	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVSS	小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列
68	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNELEYMGYISYSGITYYNPSLKSRFSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVSS	小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列
69	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYCARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSS	小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列
44	SSHMAPTHQLP***PSDVRKI***ILELQPLSRGLLEDYQKKETGVPESNRTLLLCLTSDSQPPRLNSSAILPYFRAIRPLSDKNIIDKIIEQLDKLKFQHEPETEISVPADTFECKSFILTILQQFSACLESVFKSLNSGPQ	成熟犬类IL31氨基酸序列
45	PSDX$_1$X$_2$KI，其中X$_1$和X$_2$是任何氨基酸；或其中X$_1$是疏水性氨基酸，或其中X$_1$选自A、V、I和L，或其中X$_1$选自V和I；并且其中X$_2$是亲水性氨基酸，或其中X$_2$选自A、R、K、Q和N；或其中X$_2$选自R和Q。	IL31表位
88	PSDVRKI	替代犬类IL31表位
46	MASHSGPSTSVLFLFCCLGGWLASHTLPVRLLRPSDDVQKIVEELQSLSKMLLKDVEEEKGVLVSQNYTLPCLSPDAQPPNNIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	人IL31前体氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : NP_001014358.1
47	MLSHAGPARFALFLLCFMGTSLTSQTAPIHQLH***PSDVRKI***ILELQPLSKGLLEDYLKKEMGVPESNHFLLPCLTSDSQPPRINSSAILPYFRAIRPLSDKNTINKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFESKSFILAILQQFSACLDHVFKSLNPGPQQVMQGHLIEPIPSGTADV	预测的海象IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_004395998.1 [太平洋海象(odobenus rosmarus divergens)]
48	MLSHAGPARFALFLLCFMGTSLTSQTAPIHQLH***PSDVRKI***ILELQPLSKGLLEDYLKKEMGVPESNHFLLPCLTSDSQPPRINSSAILPYFRAIRPLSDKNTINKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFESKSFILAILQQFSACLDHVFKSLNPGPQQVMQGHLIEPIPSGTADV*GSGSHHHHHH*	海象_IL31_His6
49	MASHSGPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQKI***VEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQPPNIIHSPAIRAYLKTIRELDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT	预测的东非狒狒IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_003907358.1 [东非狒狒(papio anubis)]
50	MASHSGPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQKI***VEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQPPNIIHSPAIRAYLKTIRELDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQATT*GSGSHHHHHH*	东非狒狒_IL31_His6
51	MLSRAVPAGFALFLLCYMETLLTSHTAPTHRLP***PSDVRKI***ILELQPLSKGLLEDYLKKETGLPESNHSLVPCLTSDSEAPHINSSAILPYFRAIRPLSDKNVIDKIIEQLDKLKFQHEPETEVSVPADTFEGKSFILTILQQFSACLERVFKSLNPGAQ	预测的北极熊IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 :

		XP_008687166.1 [白熊(ursus maritimus)]
52	MLSHAGPARFALFLLCFMETSLTSQTVPIHQLQ***PSDVRK I***ILELQPLSKGLLEDYLKKEMGVPESNHFLLPCLTSDSQ PPRINSSAILPYFRAIRPLSDKNIINKIIEQLDKLKFQH EPETEVSVPADTFESKSFILTILQQFSACLGHVLKSLNP GPQQVMQGHLAKPIPSGTADMYETLRHHH	预测的威得尔海豹IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_006746595.1 [威得尔海豹(leptonychotes weddellii)]
53	MLSHAGPARFALFLLCCMETLLPSHMAPTHRLQ***PSDVRK I***ILELRPMSKGLLQDYLKKEMGLPESNHSSLPCLSSDSQ LPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIIEQLDKLKFQR EPEAEVSMPADNFERKNFILAVLQQFSACLEHVLQSLNS GPQ	预测的东北虎IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_007079636.1 [东北虎(panthera tigris altaica)]
54	MLSHAGPARFALFLLCCMETLLPSHMAPTHRLQ***PSDVRK I***ILELRPMSKGLLQDYLKKEMGLPESNHSSLPCLSSDSQ LPHINGSAILPYFRAIRPLSDKNTIDKIIEQLDKLKFQR EPEAEVSMPADNFERKNFILAVLQQFSACLEHVLQSLNS GSQ	预测的猎豹IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_014919275.1 [猎豹(acinonyx jubatus)]
55	MASHSGPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQK I***VEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQP PNIIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQD APETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTS GAQQATT	预测的食蟹猴IL31氨基酸序列 GenBank 参 考 号 : EHH66805.1 [食蟹猴(macaca fascicularis)]
56	GPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQKI***VEEL QSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQPPNIIH SPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQDAPETN ISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTSGAQQA TT	预测的恒河猴IL31氨基酸序列(部分) GenBank 参 考 号 : EHH21279.1 [恒河猴(macaca mulatta)]
57	MASHSGPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQK I***VKELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQP PNIIHSPAIRAYLKTIRQLDNRSVIDEIIEHLDKLIFQD APETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTS GAQQATT	预测的钻猴IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_011819882.1 [钻猴(mandrillus leucophaeus)]
58	MASHSGPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQK I***VEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYKLPCLTPDAQP PNIIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQD APETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTS GAQQATT	预测的绿猴IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_008003211.1 [绿猴(chlorocebus sabaeus)]
59	MASHSGPATSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLQ***PSDIQK I***VEELQSLSKMLLKDVKEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQP PNIIHSPAIRAYLKTIRQLDNRSVIDEIIEHLDKLIFQD APETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTS GAQQATT	预测的白枕白眉猴IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 : XP_011926625.1 [白枕白眉猴(cercocebus atys)]
60	MASHSGPTTSVLFLLCCLGGWLTSHTLPVHFLR***PSDIQK I***VEELQSLSKMLLKDVEEDKGVLVSQNYTLPCLTPDAQP PNIIHSPAIRAYLKTIRQLDNKSVIDEIIEHLDKLIFQD APETNISVPTDTHECKRFILTISQQFSECMDLALKSLTS	预测的川金丝猴IL31氨基酸序列 NCBI 参 考 号 :

	GAQQATTY	XP_010366647.1 [川金丝猴(Rhinopithecus roxellana)]
61	MIFHTGTTKPTLVLLCCIGTWLATCSLSFGAPISKEDLR TTIDLLKQESQDLYNNYSIKQASGMSADESIQLPCFSLD REALTNISVIIAHLEKVKVLSENTVDTSWVIRWLTNISC FNPLNLNISVPGNTDESYDCKVFVLTVLKQFSNCMAELQ AKDNTTC	鼠类IL31前体氨基酸序列 NCBI参考号：NP_083870 [小鼠]
90	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性野生型犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q + CD16 +
91	PKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL LIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQ PREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALP SPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTCL IKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYF LYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHS PGK	具有铰链的示例性野生型犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q + CD16 +
92	MGVPRPRSWGLGFLLFLLPTLRAADSHLSLLYHLTAVSA PPPGTPAFWASGWLGPQQYLSYNNLRAQAEPYGAWVWEN QVSWYWEKETTDLRTKEGLFLEALKALGDGGPYTLQGLL GCELGPDNTSVPVAKFALNGEDFMTFDPKLGTWNGDWPE TETVSKRWMQQAGAVSKERTFLLYSCPQRLLGHLERGRG NLEWKEPPSMRLKARPGSPGFSVLTCSAFSFYPPELQLR FLRNGLAAGSGEGDFGPNGDGSFHAWSSLTVKSGDEHHY RCLVQHAGLPQPLTVELESPAKSSGSHHHHHH	具有聚His的示例性犬类FcRn
93	MAPRPALATAGFLALLLILLAACRLDAVQHPPKIQVYSR HPAENGKPNFLNCYVSGFHPPEIEIDLLKNGKEMKAEQT DLSFSKDWTFYLLVHTEFTPNEQDEFSCRVKHVTLSEPQ IVKWDRDN	示例性犬类B2M
94	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**F**IARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q + CD16 + L(23)F(F00)
95	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**Y**IARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q + CD16 + L(23)Y(Y00)
96	PVPEPLGGPSVLIFPPKPKD**T**L**F**I**A**RTPEVTCVVLDLGR EDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSREQQFNGTYRVVSVLP I**G**HQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPIERTISKARGRAHKP SVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSN GQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGD PFTCAVMHE**A**L**H**NHYTDLSLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-A Fc(F00;蛋白A+;C1q -;CD16 -) I(21)T； R(23)F； T(25)A；E(80)G；T(205)A；Q(207)H
97	P**A**PE**M**LGGPSVLIFPPKPKD**T**L**L**I**A**RTPEVTCVV**V**DL**DP** EDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQSRE**E**QFNGTYRVVSVLP I**G**HQDWLTGKEFKC**K**VN**NKA**LPSPIERTISKARGRAHKP SVYVLPPSPKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSN GQQEPERKHRMTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGD PFTCAVMHE**A**L**H**NHYTDLSLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-A Fc(蛋白A+；C1q +；CD16 +) V2A；P5M；I21T；R23L；T25A；L35V；G38D；R39P；Q65E；E80G；R93K；H96N；

		I97K；D98A；T205A；Q207H
98	PVPESLGGPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEITCVVLDLGR EDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVLP IGHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSN GQPEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGD TFTCAVMHEALHNHYTDLSLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-D Fc(F00；蛋白A+；C1q -；CD16 -) I(21)T； R(23)F； T(25)A；E(80)G；Q(205)A；Q(207)H
99	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEITCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKEVHTAKTQPREEQFNSTYRVVSVLP IGHQDWLTGKEFKCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSPKELSSSDTVTLTCLIKDFFPPEIDVEWQSN GQPEPESKYHTTAPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGD TFTCAVMHEALHNHYTDLSLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-D Fc(蛋白 A+；C1q +；CD16 +) V2A；S5M；I21T；R23L；T25A；L35V；G38D；R39P；Q65E；E80G；R93K；H96N；I97K；G98A；Q207H
100	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc(0Y0) 蛋白A + C1q + CD16 + Q(82)Y(0Y0)
101	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHHHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc(0YH) Gln82Tyr Asn207His
102	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHYDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHYHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc(0YY) Gln82Tyr Asn207Tyr
103	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHYHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc(00Y) Asn207Tyr
104	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc(YTE) Leu23Tyr Ala25Thr Thr27Glu
105	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLFIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCRVNNIGLPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)F(F00)
106	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLYIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGHQDWLKGKQFTCRVNNIGLPSPIERTISKARGQAHQP	示例性变体犬类IgG-B Fc

	SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	蛋白A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)Y(Y00)
107	PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDP EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLP IGH**Y**DWLKGKQFTC**R**VNN**IG**LPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNG QQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDT FICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G Q(82)Y(0Y0)
108	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**F**IARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
109	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**Y**IARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
110	EVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRISITRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GH**Y**DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
111	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**F**IARTPEVTCVVVDLDPE	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00

	DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
125	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**F**IARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
112	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**Y**IARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
126	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTSVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTL**Y**IARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
113	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GH**Y**DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
127	EVQLVESGPSLVKPGGSLRLTCSVTGDSITSGYWNWIRK FPGNKLEYMGYISYSGITDYNPSLKSRITISRDTSKNQY YLQLNSVTTEDTATYYCARYGNYGYAMDYWGQGTLVTVS SASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVT VSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWP SETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCP APEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE	小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0

	DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPI GH**Y**DWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQ QEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTF ICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK	
114	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDY NPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKP VPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT L**F**IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKT QPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKAL PSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTC LIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSH SPGK	小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
115	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDY NPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKP VPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT L**Y**IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKT QPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKAL PSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTC LIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSH SPGK	小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
116	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNKLEYMGYISYSGITDY NPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKP VPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT LLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKT QPREEQFNGTYRVVSVLPIGH**Y**DWLKGKQFTCKVNNKAL PSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTC LIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSH SPGK	小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
117	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNELEYMGYISYSGITYY NPSLKSRFSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKP VPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT L**F**IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKT QPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKAL PSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTC LIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSH SPGK	小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
118	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNELEYMGYISYSGITYY NPSLKSRFSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY	小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列

	GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKP VPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT L**Y**IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKT QPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKAL PSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTC LIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSH SPGK	和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
119	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSL TCSVTGDSITSGYWNWIRKFPGNELEYMGYISYSGITYY NPSLKSRFSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTS GSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKP VPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDT LLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKT QPREEQFNGTYRVVSVLPIGH**Y**DWLKGKQFTCKVNNKAL PSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSLTC LIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSY FLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSH SPGK	小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0
120	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVKLVESGGGLVQPGGSLRL SCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYT TEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYC ARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGS TSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSV LQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVD KPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL**F**IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTA KTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESL SHSPGK	小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
121	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVKLVESGGGLVQPGGSLRL SCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYT TEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYC ARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGS TSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSV LQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVD KPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTL**Y**IARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTA KTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNK ALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDG SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESL SHSPGK	小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00
122	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVKLVESGGGLVQPGGSLRL SCATSGFTFTDYYMNWVRQPPGKALEWLGFIRNKANGYT TEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYC ARDYYGSCFDYWGQGTTLTVSSASTTAPSVFPLAPSCGS TSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSV LQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVD KPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPK DTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTA KTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGH**Y**DWLKGKQFTCKVNNK ALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL TCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDG	小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列 和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, 0Y0

	SYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESL SHSPGK	

具体实施方式

[0070] 提供了结合犬类IL31和/或猫类IL31的抗体，例如，长效抗IL31抗体。还提供了能够形成结合IL31的抗体的抗体重链和轻链。另外，提供了包含一个或多个特定互补决定区(CDR)的抗体、重链和轻链。提供了编码针对犬类IL31的抗体的多核苷酸。还提供了产生或纯化针对犬类IL31的抗体的方法。提供了使用针对犬类IL31的抗体的治疗方法。此类方法包括但不限于在伴生动物物种中治疗IL31诱导的病症的方法。提供了检测来自伴生动物物种的样品中IL31的方法。

[0071] 还提供了来自伴生动物的变体IgG Fc多肽，其具有增加的与蛋白A的结合、减少的与C1q的结合、减少的与CD16的结合、增加的与FcRn的结合，其可以用于本文提供的IL31抗体的上下文中。

[0072] 为方便读者，提供了本文所用的术语的以下定义。

[0073] 如本文所用，如Kd的数字术语是基于科学测量计算的，因此受到适当的测量误差的影响。在一些情况下，数字术语可以包括化整到最接近的有效数字的数值。

[0074] 如本文所用，“一种/个(a或an)”意指“至少一种/个”或“一种/个或多种/个”，除非另外说明。如本文所用，术语“或”意指“和/或”，除非另外说明。在多个从属权利要求的上下文中，当引用其他权利要求时，“或”的使用仅指替代方案中的那些权利要求。

抗IL31抗体

[0075] 提供了针对IL31的新型抗体，例如结合犬类IL31、猫类IL31和/或马类IL31的抗体。本文提供的抗IL31抗体包括但不限于单克隆抗体、小鼠抗体、嵌合抗体、犬源化抗体、猫源化抗体和马源化抗体。在一些实施方案中，抗IL31抗体是分离的小鼠单克隆抗体，如M14、M18、M19和M87。

[0076] 如下分离单克隆抗体M14、M18、M19和M87。简而言之，用犬类IL31免疫小鼠，并通过标准杂交瘤技术获得小鼠单克隆抗体克隆。用酶联免疫吸附测定(ELISA)筛选产生IL31结合抗体的杂交瘤克隆。基于本文所述的结合亲和力和基于细胞的功能测定，选择产生单克隆抗体M14、M18、M19和M87的杂交瘤克隆用于进一步研究。对四个克隆中的每一个的可变重链(VH)和可变轻链(VL)进行测序并通过序列比对进行分析(图1)。

[0077] 本文还提供了单克隆抗体M14的氨基酸序列。例如，提供了单克隆抗体M14的可变重链CDR(SEQ ID NO:1-3;SEQ ID NO:89是CDR-H2的替代定义)、可变轻链CDR(SEQ ID NO:8-10)、可变区重链框架序列(SEQ ID NO:4-7)和可变区轻链框架序列(SEQ ID NO:11-14)。提供了单克隆抗体M14的可变轻链、轻链、可变重链和可变铰重链的氨基酸序列(分别为SEQ ID NO:24、36、25和40)。

[0078] 另外，提供了单克隆抗体M18、M19和M87的CDR、框架序列、可变轻链、可变重链的氨基酸序列(参见，例如图1)。提供了单克隆抗体M19的可变重链CDR(SEQ ID NO:1-3;SEQ ID NO:89是CDR-H2的替代定义)、可变轻链CDR(SEQ ID NO:8-10)、可变轻链(SEQ ID NO:65)、轻链(SEQ ID NO:38)、可变铰重链(SEQ ID NO:42)和可变重链(SEQ ID NO:68)。提供了单克隆抗体M18的可变重链CDR(SEQ ID NO:1、62和3;SEQ ID NO:87是CDR-H2的替代定义)、可变轻链CDR(SEQ ID NO:63、9和10)、可变轻链(SEQ ID NO:64)、轻链(SEQ ID NO:37)、可变铰重链(SEQ ID NO:41)和可变重链(SEQ ID NO:67)。提供了单克隆抗体M87的可变轻链(SEQ ID NO:66)、轻链(SEQ ID NO:39)、可变铰重链(SEQ ID NO:43)和可变重链(SEQ ID

NO:69)。

[0079] 本文还提供了源自单克隆抗体M14、M18、M19和M87的嵌合、犬源化、猫源化和马源化抗体。在一些实施方案中，提供了犬源化单克隆抗体M14的氨基酸序列，如SEQ ID NO:15-21、70-78和123-124。在一些实施方案中，提供了源自单克隆抗体M14的猫源化抗体的氨基酸序列，如SEQ ID NO:32-35和79-86。在一些实施方案中，提供了源自单克隆抗体M14的嵌合抗体的氨基酸序列，如SEQ ID NO:26、27、30和31。

[0080] 本文的术语“抗体”以最广泛的含义使用并且涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体(如双特异性T细胞衔接器)和三特异性抗体)和抗体片段(如Fab、F(ab')$_2$、ScFv、微型抗体、双抗体、三抗体和四抗体)，只要它们展现出所需的抗原结合活性即可。犬类、猫类和马类物种具有不同种类(类别)的被许多哺乳动物共有的抗体。

[0081] 术语抗体包括但不限于能够与抗原结合的片段，如Fv、单链Fv(scFv)、Fab、Fab'、di-scFv、sdAb(单结构域抗体)和F(ab')2(包括化学连接的F(ab')2)。抗体的木瓜蛋白酶消化产生两个相同的抗原结合片段，称为“Fab”片段，每个片段具有单个抗原结合位点；和残留的“Fc”片段，这一名称反映了容易结晶的能力。胃蛋白酶处理产生F(ab')2片段，其具有两个抗原组合位点并且仍然能够交联抗原。术语抗体还包括但不限于嵌合抗体、人源化抗体和各种物种的抗体，如小鼠、人、食蟹猴、犬类、猫类、马类等。此外，对于本文提供的所有抗体构建体，还考虑了具有来自其他生物的序列的变体。因此，如果公开了鼠类形式的抗体，本领域技术人员将会想到如何将基于鼠类序列的抗体转化为猫、狗、马等序列。抗体片段还包括单链scFv、串联二-scFv、双链抗体、串联三-sdcFv、微抗体等的取向。抗体片段还包括纳米抗体(sdAb，具有单个单体结构域的抗体，如一对重链可变结构域，没有轻链)。在一些实施方案中，抗体片段可以被称为特定物种(例如，小鼠scFv或犬类scFv)。这表示至少部分非CDR区的序列，而不是构建体的来源。在一些实施方案中，抗体包含标记或与第二部分缀合。

[0082] 术语“标记”和“可检测标记”意指与抗体或其分析物附接以使特异性结合对的成员之间的反应(例如，结合)可检测的部分。特异性结合对的经标记的成员被称为“被可检测地标记”。因此，术语“经标记的结合蛋白”是指掺入了标记的蛋白质，所述标记提供结合蛋白的鉴定。在一些实施方案中，标记是可以产生可通过视觉或仪器手段检测的信号的可检测标记物，例如，掺入放射性标记的氨基酸或将生物素基部分附接到多肽，所述生物素基部分可以通过加标记的抗生物素蛋白(例如，含有可以通过光学方法或比色法检测的荧光标记物或酶活性的链霉亲和素)检测。用于多肽的标记的例子包括但不限于以下：放射性同位素或放射性核素(例如，^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm)；色原、荧光标记(例如，FITC、罗丹明、镧系元素磷光体)、酶标记(例如，辣根过氧化物酶、萤光素酶、碱性磷酸酶)；化学发光标记物；生物素基团；由第二报告分子识别的预定多肽表位(例如，亮氨酸拉链对序列、第二抗体的结合位点、金属结合结构域、表位标签)；和如钆螯合物等磁性剂。通常用于免疫测定的标记的代表性例子包括产生光的部分，例如吖啶鎓化合物；和产生荧光的部分，例如荧光素。在这方面，所述部分本身可以未被可检测地标记，但在与又另一种部分反应时可能变得可检测。

[0083] 术语“单克隆抗体”是指基本上同质的抗体群体中的抗体，即构成群体的单独抗体

是相同的,除了可以少量存在的可能天然存在的突变之外。单克隆抗体是高度特异性的,针对单个抗原位点。而且,与典型地包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比,每种单克隆抗体是针对该抗原上的单一决定簇。因此,单克隆抗体样品可以与抗原上的相同表位结合。修饰语“单克隆”指示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体获得,并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,单克隆抗体可以通过Kohler和Milstein,1975,Nature 256:495首次描述的杂交瘤方法制备,或者可以通过重组DNA方法(如美国专利号4,816,567中所述)制备。例如,还可以从使用McCafferty等人,1990,Nature 348:552-554中所述的技术产生的噬菌体文库中分离单克隆抗体。

[0084] 在一些实施方案中,所述单克隆抗体是选自克隆M14、M18、M19和M87的分离的小鼠抗体。

[0085] “氨基酸序列”意指肽或蛋白质中的氨基酸残基序列。术语“多肽”和“蛋白质”可互换地使用以指代氨基酸残基的聚合物,并且不限于最小长度。氨基酸残基的此类聚合物可以含有天然或非天然氨基酸残基,并且包括但不限于氨基酸残基的肽、寡肽、二聚体、三聚体和多聚体。所述定义涵盖了全长蛋白质及其片段两者。所述术语还包括多肽的表达后修饰,例如糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化等。此外,出于本公开文本的目的,“多肽”是指包括对天然序列的修饰(如缺失、添加和取代,在本质上通常是保守的)的蛋白质,只要蛋白质保持所需活性即可。这些修饰可能是故意的(如通过定点诱变),或者可能是偶然的(如通过产生蛋白质的宿主的突变或由于PCR扩增引起的错误)。

[0086] 如本文所用的“IL31”是指由细胞中IL31的表达和加工产生的任何天然IL31。除非另有指示,所述术语包括来自任何脊椎动物来源的IL31,所述脊椎动物包括哺乳动物如灵长类动物(例如人和食蟹猴)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)和伴生动物(例如狗、猫和马类)。所述术语还包括天然存在的IL31变体,例如剪接变体或等位基因变体。

[0087] 在一些实施方案中,犬类IL31包含SEQ ID NO:22或SEQ ID NO:44的氨基酸序列。在一些实施方案中,猫类IL31包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。在一些实施方案中,马类IL31包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列。在一些实施方案中,人IL31包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。在一些实施方案中,海象IL31包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列。在一些实施方案中,鼠类IL31包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列。在其他实施方案中,所述IL31包括氨基酸序列SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59或SEQ ID NO:60。

[0088] 术语抗体的“IL31结合结构域”意指由抗IL31抗体的轻链和重链形成的结合结构域,所述结合结构域结合IL31。

[0089] 在一些实施方案中,IL31结合结构域以比其结合人IL31更大的亲和力结合犬类IL31。在一些实施方案中,所述IL31结合结构域结合如猫类IL31或马类IL31等的其他伴生动物的IL31。在一些实施方案中,所述IL31结合结构域不结合人IL31。

[0090] 如本文所用,术语“表位”是指抗原结合分子(例如,抗体、抗体片段或含有抗体结合区的支架蛋白)结合到靶分子(例如,如蛋白质、核酸、碳水化合物或脂质等抗原)上的位点。表位通常包括如氨基酸、多肽或糖侧链等分子的化学活性表面分组,并且具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。表位可以由所述靶分子的连续或并置的非连续残基(例如,氨基酸、核苷酸、糖、脂质部分)形成。由连续残基(例如,氨基酸、核苷酸、糖、脂质部分)

形成的表位通常在暴露于变性溶剂时保留，而通过三级折叠形成的表位通常在用变性溶剂处理时丢失。表位可包括但不限于至少3个、至少5个或8-10个残基(例如，氨基酸或核苷酸)。在一些例子中，表位长度为少于20个残基(例如，氨基酸或核苷酸)、少于15个残基或少于12个残基。如果两种抗体展现出对一种抗原的竞争性结合，则它们可以结合所述抗原内的相同表位。在一些实施方案中，表位可以通过与抗原结合分子上的CDR残基的一定最小距离来鉴定。在一些实施方案中，表位可以通过上述距离鉴定，并且进一步限于参与抗体残基与抗原残基之间的键(例如，氢键)的那些残基。表位也可以通过各种扫描来鉴定，例如丙氨酸或精氨酸扫描可以指示抗原结合分子可以与之相互作用的一个或多个残基。除非明确指出，否则作为表位的一组残基不排除其他残基为特定抗体的表位的一部分。相反，这样一组的存在表示表位的最小系列(或物种组)。因此，在一些实施方案中，鉴定为表位的一组残基表示与抗原相关的最小表位，而不是抗原上表位的残基的排他列表。

[0091] 在一些实施方案中，所述表位包含氨基酸序列PSDX$_1$X$_2$KI(SEQ ID NO:45)，其中X是任何氨基酸残基。在一些实施方案中，X$_1$是疏水性氨基酸。在一些实施方案中，X$_1$选自A、V、I和L。在一些实施方案中，X$_1$选自V和I。在一些实施方案中，X$_2$是亲水性氨基酸。在一些实施方案中，X$_2$选自A、R、K、Q和N。在一些实施方案中，X$_2$选自R和Q。在一些实施方案中，X$_1$是V且X$_2$是R。在一些实施方案中，X$_1$是I并且X$_2$是Q。在一些实施方案中，所述表位包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述表位包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述表位在SEQ ID NO:22的氨基酸34-50内。在一些实施方案中，所述表位包含SEQ ID NO:22的氨基酸34-50。

[0092] 术语“CDR”意指如通过本领域技术人员的至少一种鉴定方式定义的互补决定区。在一些实施方案中，CDR可以根据以下中的任一种来定义：Chothia编号方案，Kabat编号方案，Kabat和Chothia的组合，AbM定义，contact定义，或者Kabat、Chothia、AbM或contact定义的组合。抗体内的各种CDR可以通过其适当的编号和链类型来表示，包括而不限于CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。本文使用的术语“CDR”还涵盖“高变区”或HVR，包括高变环。

[0093] 在一些实施方案中，抗IL31抗体包含重链，所述重链包含(a)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1；(b)包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:89或SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR-H2；或(c)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3。在一些实施方案中，抗IL31抗体包含轻链，所述轻链包含(a)包含SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR-L1；(b)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2；或(c)包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR-L3。

[0094] 在一些实施方案中，抗IL31抗体包含重链，所述重链包含(a)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1，(b)包含SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR-H2，和(c)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3；以及轻链，所述轻链包含(a)包含SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR-L1，(b)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2，和(c)包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR-L3。

[0095] 在一些实施方案中，抗IL31抗体包含重链，所述重链包含(a)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1，(b)包含SEQ ID NO:62或SEQ ID NO:87的氨基酸序列的CDR-H2，和(c)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3；以及轻链，所述轻链包含(a)包含SEQ ID NO:

8或SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR-L1，(b)包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的CDR-L2，和(c)包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR-L3。

[0096] 如本文所用的术语“可变区”是指包含至少三个CDR的区域。在一些实施方案中，可变区包括三个CDR和至少一个框架区(“FR”)。术语“重链可变区”或“可变重链”可互换地用于指代包含至少三个重链CDR的区域。术语“轻链可变区”或“可变轻链”可互换地用于指代包含至少三个轻链CDR的区域。在一些实施方案中，可变重链或可变轻链包含至少一个框架区。在一些实施方案中，抗体包含选自HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3和HC-FR4的至少一个重链框架区。在一些实施方案中，抗体包含选自LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3和LC-FR4的至少一个轻链框架区。框架区可以并置在轻链CDR之间或重链CDR之间。例如，抗体可以包含具有以下结构的可变重链：(HC-FR1)-(CDR-H1)-(HC-FR2)-(CDR-H2)-(HC-FR3)-(CDR-H3)-(HC-FR4)。抗体可以包含具有以下结构的可变重链：(CDR-H1)-(HC-FR2)-(CDR-H2)-(HC-FR3)-(CDR-H3)。抗体还可以包含具有以下结构的可变轻链：(LC-FR1)-(CDR-L1)-(LC-FR2)-(CDR-L2)-(LC-FR3)-(CDR-L3)-(LC-FR4)。抗体还可以包含具有以下结构的可变轻链：(CDR-L1)-(LC-FR2)-(CDR-L2)-(LC-FR3)-(CDR-L3)。

[0097] 在一些实施方案中，抗IL31抗体包含以下中的一项或多项：(a)SEQ ID NO:4的可变区重链框架1(HC-FR1)序列，(b)SEQ ID NO:5的HC-FR2序列，(c)SEQ ID NO:6的HC-FR3序列，(d)SEQ ID NO:7的HC-FR4序列，(e)SEQ ID NO:11的可变区轻链框架1(LC-FR1)序列，(f)SEQ ID NO:12的LC-FR2序列，(g)SEQ ID NO:13的LC-FR3序列，或(h)SEQ ID NO:14的LC-FR4序列。在一些实施方案中，抗IL31抗体包含(a)SEQ ID NO:16、(b)SEQ ID NO:24或(c)SEQ ID NO:32的可变轻链序列。在一些实施方案中，抗IL31抗体包含(a)SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123；(b)SEQ ID NO:25；或(c)SEQ ID NO:33的可变重链序列。在一些实施方案中，抗IL31抗体包含(a)SEQ ID NO:16的可变轻链序列和SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123的可变重链序列；(b)SEQ ID NO:24的可变轻链序列和SEQ ID NO:25的可变重链序列；或(c)SEQ ID NO:32的可变轻链序列和SEQ ID NO:33的可变重链序列。

[0098] 如本文所用的术语“恒定区”是指包含至少三个恒定结构域的区域。术语“重链恒定区”或“恒定重链”可互换地用于指代包含至少三个重链恒定结构域CH1、CH2和CH3的区域。非限制性示例性重链恒定区包括γ、δ、α、ε和μ。每个重链恒定区对应于一种抗体同种型。例如，包含γ恒定区的抗体是IgG抗体，包含δ恒定区的抗体是IgD抗体，包含α恒定区的抗体是IgA抗体，包含μ恒定区的抗体是IgM抗体，并且包含ε恒定区的抗体是IgE抗体。某些同种型可以进一步细分为子类。例如，IgG抗体包括但不限于IgG1(包含γ_1恒定区)、IgG2(包含γ_2恒定区)、IgG3(包含γ_3恒定区)和IgG4(包含γ_4恒定区)抗体；IgA抗体包括但不限于IgA1(包含α_1恒定区)和IgA2(包含α_2恒定区)抗体；并且IgM抗体包括但不限于IgM1和IgM2。术语“轻链恒定区”或“恒定轻链”可互换地用于指代包含轻链恒定结构域CL的区域。非限制性示例性轻链恒定区包括λ和κ。除非另外表示，否则结构域内的非功能改变性缺失和改变涵盖在术语“恒定区”的范围内。犬类、猫类和马类具有如IgG、IgA、IgD、IgE和IgM等抗体类别。在犬类IgG抗体类别中有IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D。在猫类IgG抗体类别中有IgG1a、IgG1b和IgG2。在马类IgG抗体类别中有IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6和IgG7。

[0099] 术语“嵌合抗体”或“嵌合”是指这样的抗体，其中重链或轻链的一部分源自特定来源或物种，而重链或轻链的其余部分的至少一部分源自不同的来源或物种。在一些实施方

案中,嵌合抗体是指包含来自第一物种(如小鼠、大鼠、食蟹猴等)的至少一个可变区和来自第二物种(如人、狗、猫、马类等)的至少一个恒定区的抗体。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个小鼠可变区和至少一个犬类恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含至少一个小鼠可变区和至少一个猫类恒定区。在一些实施方案中,嵌合抗体的所有可变区均来自第一物种,并且所述嵌合抗体的所有恒定区均来自第二物种。在一些实施方案中,嵌合抗体包含来自伴生动物的恒定重链区或恒定轻链区。在一些实施方案中,嵌合抗体包含小鼠可变重链和可变轻链以及伴生动物恒定重链和恒定轻链。例如,嵌合抗体可以包含小鼠可变重链和可变轻链以及犬类恒定重链和恒定轻链;嵌合抗体可以包含小鼠可变重链和可变轻链以及猫类恒定重链和恒定轻链;或者嵌合抗体可以包含小鼠可变重链和可变轻链以及马类恒定重链和恒定轻链。

[0100] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含嵌合抗体,其包含:

a.(i)SEQ ID NO:26的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:27的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列;或者

b.(i)SEQ ID NO:30的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:31的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0101] “犬类嵌合”或“犬类嵌合抗体”是指具有源自狗的至少一部分重链或一部分轻链的嵌合抗体。“猫类嵌合”或“猫类嵌合抗体”是指具有源自猫的至少一部分重链或一部分轻链的嵌合抗体。“马类嵌合(equine chimeric)”或“马类嵌合抗体(equine chimeric antibody)”是指具有源自马的至少一部分重链或一部分轻链的嵌合抗体。在一些实施方案中,犬类嵌合抗体包含小鼠可变重链和可变轻链以及犬类恒定重链和恒定轻链。在一些实施方案中,猫类嵌合抗体包含小鼠可变重链和可变轻链以及猫类恒定重链和恒定轻链。在一些实施方案中,马类嵌合抗体包含小鼠可变重链和可变轻链以及马类恒定重链和恒定轻链。在一些实施方案中,抗体是嵌合抗体,其包含鼠类可变重链框架区或鼠类可变轻链框架区。

[0102] 如本文所用,“犬类抗体”包括犬类中产生的抗体;在非犬类动物中产生的包含犬类免疫球蛋白基因或包含犬类免疫球蛋白肽的抗体;或者使用如噬菌体展示等体外方法选择的抗体,其中所述抗体库基于犬类免疫球蛋白序列。术语“犬类抗体”表示作为犬类序列的序列属别。因此,所述术语不表示抗体产生的过程,而是表示相关序列的属别。

[0103] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含选自IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D恒定区的犬类重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL31抗体是犬类IgG-A、IgG-B、IgG-C或IgG-D抗体。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含(a)SEQ ID NO:17的重链氨基酸序列;(b)SEQ ID NO:18的重链氨基酸序列;(c)SEQ ID NO:19的重链氨基酸序列;或(d)SEQ ID NO:20的重链氨基酸序列。

[0104] 如本文所用,“猫类抗体”包括猫类中产生的抗体;在非猫类动物中产生的包含猫类免疫球蛋白基因或包含猫类免疫球蛋白肽的抗体;或者使用如噬菌体展示等体外方法选择的抗体,其中所述抗体库基于猫类免疫球蛋白序列。术语“猫类抗体”表示作为猫类序列的序列属别。因此,所述术语不表示抗体产生的过程,而是表示相关序列的属别。

[0105] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含选自IgG1、IgG2a和IgG2b恒定区的猫类重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL31抗体是猫类IgG1、IgG2a或IgG2b抗体。

[0106] 如本文所用,“马类抗体”包括马类中产生的抗体;在非马类动物中产生的包含马类免疫球蛋白基因或包含马类免疫球蛋白肽的抗体;或者使用如噬菌体展示等体外方法选择的抗体,其中所述抗体库基于马类免疫球蛋白序列。术语“马类抗体”表示作为马类序列的序列属别。因此,所述术语不表示抗体产生的过程,而是表示相关序列的属别。

[0107] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6和IgG7恒定区的马类重链恒定区。在一些实施方案中,抗IL31抗体是马类IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6和IgG7抗体。

[0108] “犬源化抗体”意指这样的抗体,其中非犬类可变区的一部分中的至少一个氨基酸已经被来自犬类可变区的相应氨基酸替代。在一些实施方案中,犬源化抗体包含至少一个犬类恒定区(例如,γ恒定区、α恒定区、δ恒定区、ε恒定区、μ恒定区等)或其片段。在一些实施方案中,犬源化抗体是如Fab、scFv、$(Fab')_2$等抗体片段。术语“犬源化”还表示作为嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其含有非犬类免疫球蛋白的最小序列的片段(如Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或抗体的其他抗原结合序列)的非犬类(例如鼠类)抗体的形式。犬源化抗体可以包括这样的犬类免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的CDR的残基被来自具有所需的特异性、亲和力和能力的如小鼠、大鼠或兔等非犬类物种(供体抗体)的CDR的残基取代。在一些情况下,犬类免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非犬类残基替代。此外,犬源化抗体可以包含这样的残基,它们既不在受体抗体中也不在导入的CDR或框架序列中被发现,但是被包括在内以进一步改善和优化抗体性能。

[0109] 在一些实施方案中,小鼠可变重链或小鼠可变轻链的一部分中的至少一个氨基酸残基已被来自犬类可变区的相应氨基酸替代。在一些实施方案中,经修饰的链与犬类恒定重链或犬类恒定轻链融合。在一些实施方案中,抗IL31抗体是包含(a)SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123的重链序列、(b)SEQ ID NO:17的重链序列、(c)SEQ ID NO:18的重链序列、(d)SEQ ID NO:19的重链序列、(e)SEQ ID NO:20的重链序列、(f)SEQ ID NO:16的轻链序列或(g)SEQ ID NO:21的轻链序列的犬源化抗体。

[0110] “猫源化抗体”意指这样的抗体,其中非猫类可变区的一部分中的至少一个氨基酸已经被来自猫类可变区的相应氨基酸替代。在一些实施方案中,猫源化抗体包含至少一个猫类恒定区(例如,γ恒定区、α恒定区、δ恒定区、ε恒定区、μ恒定区等)或其片段。在一些实施方案中,猫源化抗体是如Fab、scFv、$F(ab')_2$等抗体片段。术语“猫源化”还表示作为嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其含有非猫类免疫球蛋白的最小序列的片段(如Fv、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或抗体的其他抗原结合序列)的非猫类(例如鼠类)抗体的形式。猫源化抗体可以包括这样的猫类免疫球蛋白(受体抗体),其中来自受体的CDR的残基被来自具有所需的特异性、亲和力和能力的如小鼠、大鼠或兔等非猫类物种(供体抗体)的CDR的残基取代。在一些情况下,猫类免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非猫类残基替代。此外,猫源化抗体可以包含这样的残基,它们既不在受体抗体中也不在导入的CDR或框架序列中被发现,但是被包括在内以进一步改善和优化抗体性能。

[0111] 在一些实施方案中,小鼠可变重链或小鼠可变轻链的一部分中的至少一个氨基酸残基已经被来自猫类可变区的相应氨基酸替代。在一些实施方案中,所述被修饰的链与猫类恒定重链或犬类恒定轻链融合。在一些实施方案中,抗IL31抗体是包含(a)SEQ ID NO:32的轻链序列,(b)SEQ ID NO:34的轻链序列,(c)SEQ ID NO:33的重链序列,或(d)SEQ ID

NO:35的重链序列的猫源化抗体。

[0112] “马源化抗体”意指其中非马类可变区的一部分中的至少一个氨基酸已被来自马类可变区的相应氨基酸替代的抗体。在一些实施方案中，马源化抗体包含至少一个马类恒定区(例如，γ恒定区、α恒定区、δ恒定区、ε恒定区、μ恒定区等)或其片段。在一些实施方案中，马源化抗体是如Fab、scFv、$F(ab')_2$等的抗体片段。术语“马源化”还表示作为嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其含有非马类免疫球蛋白的最小序列的片段(如Fv、Fab、Fab’、$F(ab')_2$或抗体的其他抗原结合序列)的非马类(例如鼠类)抗体的形式。马源化抗体可包括马类免疫球蛋白(受体抗体)，其中来自接受者的CDR的残基被来自具有所需的特异性、亲和力和能力的如小鼠、大鼠或兔等非马类物种(供体抗体)的CDR的残基取代。在一些情况下，所述马类免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非马类残基替代。此外，所述马源化抗体可包含既不在受体抗体中也不在导入的CDR或框架序列中发现的残基，但包括在内以进一步改善和优化抗体性能。

[0113] 在一些实施方案中，小鼠可变重链或小鼠可变轻链的一部分中的至少一个氨基酸残基已被来自马类可变区的相应氨基酸替代。在一些实施方案中，所述被修饰的链与马类恒定重链或犬类恒定轻链融合。

[0114] “可结晶片段多肽”或“Fc多肽”是抗体分子中与效应分子和细胞相互作用的部分。其包含免疫球蛋白重链的C末端部分。如本文所用，Fc多肽包括具有完整Fc多肽的一种或多种生物活性的Fc结构域的片段。在一些实施方案中，Fc多肽的生物活性是结合FcRn的能力。在一些实施方案中，Fc多肽的生物活性是结合C1q的能力。在一些实施方案中，Fc多肽的生物活性是结合CD16的能力。在一些实施方案中，Fc多肽的生物活性是结合蛋白A的能力。Fc多肽的“效应子功能”是由任何抗体响应于刺激物整体或部分执行的作用或活性，并且可以包括补体结合和/或ADCC(抗体依赖性细胞毒性)诱导。

[0115] 术语“IgX Fc”意指Fc区源自特定抗体同种型(例如，IgG、IgA、IgD、IgE、IgM等)，其中“X”表示抗体同种型。因此，“IgG Fc”表示γ链的Fc区，“IgA Fc”表示α链的Fc区，“IgD Fc”表示δ链的Fc区，“IgE Fc”表示ε链的Fc区，“IgM Fc”表示μ链的Fc区等。在一些实施方案中，所述IgG Fc区包含CH1、铰链、CH2、CH3和CL1。“IgX-N-Fc”表示所述Fc区源自抗体同种型的特定子类(如犬类IgG子类A、B、C或D；猫类IgG子类1、2a或2b等)，其中“N”表示子类。在一些实施方案中，IgX Fc或IgX-N-Fc区源自如狗、猫或马等伴生动物。在一些实施方案中，IgG Fc区分离自如IgG-A、IgG-B、IgG-C或IgG-D等的犬类γ重链。在一些情况下，IgG Fc区分离自如IgG1、IgG2a或IgG2b等的猫类γ重链。包含IgG-A、IgG-B、IgG-C或IgG-D的Fc区的抗体可在重组生产系统中提供更高的表达水平。

[0116] 除非另外说明，否则术语“IgX Fc”和“IgX Fc多肽”包括野生型IgX Fc多肽和变体IgX Fc多肽。

[0117] “野生型”是指天然存在的多肽或其片段的未突变形式。可以重组产生野生型多肽。

[0118] 在一些实施方案中，野生型IgG Fc多肽包含SEQ ID NO:90或SEQ ID NO:91的氨基酸序列。

[0119] “变体”是如下多肽，其与参考多肽的不同之处在于单个或多个非天然氨基酸取代、缺失和/或添加。在一些实施方案中，变体保留参考多肽(例如，野生型多肽)的至少一种

生物活性。

[0120] 如本文所用的“变体IgG Fc多肽”是这样的IgG Fc多肽,其与参考IgG Fc多肽的不同之处在于单个或多个氨基酸取代、缺失和/或添加并且基本上保留了参考IgG Fc多肽的至少一种生物活性。

[0121] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含伴生动物物种的变体IgG Fc多肽。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含变体犬类IgG Fc多肽或猫类IgG Fc多肽。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽(例如,变体犬类IgG-A Fc多肽、变体犬类IgG-C Fc多肽或变体犬类IgG-D Fc多肽、变体猫类IgG1a Fc多肽、变体猫类IgG1b Fc多肽或变体猫类IgG2 Fc多肽)具有参考(例如,野生型)多肽基本上缺乏的活性。例如,在一些实施方案中,变体犬类IgG-A Fc多肽、变体犬类IgG-C Fc多肽或变体犬类IgG-D Fc多肽结合蛋白A。

[0122] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有修饰的蛋白A结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有增加的与蛋白A的结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽可以使用蛋白A柱色谱来纯化。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有修饰的CD16结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有降低的对CD16的结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc可以具有降低的ADCC免疫应答。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有修饰的C1q结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有降低的对C1q的结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽可以具有降低的补体结合。在一些实施方案中,变体IgG Fc可以具有降低的补体介导的免疫应答。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有修饰的FcRn结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有增加的对FcRn的结合亲和力。

[0123] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽具有修饰的新生儿受体(FcRn)结合亲和力。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽如在低pH下具有增加的对FcRn的结合亲和力。

[0124] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽以比野生型IgG Fc多肽更大的亲和力与FcRn结合,所述亲和力是通过生物膜层干涉法、表面等离子体共振或任何蛋白质-蛋白质相互作用工具在约5.0至约6.5范围内的pH下,如在约5.0的pH、约5.2的pH、约5.5的pH、约6.0的pH、约6.2的pH或约6.5的pH下测量的。

[0125] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽以小于$5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$5x10^{-11}$M、小于$1x10^{-11}$M、小于$5x10^{-12}$M或小于$1x10^{-12}$M的解离常数(Kd)与FcRn结合,所述解离常数是通过生物膜层干涉法、表面等离子体共振或任何蛋白质-蛋白质相互作用工具在约5.0至约6.5范围内的pH下,如在约5.0的pH、约5.5的pH、约6.0的pH或约6.5的pH下测量的。

[0126] 在一些实施方案中,提供了与犬类IL31结合的长效的分离的抗体。在一些实施方案中,抗IL31抗体具有增加的血清半衰期。在一些实施方案中,所述抗IL31抗体包含变体Fc多肽,其中所述抗IL31抗体相对于包含野生型Fc多肽的抗体具有增加的血清半衰期。

[0127] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含能够以相对于野生型Fc多肽增加的亲和力与FcRn结合的变体IgG Fc多肽,并且其中所述抗体相对于包含野生型Fc多肽的抗IL31抗体具有增加的血清半衰期。

[0128] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置23的位置

处的酪氨酸或苯丙氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置207的位置处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的组氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置82的位置处的酪氨酸和在对应于其位置207的位置处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在对应于SEQ ID NO:90的位置207的位置处的酪氨酸。

[0129] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置23处的酪氨酸或苯丙氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的组氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置207处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的组氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置82处的酪氨酸和位置207处的酪氨酸。在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含在SEQ ID NO:90的位置207处的酪氨酸。

[0130] 在一些实施方案中,变体IgG Fc多肽包含SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107的氨基酸序列。

[0131] 在一些实施方案中,如本文所述,抗IL31抗体包含变体犬类IgG-A、IgG-B、IgG-C或IgG-D Fc多肽。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含(a)包含SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:97的氨基酸序列的变体犬类IgG-A Fc多肽;包含SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、或SEQ ID NO:107的氨基酸序列的变体犬类IgG-B Fc多肽;或(c)包含SEQ ID NO:98或SEQ ID NO:99的氨基酸序列的变体犬类IgG-D Fc多肽。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的变体犬类IgG-B Fc多肽。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的变体犬类IgG-B Fc多肽。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的变体犬类IgG-B Fc多肽。

[0132] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118或SEQ ID NO:119的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,抗IL31抗体包含含有SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的氨基酸序列的重链。

[0133] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含:a)SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链氨基酸序列;b)SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列;c)SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的重链氨基酸序列;d)SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118或SEQ ID NO:119的重链氨基酸序列;或e)SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链氨基酸序列。

[0134] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含:(i)SEQ ID NO:26的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109或SEQ ID NO:110的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0135] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含:(i)SEQ ID NO:21的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:127的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0136] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含:(i)SEQ ID NO:37的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115或SEQ ID NO:116的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0137] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含:(i)SEQ ID NO:38的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0138] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含:(i)SEQ ID NO:39的轻链氨基酸序列;(ii)SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:122的重链氨基酸序列;或(iii)如(i)中的轻链氨基酸序列和如(ii)中的重链氨基酸序列。

[0139] 术语“亲和力”意指在分子(例如抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以由解离常数(K_D)表示。亲和力可以通过本领域中已知的常用方法来测量,所述常用方法例如免疫印迹、ELISA KD、KinEx A、生物膜层干涉法(BLI)或表面等离子体共振装置。

[0140] 术语“K_D”、“K_d”、“Kd”或“Kd值”可互换使用,指抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。在一些实施方案中,根据供应商说明书,使用如Octet®系统(Pall ForteBio LLC,费利蒙,加利福尼亚州)等生物传感器,通过使用生物膜层干涉测定来测量抗体的K_d。简言之,将生物素化的抗原与传感器尖端结合,并监测抗体缔合90秒,监测解离600秒。用于稀释和结合步骤的缓冲液是20mM磷酸盐、150mM NaCl,pH 7.2。减去仅缓冲液的空白曲线以校正任何漂移。使用ForteBio数据分析软件将数据拟合至2:1结合模型以确定缔合速率常数(k_{on})、解离速率常数(k_{off})和K_d。平衡解离常数(K_d)计算为k_{off}/k_{on}的比率。术语“kon”是指抗体与抗原缔合的速率常数,而术语“koff”是指抗体与抗体/抗原复合物解离的速率常数。

[0141] 术语与抗原或表位“结合”是本领域熟知的术语,并且确定这种结合的方法也是本领域熟知的。如果分子与特定细胞或物质反应,与特定细胞或物质缔合或者具有对特定细胞或物质的亲和力,并且所述反应、缔合或亲和力可通过本领域中已知的一种或多种方法(如免疫印迹、ELISA KD、KinEx A、生物膜层干涉法(BLI)、表面等离子体共振装置等)来检测,则称所述分子展现“结合”。

[0142] “表面等离子体共振”表示光学现象，其允许通过检测生物传感器基质内蛋白质浓度的变化来分析实时生物特异性相互作用，例如使用BIAcore™系统(BIAcore International AB,a GE Healthcare公司,乌普萨拉,瑞典以及皮斯卡塔韦,新泽西州)。有关进一步说明，请参见Jonsson等人(1993)Ann.Biol.Clin.51:19-26。

[0143] “生物膜层干涉法”是指光学分析技术，其分析在生物传感器尖端和内部参考层上从固定化蛋白质层反射的光的干涉图案。与生物传感器尖端结合的分子数量的变化引起可以实时测量的干涉图案的偏移。用于生物膜层干涉法的非限制性示例性装置是Octet®系统(Pall ForteBio LLC)。参见例如Abdiche等人,2008,Anal.Biochem.377:209-277。

[0144] 在一些实施方案中，抗IL31抗体以小于$5x10^{-6}$M、小于$1x10^{-6}$M、小于$5x10^{-7}$M、小于$1x10^{-7}$M、小于$5x10^{-8}$M、小于$1x10^{-8}$M、小于$5x10^{-9}$M、小于$1x10^{-9}$M、小于$5x10^{-10}$M、小于$1x10^{-10}$M、小于$5x10^{-11}$M、小于$1x10^{-11}$M、小于$5x10^{-12}$M、或小于$1x10^{-12}$M的解离常数(Kd)结合犬类IL31、猫类IL31或马类IL31，所述解离常数是通过生物膜层干涉法测量的。在一些实施方案中，抗IL31抗体以以下的解离常数与犬类IL31、猫类IL31或马类IL31结合：$5x10^{-6}$M与$1x10^{-6}$M之间、$5x10^{-6}$M与$5x10^{-7}$M之间、$5x10^{-6}$M与$1x10^{-7}$M之间、$5x10^{-6}$M与$5x10^{-8}$ M之间、$5x10^{-6}$M与$1x10^{-8}$M之间、$5x10^{-6}$M与$5x10^{-9}$M之间、$5x10^{-6}$M与$1x10^{-9}$M之间、$5x10^{-6}$M与$5x10^{-10}$M之间、$5x10^{-6}$M与$1x10^{-10}$M之间、$5x10^{-6}$M与$5x10^{-11}$M之间、$5x10^{-6}$M与$1x10^{-11}$M之间、$5x10^{-6}$M与$5x10^{-12}$M之间、$5x10^{-6}$M与$1x10^{-12}$M之间、$1x10^{-6}$M与$5x10^{-7}$M之间、$1x10^{-6}$M与$1x10^{-7}$M之间、$1x10^{-6}$M与$5x10^{-8}$M之间、$1x10^{-6}$M与$1x10^{-8}$M之间、$1x10^{-6}$M与$5x10^{-9}$M之间、$1x10^{-6}$M与$1x10^{-9}$M之间、$1x10^{-6}$M与$5x10^{-10}$M之间、$1x10^{-6}$M与$1x10^{-10}$M之间、$1x10^{-6}$M与$5x10^{-11}$M之间、$1x10^{-6}$M与$1x10^{-11}$M之间、$1x10^{-6}$M与$5x10^{-12}$M之间、$1x10^{-6}$M与$1x10^{-12}$M之间、$5x10^{-7}$M与$1x10^{-7}$M之间、$5x10^{-7}$M与$5x10^{-8}$M之间、$5x10^{-7}$M与$1x10^{-8}$M之间、$5x10^{-7}$M与$5x10^{-9}$M之间、$5x10^{-7}$M与$1x10^{-9}$M之间、$5x10^{-7}$M与$5x10^{-10}$M之间、$5x10^{-7}$M与$1x10^{-10}$M之间、$5x10^{-7}$M与$5x10^{-11}$M之间、$5x10^{-7}$M与$1x10^{-11}$M之间、$5x10^{-7}$M与$5x10^{-12}$M之间、$5x10^{-7}$M与$1x10^{-12}$M之间、$1x10^{-7}$M与$5x10^{-8}$M之间、$1x10^{-7}$M与$1x10^{-8}$M之间、$1x10^{-7}$M与$5x10^{-9}$M之间、$1x10^{-7}$M与$1x10^{-9}$M之间、$1x10^{-7}$M与$5x10^{-10}$M之间、$1x10^{-7}$M与$1x10^{-10}$M之间、$1x10^{-7}$M与$5x10^{-11}$M之间、$1x10^{-7}$M与$1x10^{-11}$M之间、$1x10^{-7}$M与$5x10^{-12}$M之间、$1x10^{-7}$M与$1x10^{-12}$M之间、$5x10^{-8}$M与$1x10^{-8}$M之间、$5x10^{-8}$M与$5x10^{-9}$M之间、$5x10^{-8}$M与$1x10^{-9}$M之间、$5x10^{-8}$M与$5x10^{-10}$M之间、$5x10^{-8}$M与$1x10^{-10}$M之间、$5x10^{-8}$M与$5x10^{-11}$M之间、$5x10^{-8}$M与$1x10^{-11}$M之间、$5x10^{-8}$M与$5x10^{-12}$M之间、$5x10^{-8}$M与$1x10^{-12}$M之间、$1x10^{-8}$M与$5x10^{-9}$M之间、$1x10^{-8}$M与$1x10^{-9}$M之间、$1x10^{-8}$M与$5x10^{-10}$M之间、$1x10^{-8}$M与$1x10^{-10}$M之间、$1x10^{-8}$M与$5x10^{-11}$M之间、$1x10^{-8}$M与$1x10^{-11}$M之间、$1x10^{-8}$M与$5x10^{-12}$M之间、$1x10^{-8}$M与$1x10^{-12}$M之间、$5x10^{-9}$M与$1x10^{-9}$M之间、$5x10^{-9}$M与$5x10^{-10}$M之间、$5x10^{-9}$M与$1x10^{-10}$M之间、$5x10^{-9}$M与$5x10^{-11}$M之间、$5x10^{-9}$M与$1x10^{-11}$M之间、$5x10^{-9}$M与$5x10^{-12}$M之间、$5x10^{-9}$M与$1x10^{-12}$M之间、$1x10^{-9}$M与$5x10^{-10}$M之间、$1x10^{-9}$M与$1x10^{-10}$M之间、$1x10^{-9}$M与$5x10^{-11}$M之间、$1x10^{-9}$M与$1x10^{-11}$M之间、$1x10^{-9}$M与$5x10^{-12}$M之间、$1x10^{-9}$M与$1x10^{-12}$M之间、$5x10^{-10}$M与$1x10^{-10}$M之间、$5x10^{-10}$M与$5x10^{-11}$M之间、$1x10^{-10}$M与$5x10^{-11}$M之间、$1x10^{-10}$M与$1x10^{-11}$M之间、$1x10^{-10}$M与$5x10^{-12}$M之间、$1x10^{-10}$M与$1x10^{-12}$M之间、$5x10^{-11}$M与$1x10^{-12}$M之间、$5x10^{-11}$M与$5x10^{-12}$M之间、$5x10^{-11}$M与$1x10^{-12}$ M之间、$1x10^{-11}$M与$5x10^{-12}$M之间或$1x10^{-11}$M与$1x10^{-12}$M之间，所述解离常数是通过生物膜层干涉法测量的。在一些实施方案中，如通过免疫印迹分析所测定的，抗IL31抗体结合犬类IL31、猫类IL31或马类IL31。

[0145] 在一些实施方案中，如通过免疫印迹分析和/或生物膜层干涉法所测定的，抗IL31

抗体不与人IL31结合。

[0146] 在一些实施方案中，提供抗IL31抗体，其与本文所述的抗IL31抗体(如M14、M18、M19或M87)竞争结合IL31。在一些实施方案中，可以制备或使用与本文提供的任何抗体竞争结合的抗体。在一些实施方案中，提供抗IL31抗体，其与单克隆M14抗体竞争结合犬类IL31或猫类IL31。

[0147] “增加的”或“更大”意指相对于参考的增加。在一些实施方案中，“增加的”或“更大”意指相对于参考值引起总体增加约5％或更多、约10％或更多、约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多、约100％或更多、约125％或更多、约150％或更多、约200％或更多或约300％或更多的能力。在一些实施方案中，“增加”或“更大”意指相对于参考值引起总体增加约5％至约50％、约10％至约20％、约50％至约100％、约25％至约70％的能力。

[0148] 在一些实施方案中，变体Fc多肽，如变体IgG Fc多肽，相对于参考Fc多肽能够以增加约5％或更多、约10％或更多、约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多、约100％或更多、约125％或更多、约150％或更多、约200％或更多的亲和力与FcRn或FcRn/B2M结合。在一些实施方案中，变体Fc多肽相对于参考Fc多肽能够以增加约5％至约50％、约10％至约20％、约50％至约100％、约25％至约70％的亲和力与FcRn或FcRn/B2M结合。在一些实施方案中，参考Fc多肽是野生型Fc多肽。在一些实施方案中，Fc多肽是不同的变体Fc多肽。在一些实施方案中，亲和力是通过生物膜层干涉法在约5.0至约6.5范围内的pH下测量的。

[0149] 在一些实施方案中，进行药代动力学分析以确定任何数量的包括半衰期、Tmax、Cmax和曲线下面积(AUC)在内的药代动力学参数。例如，可向动物施用本文所述的抗IL31抗体，并在不同时间间隔(例如，注射前和/或施用后0.5、1、6、24、48、72、168、216和/或336小时)收集血清样品。可例如通过ELISA测定血清样品中的抗体浓度。

[0150] 在一些实施方案中，抗IL31抗体相对于参考抗IL31抗体具有约5％或更多、约10％或更多、约20％或更多、约30％或更多、约40％或更多、约50％或更多、约60％或更多、约70％或更多、约80％或更多、约90％或更多、约100％或更多、约125％或更多、约150％或更多、约200％或更多、约250％或更多或约300％或更多的血清半衰期。在一些实施方案中，抗IL31抗体相对于参考抗IL31抗体具有约5％至约50％、约10％至约20％、约50％至约100％、约25％至约70％的血清半衰期。在一些实施方案中，抗IL31抗体相对于参考抗IL31抗体具有约1.5倍或更多、约2倍或更多、约3倍或更多的血清半衰期。在一些实施方案中，抗IL31抗体相对于参考抗IL31抗体具有多约5％至约50％、约10％至约20％、约50％至约100％、约25％至约70％、约200％至约300％的血清半衰期。在一些实施方案中，参考抗IL31抗体包含野生型Fc多肽。在一些实施方案中，Fc多肽是不同的变体Fc多肽。

[0151] “变体”意指在比对序列并引入空位(如果需要)以实现最大序列同一性百分比并且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分之后，与天然序列多肽具有至少约50％的氨基酸序列同一性的生物活性多肽。此类变体包括例如在多肽的N末端或C末端添加、缺失一个或多个氨基酸残基的多肽。

[0152] 在一些实施方案中，变体与天然序列多肽具有至少约50％的氨基酸序列同一性、至少约60％的氨基酸序列同一性、至少约65％的氨基酸序列同一性、至少约70％的氨基酸

序列同一性、至少约75％的氨基酸序列同一性、至少约80％的氨基酸序列同一性、至少约85％的氨基酸序列同一性、至少约90％的氨基酸序列同一性、至少约95％的氨基酸序列同一性。

[0153] 如本文所用，关于肽、多肽或抗体序列的“氨基酸序列同一性百分比(％)”和“同源性”定义为在用以实现最大百分比序列同一性并且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分而比对序列和引入缺口(如果需要)后，候选序列中与特定肽或多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对可以以本领域熟知的多种方式来实现，例如，使用公众可获得的计算机软件，如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALINE™(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定用于测量比对的适当参数，包括为了在所比较的序列的全长上实现最大比对所需要的任何算法。

[0154] 氨基酸取代可以包括但不限于用另一种氨基酸替代多肽中的一种氨基酸。示例性取代在表2中示出。可以将氨基酸取代引入目的抗体中，并筛选产物的所需活性，例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性或改善的ADCC或CDC。

[0155] 表2

原始残基	示例性取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正亮氨酸
Leu (L)	正亮氨酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正亮氨酸

[0156] 可根据常见的侧链特性将氨基酸分组：

(1)疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

(2)中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3)酸性：Asp、Glu；

(4)碱性：His、Lys、Arg；

(5)影响链取向的残基：Gly、Pro；

(6)芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0157] 非保守取代将需要将这些类别之一的成员交换为另一类别。

[0158] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含重链和轻链,其中:

a.所述重链包含CDR-H1序列,所述CDR-H1序列与SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;CDR-H2序列,所述CDR-H2序列与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:89或SEQ ID NO:87的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;和CDR-H3序列,所述CDR-H3序列与SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性,并且

b.所述轻链包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:63的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;CDR-L2序列,所述CDR-L2序列与SEQ ID NO:9的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性;和CDR-L3序列,所述CDR-L3序列与SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有至少85%的序列同一性、至少90%的序列同一性、至少95%的序列同一性或至少98%的序列同一性。

[0159] 在一些实施方案中,抗IL31抗体包含重链和轻链,其中:

a.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:24的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:25的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

b.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:123的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

c.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

d.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:64的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:67的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

e.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:65的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%或至少98%的序列同一性;(ii)可变重链序列,所述可变重链序列与SEQ ID NO:68的氨基酸序列具有至少85%、至少90%、至少95%、或至少98%的序列同一性;或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列;或者

f.(i)可变轻链序列,所述可变轻链序列与SEQ ID NO:66的氨基酸序列具有至少

85％、至少90％、至少95％或至少98％的序列同一性；(ii)可变重链序列，所述可变重链序列与SEQ ID NO:69的氨基酸序列具有至少85％、至少90％、至少95％、或至少98％的序列同一性；或(iii)如(i)中的可变轻链序列和如(ii)中的可变重链序列。

[0160] 术语“载体”用于描述可以被工程化为含有一种或多种克隆的多核苷酸的可以在宿主细胞中繁殖的多核苷酸。载体可以包括一种或多种以下元件：复制起点、调节目的多肽表达的一种或多种调节序列(例如，启动子或增强子)、或一种或多种选择性标记基因(例如，抗生素抗性基因和可以用于比色测定的基因，例如β-半乳糖苷酶)。术语“表达载体”是指用于在宿主细胞中表达目的多肽的载体。

[0161] “宿主细胞”是指可以是或已经是载体或分离的多核苷酸的受体的细胞。宿主细胞可以是原核细胞或真核细胞。示例性真核细胞包括哺乳动物细胞，如灵长类动物或非灵长类动物细胞；真菌细胞，如酵母；植物细胞；和昆虫细胞。非限制性示例性哺乳动物细胞包括但不限于NS0细胞、PER.C6®细胞(Crucell)、293细胞和CHO细胞，及其衍生物，如293-6E、DG44、CHO-S和CHO-K细胞。宿主细胞包括单个宿主细胞的后代，并且由于天然的、偶然的或故意的突变，所述后代可能不一定与原始亲本细胞完全相同(在形态方面或基因组DNA互补序列方面)。宿主细胞包括在体内用编码本文提供的一个或多个氨基酸序列的一个或多个多核苷酸转染的细胞。

[0162] 如本文所用，术语“分离的”是指已经与通常在自然界中发现或产生的至少一些组分分离的分子。例如，当多肽与产生它的细胞的至少一些组分分离时，称其为“分离的”。当多肽在表达后由细胞分泌时，将含有所述多肽的上清液与产生它的细胞物理分离，认为是“分离”所述多肽。类似地，当多核苷酸不是通常在自然界中发现的较大的多核苷酸(如在DNA多核苷酸的情况下的基因组DNA或线粒体DNA)的一部分时，或例如在RNA多核苷酸的情况下与产生它的细胞的至少一些组分分离时，称多核苷酸为“分离的”。因此，包含在宿主细胞内的载体中的DNA多核苷酸可称为“分离的”。在一些实施方案中，使用色谱法(如尺寸排阻色谱法、离子交换色谱法、蛋白A柱色谱法、疏水相互作用色谱法和CHT色谱法)纯化抗IL31抗体。

[0163] 术语“伴生动物物种”是指适合作为人同伴的动物。在一些实施方案中，伴生动物物种是如犬类、猫类、狗、猫、马、兔、雪貂、豚鼠、啮齿动物等小型哺乳动物。在一些实施方案中，伴生动物物种是如马、牛、猪等农场动物。

[0164] 术语“IL31信号传导功能”是指当IL31结合其受体或受体复合物时发生的下游活性中的任何一种或其组合。在一些实施方案中，所述IL31信号传导功能包括激活Janus激酶(Jak)1或Jak 2信号传导分子。在一些实施方案中，所述IL31信号传导功能包括STAT-3或STAT-5蛋白的磷酸化。在一些实施方案中，所述IL31信号传导功能包括激活ERK1/2MAP激酶信号传导途径。在一些实施方案中，所述IL31信号传导功能包括激活PI3K/AKT信号传导途径。在一些实施方案中，所述IL31信号传导功能包括激活Jak1/2信号传导途径。

[0165] “STAT磷酸化”意指通过磷酸化对STAT蛋白进行表达后修饰。例如，“STAT-3磷酸化”是指STAT-3的磷酸化，“STAT-5磷酸化”是指STAT-5的磷酸化。在一些实施方案中，通过免疫印迹分析测量STAT-3的磷酸化。例如，在如本文所述的抗IL31抗体的存在下，在37℃，将细胞(例如，犬类单核细胞DH82细胞)以每孔$1x10^5$个细胞的密度铺板到96孔细胞培养板中含有15％热灭活胎牛血清、2mmol/L GlutaMax、1mmol/L丙酮酸钠和10nm/mL犬类干扰素-

c(R&D Systems,明尼阿波里斯,明尼苏达州,美国)的生长培养基(例如,MEM,Life Technologies®)中保持24小时。使用抗磷酸化STAT-3和抗STAT-3抗体(R&D Systems)对细胞裂解物进行免疫印迹分析,以检测磷酸化STAT-3和非磷酸化STAT-3相对于彼此的浓度,并与β-肌动蛋白对照进行对比。本领域技术人员理解通过免疫印迹定性或定量地测定蛋白质浓度的方法。在一些实施方案中,通过免疫印迹目测检查定性地确定相对浓度。在一些实施方案中,通过数字成像免疫印迹,确定条带强度,并使用已知浓度的STAT-3蛋白的线性标准曲线来反向计算样品中磷酸化或非磷酸化的STAT-3,来定量确定磷酸化STAT-3和非磷酸化STAT-3的浓度。

[0166] “降低”或“抑制”意指与参考相比使活性、功能或量减少、降低或停滞。在一些实施方案中,“降低”或“抑制”意指引起总体减少20%或更多的能力。在一些实施方案中,“降低”或“抑制”意指引起总体减少50%或更多的能力。在一些实施方案中,“降低”或“抑制”意指引起总体减少75%、85%、90%、95%或更多的能力。在一些实施方案中,在相同的时间段内,相对于对照剂量(如安慰剂),上述量在一段时间内被抑制或减少。如本文所用,“参考”是指用于比较目的的任何样品、标准或水平。可以从健康或非患病样品中获得参考。在一些例子中,从伴生动物的未患病或未处理样品中获得参考。在一些例子中,从特定物种的一种或多种健康动物而不是被测试或治疗的动物获得参考。

[0167] 如本文所用,术语“显著降低”表示在数值与参考数值之间的足够高的降低程度,使得本领域技术人员将认为在由所述值测量的生物学特征的背景下这两个值之间的差异具有统计学显著性。在一些实施方案中,与参考值相比,显著降低的数值降低大于约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%或100%中的任何一个。

[0168] 在一些实施方案中,与不存在所述抗体时的IL31信号传导功能相比,如通过STAT-3磷酸化的降低所测量的,IL31抗体可以使伴生动物物种中的IL31信号传导功能降低至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或100%。在一些实施方案中,IL31信号传导功能的降低或STAT-3磷酸化的降低在10%与15%之间、10%与20%之间、10%与25%之间、10%与30%之间、10%与35%之间、10%与40%之间、10%与45%之间、10%与50%之间、10%与60%之间、10%与70%之间、10%与80%之间、10%与90%之间、10%与100%之间、15%与20%之间、15%与25%之间、15%与30%之间、15%与35%之间、15%与40%之间、15%与45%之间、15%与50%之间、15%与60%之间、15%与70%之间、15%与80%之间、15%与90%之间、15%与100%之间、20%与25%之间、20%与30%之间、20%与35%之间、20%与40%之间、20%与45%之间、20%与50%之间、20%与60%之间、20%与70%之间、20%与80%之间、20%与90%之间、20%与100%之间、25%与30%之间、25%与35%之间、25%与40%之间、25%与45%之间、25%与50%之间、25%与60%之间、25%与70%之间、25%与80%之间、25%与90%之间、25%与100%之间、30%与35%之间、30%与40%之间、30%与45%之间、30%与50%之间、30%与60%之间、30%与70%之间、30%与80%之间、30%与90%之间、30%与100%之间、35%与40%之间、35%与45%之间、35%与50%之间、35%与60%之间、35%与70%之间、35%与80%之间、35%与90%之间、35%与100%之间、40%与45%之间、40%与50%之间、40%与60%之间、40%与70%之间、40%与80%之间、40%与

90％之间、40％与100％之间、45％与50％之间、45％与60％之间、45％与70％之间、45％与80％之间、45％与90％之间、45％与100％之间、50％与60％之间、50％与70％之间、50％与80％之间、50％与90％之间、50％与100％之间、60％与70％之间、60％与80％之间、60％与90％之间、60％与100％之间、70％与80％之间、70％与90％之间、70％与100％之间、80％与90％之间、80％与100％之间、或90％与100％之间。

药物组合物

[0169] 术语“药物配制品”和“药物组合物”是指呈使得一种或多种活性成分的生物活性有效的形式，并且不含对所述配制品所施用的受试者具有不可接受的毒性的其他组分的制剂。

[0170] “药学上可接受的载体”是指本领域常规的无毒固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料、配制辅助剂或载体，其与共同构成用于施用于受试者的“药物组合物”的治疗剂一起使用。药学上可接受的载体在使用的剂量和浓度下对接受者无毒，并且与配制品的其他成分相容。药学上可接受的载体适用于所用配制品。药学上可接受的载体的例子包括氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；如人血清白蛋白、犬类或其他动物白蛋白等血清蛋白；如磷酸盐、柠檬酸盐、氨丁三醇或HEPES缓冲液等缓冲液；甘氨酸；山梨酸；山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物；水；盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅或三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮，纤维素基物质；聚乙二醇；蔗糖；甘露糖醇；或包括但不限于精氨酸的氨基酸。

[0171] 所述药物组合物可以以冻干形式储存。因此，在一些实施方案中，所述制备方法包括冻干步骤。然后可以在施用于狗、猫或马之前，将冻干的组合物重新配制，通常作为适用于肠胃外施用的水性组合物。在其他实施方案中，特别是在抗体对热变性和氧化变性而言高度稳定的情况下，药物组合物可以作为液体储存，即作为水性组合物储存，其可以直接或在适当稀释的情况下施用于狗、猫或马。可以用无菌注射用水(WFI)重构冻干的组合物。可以包括抗细菌剂(例如，如苯甲醇等抑菌剂)。因此，本发明提供了固体或液体形式的药物组合物。

[0172] 当施用时，所述药物组合物的pH可以在约pH 5至约pH 8的范围内。如果本发明的组合物用于治疗目的，则它们是无菌的。无菌可以通过本领域已知的几种方法中的任何一种来实现，包括通过无菌过滤膜(例如0.2微米膜)过滤。可以使用或不使用抗细菌剂来维持无菌。

[0173] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物的pH为5.0至6.2、5.0至6.0或5.3至5.7。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物的pH为5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1或6.2。

[0174] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含L-组氨酸、氯化钠和聚山梨醇酯80。

[0175] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含浓度为80nM至200nM、100nM至180nM、100nM至175nM、110nM至170nM、120nM到160nM、120nM至150nM、130nM至150nM、130nM至160nM、100nM、80nM、110nM、120nM、130nM、140nM、150nM、160nM、170nM、180nM或200nM的氯化钠。

[0176] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含浓度为

0.005mg/mL至0.5mg/mL、0.01mg/mL至0.1mg/mL、0.1mg/mL至0.5mg/mL、0.005mg/mL至0.01mg/mL、0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL、0.05mg/mL、0.06mg/mL、0.07mg/mL、0.08mg/mL、0.09mg/mL、或0.1mg/mL的聚山梨醇酯80。

[0177] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含浓度为5mM至100mM、10mM至50mM、20mM至30mM、10mM至30mM、20mM至80mM、30mM至70mM、40mM至60mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、40mM、或50mM的L-组氨酸。

[0178] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含间甲酚或苯甲醇。在一些实施方案中，间甲酚的浓度为约0.2％、约0.1％至约0.3％、约0.08％至约0.25％、或约0.05％至约0.25％。在一些实施方案中，苯甲醇的浓度为约1％、约0.5％至约2％、约0.2％至约2.5％、约1％至约5％、约0.5％至约5％、或约1％至约3％。

[0179] 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含糖。在一些实施方案中，所述糖是蔗糖、海藻糖、D-甘露糖醇、麦芽糖和/或山梨糖醇。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或所述药物组合物包含浓度为0.5％至20％、1％至10％、1％至5％、1％至3％、0.5％、1％、2％、3％、4％、5％或10％的糖。

[0180] 在一些实施方案中，药学上可接受的载体或药物组合物包含抗细菌剂。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或药物组合物包含间甲酚或对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或药物组合物包含0.2％间甲酚。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体或药物组合物包含0.9％对羟基苯甲酸甲酯。

抗体和药物组合物的用途

[0181] 本发明的抗体或包含所述抗体的药物组合物可以用于治疗IL-31诱导的病症。如本文所用，“IL31诱导的病症”意指IL31浓度升高的水平或改变的梯度相关、由其引起或表征的疾病。此类IL31诱导的病症包括但不限于瘙痒性或过敏性疾病。在一些实施方案中，所述IL31诱导的病症是特应性皮炎、瘙痒症、哮喘、银屑病、硬皮病或湿疹。IL31诱导的病症可以在伴生动物中展现出来，所述伴生动物包括但不限于犬类、猫类、或马类。

[0182] 如本文所用，“治疗”是用于获得有益或期望的临床结果的途径。如本文所用，“治疗”包括哺乳动物(包括伴生动物)中疾病治疗剂的任何施用或应用。出于本公开文本的目的，有益或期望的临床结果包括但不限于以下中的任何一个或多个：减轻一种或多种症状，降低疾病程度，预防或延迟疾病的传播，预防或延迟疾病的复发，延迟或减缓疾病的进展，改善疾病状态，抑制疾病或疾病进展，抑制或减缓疾病或疾病进展，停滞疾病发展和缓解(无论是部分还是全部)。“治疗”还涵盖降低增殖性疾病的病理后果。本文提供的方法考虑了这些治疗方面中的任何一个或多个。与上述一致，术语治疗不需要百分之百地去除所述障碍的所有方面。

[0183] 在一些实施方案中，可以根据本文的方法使用抗IL31抗体或包含它的药物组合物来治疗IL31诱导的病症。在一些实施方案中，将抗IL31抗体或药物组合物施用于如犬类、猫类或马类等伴生动物，以治疗IL31诱导的病症。

[0184] 物质/分子、激动剂或拮抗剂的“治疗有效量”可根据如以下的因素而变化：待治疗的疾病类型，疾病状态，疾病的严重程度和病程，治疗目的的类型，任何既往疗法，临床病史，对先前治疗的反应，主治兽医的判断，动物的年龄、性别和体重，以及物质/分子、激动剂或拮抗剂在动物中引发期望反应的能力。治疗有效量也是治疗有益效果超过物质/分子、激

动剂或拮抗剂的任何毒性或有害作用的量。治疗有效量可以按一次或多次施用来递送。“治疗有效量”是指在必要的剂量和持续必要的时间段的情况下能有效实现所需治疗或预防结果的量。

[0185] 在一些实施方案中，抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物是肠胃外施用的，通过皮下施用、静脉输注或肌内注射进行。在一些实施方案中，抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物按团注或连续输注施用一段时间。在一些实施方案中，抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物是通过肌内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、动脉内、滑膜内、鞘内或吸入途径施用的。

[0186] 可以将本文所述的抗IL31抗体以每剂0.01mg/kg体重至100mg/kg体重范围内的量施用。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体以每剂0.5mg/kg体重至50mg/kg体重范围内的量施用。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体以每剂0.1mg/kg体重至10mg/kg体重范围内的量施用。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体以每剂0.1mg/kg体重至100mg/kg体重范围内的量施用。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体以每剂1mg/kg体重至10mg/kg体重范围内的量施用。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体以0.5mg/kg体重至100mg/kg体重范围内、1mg/kg体重至100mg/kg体重范围内、5mg/kg体重至100mg/kg体重范围内、10mg/kg体重至100mg/kg体重范围内、20mg/kg体重至100mg/kg体重范围内、50mg/kg体重至100mg/kg体重范围内、1mg/kg体重至10mg/kg体重范围内、5mg/kg体重至10mg/kg体重范围内、0.5mg/kg体重至10mg/kg体重范围内、0.01mg/kg体重至0.5mg/kg体重范围内、0.01mg/kg体重至0.1mg/kg体重范围内或在5mg/kg体重至50mg/kg体重范围内的量施用。

[0187] 可以一次或在一系列治疗中将抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物施用于伴生动物。例如，可以将抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物施用至少一次、多于一次、至少两次、至少三次、至少四次或至少五次。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物一个月一次，如一个月一次持续长达6个月，施用于伴生动物。在一些实施方案中，可以将长效抗IL31抗体或包含长效抗IL31抗体的药物组合物按需每两个月、每三个月、每四个月、每五个月或每六个月施用于伴生动物。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物每5周，例如持续长达6个月，施用于伴生动物。在一些实施方案中，可以将抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物每6周，例如持续长达6个月，施用于伴生动物。在一些实施方案中，可以向伴生动物每4周、每5周、每6周、每7周、每8周、每9周、每10周、每11周、每12周、每13周、每14周、每15周、每16周、每18周、每20周、每22周或每24周施用长效抗IL31抗体或包含长效抗IL31抗体的药物组合物。

[0188] 在一些实施方案中，将所述剂量每周施用一次，持续至少连续两周或三周，并且在一些实施方案中，该治疗周期重复两次或更多次，任选地穿插有一周或多周未治疗。在其他实施方案中，将所述治疗有效剂量每天施用一次，持续连续二至五天，并且在一些实施方案中，该治疗周期重复两次或更多次，任选地穿插有一天或多天未治疗。

[0189] 在一些实施方案中，相对于参考抗IL31抗体，长效抗IL31抗体被以减少的剂量和/或以增加的给药间隔被施用。

[0190] 与一种或多种其他治疗剂“组合”施用包括以任何顺序同时(并行)和连续或依序施用。术语“并行”在本文中用于指两种或更多种治疗剂的施用，其中至少部分施用在时间上重叠或者一种治疗剂的施用相对于另一种治疗剂的施用在很短的时间内发生。例如，以

不超过约指定分钟数的时间间隔施用所述两种或更多种治疗剂。术语“依序”在本文中用于指两种或更多种治疗剂的施用，其中在中断施用一种或多种药剂后继续施用一种或多种其他药剂，或者其中在施用一种或多种药剂之前施用一种或多种其他药剂。例如，以超过约指定分钟数的时间间隔施用所述两种或更多种治疗剂。如本文所用，术语“与……结合”是指除了一种治疗模式之外还施用另一种治疗模式。因此，“与……结合”是指在向动物施用一种治疗模式之前、期间或之后施用另一种治疗模式。

[0191] 在一些实施方案中，所述方法包括与抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物组合施用Jak抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂或MAPK抑制剂。在一些实施方案中，所述方法包括与抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物组合施用以下：抗IL4R抗体、抗IL17抗体、抗TNFα抗体、抗CD20抗体、抗CD19抗体、抗CD25抗体、抗IL4抗体、抗IL13抗体、抗IL23抗体、抗IgE抗体、抗CD11α抗体、抗IL6R抗体、抗α4-整合素抗体、抗IL12抗体、抗IL1β抗体、抗IL5抗体、抗IL5R抗体、抗IL22抗体、抗IL22R抗体、抗IL33抗体、抗IL33R抗体、抗TSLP抗体、抗TSLPR抗体或抗BlyS抗体。

[0192] 本文提供了在允许抗体与IL31结合的条件下向细胞暴露抗IL31抗体或包含抗IL31抗体的药物组合物的方法。在一些实施方案中，所述细胞离体暴露于所述抗体或药物组合物。在一些实施方案中，将所述细胞在体内暴露于所述抗体或药物组合物。在一些实施方案中，在允许抗体与细胞内IL31结合的条件下，将细胞暴露于所述抗IL31抗体或所述药物组合物。在一些实施方案中，在允许抗体与细胞外IL31结合的条件下，将细胞暴露于所述抗IL31抗体或所述药物组合物。在一些实施方案中，细胞可以通过本文所述的任何一种或多种施用方法体内暴露于所述抗IL31抗体或所述药物组合物，包括但不限于腹膜内、肌内、静脉注射到所述受试者体内。在一些实施方案中，通过将细胞暴露于包含所述抗体或所述药物组合物的培养基，可以将细胞离体暴露于所述抗IL31抗体或所述药物组合物。在一些实施方案中，在将细胞暴露于包含所述抗体或所述药物组合物的培养基之前，可以使用本领域技术人员理解的任何数量的方法(如电穿孔细胞或将细胞暴露于含有氯化钙的溶液)影响细胞膜的渗透性。

[0193] 在一些实施方案中，所述结合导致所述细胞的IL31信号传导功能的降低。在一些实施方案中，如通过STAT-3磷酸化的降低所测量的，与不存在所述抗体时的IL31信号传导功能相比，IL31抗体可以将细胞中的IL31信号传导功能降低至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少30％、至少35％、至少40％、至少45％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或100％。在一些实施方案中，IL31信号传导功能的降低或STAT-3磷酸化的降低在10％与15％之间、10％与20％之间、10％与25％之间、10％与30％之间、10％与35％之间、10％与40％之间、10％与45％之间、10％与50％之间、10％与60％之间、10％与70％之间、10％与80％之间、10％与90％之间、10％与100％之间、15％与20％之间、15％与25％之间、15％与30％之间、15％与35％之间、15％与40％之间、15％与45％之间、15％与50％之间、15％与60％之间、15％与70％之间、15％与80％之间、15％与90％之间、15％与100％之间、20％与25％之间、20％与30％之间、20％与35％之间、20％与40％之间、20％与45％之间、20％与50％之间、20％与60％之间、20％与70％之间、20％与80％之间、20％与90％之间、20％与100％之间、25％与30％之间、25％与35％之间、25％与40％之间、25％与45％之间、25％与50％之间、25％与60％之间、25％与70％之间、25％与80％之间、25％与

90％之间、25％与100％之间、30％与35％之间、30％与40％之间、30％与45％之间、30％与50％之间、30％与60％之间、30％与70％之间、30％与80％之间、30％与90％之间、30％与100％之间、35％与40％之间、35％与45％之间、35％与50％之间、35％与60％之间、35％与70％之间、35％与80％之间、35％与90％之间、35％与100％之间、40％与45％之间、40％与50％之间、40％与60％之间、40％与70％之间、40％与80％之间、40％与90％之间、40％与100％之间、45％与50％之间、45％与60％之间、45％与70％之间、45％与80％之间、45％与90％之间、45％与100％之间、50％与60％之间、50％与70％之间、50％与80％之间、50％与90％之间、50％与100％之间、60％与70％之间、60％与80％之间、60％与90％之间、60％与100％之间、70％与80％之间、70％与90％之间、70％与100％之间、80％与90％之间、80％与100％之间、或90％与100％之间。

[0194] 本文提供了使用所述抗IL31抗体、多肽和多核苷酸用于检测、诊断和监测IL31诱导的病症的方法。本文提供了确定伴生动物是否将对抗IL31抗体疗法有反应的方法。在一些实施方案中，所述方法包括使用抗IL31抗体检测动物是否具有表达IL31的细胞。在一些实施方案中，所述检测方法包括使样品与抗体、多肽或多核苷酸接触，并且确定结合水平是否不同于参考或对照样品(如对照)的结合水平。在一些实施方案中，所述方法可用于确定本文所述的抗体或多肽是否是对所述受试动物而言合适的治疗。

[0195] 在一些实施方案中，样品是生物样品。术语“生物样品”意指来自活物或以前的活物的一定量的物质。在一些实施方案中，生物样品是细胞或细胞/组织裂解物。在一些实施方案中，生物样品包括但不限于血液(例如，全血)、血浆、血清、尿液、滑液和上皮细胞。

[0196] 在一些实施方案中，使细胞或细胞/组织裂解物与抗IL31抗体接触，并且确定抗体与细胞之间的结合。当测试细胞与相同组织类型的参考细胞相比显示出结合活性时，它可以指示受试者将受益于用抗IL31抗体的治疗。在一些实施方案中，测试细胞来自伴生动物的组织。

[0197] 可以使用本领域已知的用于检测特异性抗体-抗原结合的各种方法。可以进行的示例性免疫测定包括荧光偏振免疫测定(FPIA)、荧光免疫测定(FIA)、酶免疫测定(EIA)、比浊法抑制免疫测定(NIA)、酶联免疫吸附测定(ELISA)和放射免疫测定(RIA)。可以将指示剂部分或标记基团与主题抗体附接并且进行选择以便满足所述方法的通常由测定设备的可用性和相容的免疫测定程序决定的各种应用的需要。适当的标记包括而不限于放射性核素(例如，^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{3}H或^{32}P)、酶(例如，碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、萤光素酶或p-乳糖苷酶)、荧光部分或蛋白质(例如，荧光素、罗丹明、藻红蛋白、GFP或BFP)或发光部分(例如，由Quantum Dot Corporation，帕洛阿尔托，加利福尼亚州提供的Qdot™纳米颗粒)。用于进行上述各种免疫测定的一般技术是本领域普通技术人员已知的。

[0198] 出于诊断目的，可以用可检测部分标记多肽(包括抗体)，所述可检测部分包括但不限于放射性同位素、荧光标记和本领域已知的各种酶-底物标记。将标记与抗体缀合的方法是本领域已知的。在一些实施方案中，不需要标记抗IL31抗体，并且可以使用与第一抗IL31抗体结合的第二标记抗体检测其存在。在一些实施方案中，抗IL31抗体可以用于任何已知的测定方法，如竞争性结合测定、直接和间接夹心测定和免疫沉淀测定。Zola，Monoclonal Antibodies:A Manual of Techniques，第147-158页(CRC Press，Inc.1987)。抗IL31抗体和多肽也可以用于体内诊断测定，如体内成像。通常，用放射性核素(如^{111}In、

^{99}Tc、^{14}C、^{131}I、^{125}I、^{3}H或任何其他放射性核素标记(包括本文概述的那些))标记抗体或多肽，使得可以用免疫闪烁成像术定位目的细胞或组织。使用本领域熟知的技术，抗体还可以用作病理学中的染色试剂。

[0199] 在一些实施方案中，第一抗体用于诊断，并且第二抗体用作治疗剂。在一些实施方案中，第一抗体与第二抗体是不同的。在一些实施方案中，第一抗体和第二抗体均可以通过与单独的表位结合而同时与抗原结合。

[0200] 以下实施例说明了本公开文本的具体方面，并不旨在以任何方式限制本公开文本。

实施例

实施例1

与犬类IL31结合的小鼠单克隆抗体的鉴定

[0201] 合成编码在C末端具有聚His标签的IL31蛋白(SEQ ID NO:22)的犬类IL31基因，并克隆到哺乳动物表达载体中。将携带犬类IL31基因的质粒转染至293细胞。

[0202] 收集含有犬类IL31蛋白的上清液并过滤。使用Ni-NTA柱(CaptivA®蛋白A亲和树脂，Repligen)亲和纯化犬类IL31。

[0203] 使用由293细胞产生的犬类IL31作为免疫原，使用标准免疫鉴定小鼠单克隆抗体。在免疫期间使用两种不同的佐剂(Antibody Solutions，桑尼维尔(Sunnyvale)，加利福尼亚州)，并通过标准杂交瘤技术获得单克隆抗体。显影酶联免疫吸附测定(ELISA)以筛选产生IL31结合抗体的克隆。首先将犬类IL31生物素化，并且然后将其引入链霉亲和素包被的孔中。然后将免疫的血清添加到孔中，随后用HRP缀合的抗小鼠抗体洗涤和检测。犬类IL31结合抗体的存在显露了阳性信号。在通过ELISA测试的数千个克隆中，选择170个基于信号强度具有最高结合亲和力的克隆用于通过生物传感器测定(Forte Bio Octet)进一步测试。生物素化的犬类IL31与所述传感器尖端结合，并且基于缓慢的解离速率(抗体与配体之间的解离速率)选择含有抗犬类IL31抗体的杂交瘤克隆上清液。在单一浓度下测量前19种候选物的结合亲和力，并且在使用Biosensor Octet通过蛋白A效价测定法测量抗体浓度后报告为平衡解离常数(Kd)。前19种候选物的Kd均小于10nM。

[0204] 此外，测试基于ELISA具有高结合活性的170个克隆中的每一个的中和活性。进行下文实施例4中所述的基于细胞的功能测定以评估最佳候选物在使用犬类DH82细胞降低犬类IL31介导的pSTAT信号传导中的活性。选择前四个克隆(M14、M18、M19和M87)用于进一步研究。值得注意的是，通过ELISA鉴定的大多数高亲和力结合物不起作用。

实施例2

编码单克隆抗体的VH和VL的DNA序列的鉴定

[0205] 沉淀产生M14、M18、M19和M87的杂交瘤细胞。提取RNA，并且使用标准技术，使用用于扩增小鼠免疫球蛋白(Ig)可变结构域的寡核苷酸引物来获得cDNA。对四个克隆中的每一个的可变重链(VH)和可变轻链(VL)进行测序并通过序列比对进行分析(图1;SEQ ID NO 36至43)。值得注意的是，除以下之外四种活性抗体中的三种(M14、M18和M19)共享相同的六个CDR序列:M18的CDR-L1在第14位具有异亮氨酸(SEQ ID NO:63)，而M14和M19在第14位具有甲硫氨酸(SEQ ID NO:8);并且M18的CDR-H2在第9位具有酪氨酸(SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:87)，而M14和M19在第14位具有天冬氨酸(SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:89)。CDR序列的相

似性表明M14、M18和M19共享共同的表位。

实施例3

来自CHO细胞的鼠类-犬类嵌合和犬源化IL31-mAb M14的表达和纯化

[0206] 设计编码嵌合抗体的DNA序列以用于将鼠类M14 VH(SEQ ID NO:25)和鼠类VL(SEQ ID NO:24)融合至犬类恒定重链和犬类恒定轻链。化学合成核苷酸序列并且插入适用于转染到CHO宿主细胞中的表达载体中。转染到CHO细胞中后,从细胞中分泌轻链蛋白或重链蛋白或两者。例如,通过单步蛋白A柱色谱纯化使用犬类IgG-B的嵌合M14。

[0207] 通过搜索和选择合适的犬类种系抗体序列作为CDR移植的模板,随后进行蛋白质建模,对鼠类M14 VH和VL进行犬源化。容易表达和用以下单步纯化犬源化M14 IgG-B(SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:21):蛋白A柱或如离子交换柱色谱、疏水相互作用柱色谱、混合模式柱色谱(如CHT)、或多峰模式柱色谱(如CaptoMMC)等其他色谱方法。可以应用低pH或其他病毒灭活和病毒去除步骤。将所纯化的蛋白质与赋形剂混合,并通过过滤灭菌以制备本发明的药物组合物。将所述药物组合物以足以结合而抑制IL31的量施用于患有特应性皮炎的狗。

[0208] 然后使用FreestyleMax™转染试剂(Life Technologies),使用载体在CHO-S细胞中进行中试转染。通过澄清条件培养基收获所述上清液。用单程蛋白A色谱步骤纯化蛋白质并用于进一步研究。

实施例4

IL31结合活性的证明

[0209] 该实施例证明,用嵌合M14(SEQ ID NO:26和SEQ ID NO:27)和犬源化M14(SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:21)说明的本发明抗体以治疗活性所必需的动力学与犬类IL31结合。

[0210] 使用生物传感器Octet进行如下结合分析。简而言之,根据制造商的说明,使用EZ-Link™NHS-LC-生物素(Thermo Scientific,目录号21336)在伯胺基团处或使用EZ-Link™生物素-LC-酰肼(ThermoFisher Scientific,目录号21340)在聚糖基团处将犬类IL31生物素化。通过广泛透析从生物素化的IL31中除去游离的未反应的生物素。在链霉亲和素传感器尖端上捕获生物素化的犬类IL31。监测四种不同浓度(400、200、66.6和33nM)的嵌合M14抗体和犬源化M14抗体与人和犬类IL31(胺-缀合-生物素)的缔合以及100nM的犬源化M14抗体与犬类IL31(聚糖-缀合-生物素)的缔合90秒。监测解离持续600秒。减去仅缓冲液空白曲线以校正任何漂移。使用ForteBio™数据分析软件将数据拟合至2:1结合模型以确定k_{on}、k_{off}和Kd。用于稀释和所有结合步骤的缓冲液是:20mM磷酸盐,150mM NaCl,pH 7.2。

[0211] 从CHO-S细胞表达并纯化具有C末端聚His标签的犬类IL31。人IL31获得自Sino Biological,并且链霉亲和素生物传感器获得自ForteBio(目录号18-509)。所述结合动力学如下:对于配体犬类IL31(胺-缀合-生物素),嵌合M14的Kd(M)<$1.0x10^{-11}$(图2),犬源化M14的Kd(M)<$1.0x10^{-11}$(图3)。对于配体犬类IL31(聚糖-缀合-生物素),犬源化M14的Kd(M)<$1.0x10^{-12}$且k_{off}(1/s)<$1.0x10^{-7}$。

[0212] 嵌合M14和犬源化M14与人IL31没有明显的结合信号。因此,无法测量所述Kd。

实施例5

证明M14抑制犬类IL31信号传导

[0213] 在与IL31受体结合后,IL-31激活Janus激酶(Jak)1和Jak2信号传导分子。反过来,

激活的Jaks刺激下游信号传导STAT-3和STAT-5的磷酸化。使用抗磷酸化-Stat3免疫印迹分析来检测无细胞培养基的蛋白A纯化部分的抗IL31活性(Gonzales等人Vet Dermatol 2013;24:48-e12)。简而言之,在37℃,将所述犬类单核细胞DH82细胞(American Type Culture Collection,马纳萨斯,弗吉尼亚州,美国)以每孔1x10^{5}个细胞的密度铺板到96孔平底细胞培养板中含有15%热灭活胎牛血清、2mmol/L GlutaMax、1mmol/L丙酮酸钠和10nm/mL犬类干扰素-c(R&D Systems,明尼阿波里斯,明尼苏达州,美国)的MEM生长培养基(Life Technologies)中保持24小时。在此实验中,犬类IL31-Fc的浓度是5ng/mL(8nM)。抗磷酸化STAT-3和抗STAT-3抗体购自R&D Systems。抗β肌动蛋白抗体购自Sigma-Aldrich。如图4所示,随着向细胞暴露的犬源化M14的浓度增加,犬类IL31信号传导降低(由STAT-3磷酸化的降低证明)(泳道1:无抗IL31抗体;泳道2:3.3nM;泳道3:6.6nM;泳道4:9.9nM;和泳道5:13.2nM)。

实施例6

M14犬类IL31结合表位的鉴定

[0214] 为了鉴定由M14识别的犬类IL31表位,产生了多个GST犬类IL31片段融合分子,并且在大肠杆菌中细胞内表达蛋白质。在将所述GST融合蛋白转移至膜后,使用嵌合M14探测所述膜。当所述IL31片段含有所述表位时产生阳性信号。

[0215] 图5结合图6证明M14可识别最小片段(SEQ ID NO:23)。

实施例7

证明M14与猫类IL31交叉反应

[0216] 为了检查M14抗体是否识别猫类IL31(SEQ ID NO:28)或马类IL31(SEQ ID NO:29),将每种蛋白质与人Fc融合并在哺乳动物293细胞中表达。将部分纯化的蛋白质印迹到膜上并用M14抗体探测。图1的免疫印迹证明M14与猫类IL31结合。所述免疫印迹测定未检测到M14与马类IL31之间的结合。然而,生物膜层干涉法分析揭示M14抗体结合马类IL31,但亲和力较低。使用固定到传感器上的生物素化的马类IL31的初步Kd测量揭示亲和力(Kd)为大约10至50nM。

实施例8

猫源化M14

[0217] M14可变轻链被猫源化为(SEQ ID NO:32),并且M14可变重链被猫源化为(SEQ ID NO:33)。首先,使用所述小鼠重链可变和轻链可变序列来搜索猫类VH和VL的合适变体。选择合适的猫类框架来移植CDR。使用结构建模进一步优化它们。将所述猫源化VH和VL与猫类IgG重链恒定结构域(CH1、CH2和CH3)和猫类轻链恒定结构域(CL1)融合。

[0218] 可以向猫施用猫类M14嵌合抗体(SEQ ID NO:30和SEQ ID NO:31)或猫源化M14抗体(SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35)以治疗IL31诱导的病症。

实施例9

M14犬类IL31结合表位的鉴定

[0219] 为了进一步鉴定由M14识别的犬类IL31表位的氨基酸残基,在大肠杆菌中表达携带丙氨酸突变的多个GST犬类IL31表位片段融合分子。图8-图12示出了用抗犬类IL31-mAb(M14)或犬源化M14(上部小图)和抗GST抗体对照(下部小图)探测的犬类IL31-GST融合蛋白的精细表位作图的免疫印迹。将在每个泳道中测试的表位片段列于免疫印迹下方。片段名

称指示测试的成熟犬类IL31(SEQ ID NO:44)的氨基酸的范围和丙氨酸突变的位置(如果包括的话)。当所述IL31片段含有野生型表位时产生阳性信号,而当所述IL31片段在对抗体-配体相互作用而言重要的残基处含有丙氨酸取代时产生阴性信号。

[0220] 表位作图研究的结果总结在下表3中。结果表明成熟犬类IL31(SEQ ID NO:44)的P12、S13、D14和K17参与抗体M14的结合,并且R16和I18部分参与M14识别。总之,该研究的结果表明结合抗体M14的CDR的IL31多肽的基序是:$PSDX_1X_2KI$,其中X_1和X_2是可变的(SEQ ID NO:45)。

[0221] 表3.

氨基酸取代	取代是否会阻止结合?
P12A	是
S13A	是
D14A	是
V15A	否
R16A	部分
K17A	是
I18A	部分
I19A	否
L20A	否

实施例10

M14特异性地结合具有$PSDX_1X_2KI$表位基序的其他物种的IL31

[0222] 由M14识别的IL31表位基序($PSDX_1X_2KI$;SEQ ID NO:45)不存在于人(SEQ ID NO:46)或小鼠(SEQ ID NO:61)的IL31氨基酸序列中。然而,所述基序在包括猫类的其他几个物种中被鉴定出:

家猫(XP_011286140.1;SEQ ID NO:28)

太平洋海象(XP_004395998.1;SEQ ID NO:47)

东非狒狒(XP_003907358.1;SEQ ID NO:49)

白熊(XP_008687166.1;SEQ ID NO:51)

威得尔海豹(XP_006746595.1;SEQ ID NO:52)

东北虎(XP_007079636.1;SEQ ID NO:53)

猎豹(XP_014919275.1;SEQ ID NO:54)

食蟹猴(EHH66805.1;SEQ ID NO:55)

恒河猴(EHH21279.1;SEQ ID NO:56)

钻猴(XP_011819882.1;SEQ ID NO:57)

绿猴(XP_008003211.1;SEQ ID NO:58)

白枕白眉猴(XP_011926625.1;SEQ ID NO:59)

川金丝猴(XP_010366647.1;SEQ ID NO:60)

[0223] 海象IL31(SEQ ID NO:47)和东非狒狒IL31(SEQ ID NO:49)具有可被抗体M14识别的$PSDX_1X_2KI$表位(SEQ ID NO:45)。为了促进蛋白质纯化,将C末端His标签添加到海象IL31(SEQ ID NO:48)和东非狒狒IL31(SEQ ID NO:50)中。蛋白质印迹分析证实M14结合海象IL31(图13)。M14抗体或其衍生物可用于任何上述物种中IL31诱导的疾病的治疗剂和诊断

剂。

实施例11

犬源化M14抗体的热稳定性

[0224] 将犬源化M14抗体的热稳定性与可商购的抗IL31抗体Zoetis CYTOPOINT™进行比较，使用差示扫描荧光(DSF)在广泛pH范围内进行分析。在不同pH下每种抗体的熔融温度(Tm)列出于下表4中。使用PD Minitrap™G-25柱(GE Healthcare)将CYTOPOINT™和犬源化的M14抗体两者经缓冲液交换到表4中列出的测定缓冲液中。使用相同的缓冲液和蛋白质浓度评价每种抗体的Tm。在广泛的pH范围内，与CYTOPOINT™相比，犬源化M14抗体展现出改善的热稳定性。此外，在55℃的应激条件下在0.22mg/ml抗体下保持2天，CYTOPOINT™沉淀，而在犬源化M14抗体的情况下未观察到沉淀物。

[0225] 表4.

测试pH	测定缓冲液	犬源化M14 熔融温度(Tm ºC)	CYTOPOINT™ 熔融温度(Tm ºC)
3	0.1M NaAc	55.44	49.21
4	0.1M NaAc	61.68	57.54
5	0.1M NaAc	66.84	61.71
6	0.1M $NaPO_4$	68.20	62.84
7	0.1M $NaPO_4$	67.25	61.76
7.2	2xPBS	66.71	60.98
8	0.1M $NaPO_4$	65.08	60.08
9	0.1M TrisHCl	64.25	59.25

实施例12

犬源化M14抗体缓冲液配制品

[0226] 分析了犬源化M14抗体在各种缓冲液配制品中的热稳定性。考虑了含有磷酸钠、乙酸钠或L-组氨酸的缓冲液。其他配制变量包括不同的pH值(pH 5.2、5.5、6.0、6.5和7.0)、不同浓度的氯化钠(50mM和140mM)、不同的聚山梨醇酯(聚山梨醇酯20和聚山梨醇酯80)、以及不同的抗细菌剂(间甲酚和对羟基苯甲酸甲酯)。通过差示扫描荧光(DSF)技术在20℃至95℃下测量犬源化M14抗体在每种缓冲液中的熔融温度(Tm)。表5列出了测试的犬源化M14抗体在各种缓冲液中的Tm值。

[0227] 表5

配制品名称	缓冲液配制品	熔融温度（Tm ºC）
A1	20 mM磷酸钠 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 6.0	67.6
A2	A1 + 间甲酚(0.2%)	65.0
A3	A1 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.3
A4	20 mM磷酸钠 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 6.0	66.9
A5	A4 + 0.2%间甲酚	64.4
A6	A4 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.3
A7	20 mM磷酸钠 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 6.0	66.3
A8	A7 + 0.2%间甲酚	没有峰*
A9	A7 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	66.1
A10	20 mM磷酸钠 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 6.0	65.8
A11	A10 + 0.2%间甲酚	63.6
A12	A10 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	65.5
B1	20 mM磷酸钠 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 7.0	68.0
B2	B1 + 间甲酚(0.2%)	66.2
B3	B1 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	68.1
B4	20 mM磷酸钠 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 7.0	68.1
B5	B4 + 0.2%间甲酚	64.6

B6	B4 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.2
B7	20 mM磷酸钠 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 7.0	67.6
B8	A7 + 0.2%间甲酚	64.7
B9	B7 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	66.9
B10	20 mM磷酸钠 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 7.0	67.3
B11	B10 + 0.2%间甲酚	64.8
B12	B10 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.4
C1	20 mM乙酸钠 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 5.2	67.9
C2	C1 + 间甲酚(0.2%)	65.4
C3	C1 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.6
C4	20 mM乙酸钠 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 5.2	67.7
C5	C4 + 0.2%间甲酚	64.7
C6	C4 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.7
C7	20 mM乙酸钠 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 5.2	66.6
C8	C7 + 0.2%间甲酚	没有峰*
C9	C7 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	66.9
C10	20 mM乙酸钠 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 5.2	68.0
C11	C10 + 0.2%间甲酚	64.7

C12	C10 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.7
D1	20 mM L-组氨酸 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 5.5	69.5
D2	D1 + 间甲酚(0.2%)	68.1
D3	D1 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	69.6
D4	20 mM L-组氨酸 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 5.5	69.6
D5	D4 + 0.2%间甲酚	67.2
D6	D4 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	69.1
D7	20 mM L-组氨酸 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 5.5	68.0
D8	D7 + 0.2%间甲酚	66.2
D9	D7 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.7
D10	20 mM L-组氨酸 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 5.5	68.1
D11	D10 + 0.2%间甲酚	66.6
D12	D10 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	68.1
E1	20 mM L-组氨酸 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 6.5	68.2
E2	E1 + 间甲酚(0.2%)	没有峰*
E3	E1 + 对羟基苯甲酸甲酯 0.9 mg/mL	67.9
E4	20 mM L-组氨酸 140 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 6.5	67.9
E5	E4 + 0.2%间甲酚	没有峰*

E6	E4 + 对羟基苯甲酸甲酯0.9 mg/mL	67.6
E7	20 mM L-组氨酸 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯80(0.05 mg/mL) pH 6.5	67.3
E8	E7 + 0.2%间甲酚	没有峰*
E9	E7 + 对羟基苯甲酸甲酯0.9 mg/mL	67.5
E10	20 mM L-组氨酸 50 mM氯化钠 聚山梨醇酯20(0.05 mg/mL) pH 6.5	67.2
E11	E10 + 0.2%间甲酚	64.6
E12	E10 + 对羟基苯甲酸甲酯0.9 mg/mL	66.9

*没有峰指示没有观察到明显的熔点。

[0228] 使用DSF进一步测试在存在以下各糖(1%)中的一种时配方D1、D2、D3、D4、D5和D6的Tm:蔗糖、海藻糖、D-甘露糖醇、麦芽糖和山梨糖醇。

[0229] 还在应激条件下测试含有和不含糖的配制品:在40℃下1天,随后在45℃下1天,随后在55℃下4天。在经受应激条件后使用尺寸排阻HPLC分析检测和定量各种配制品中抗体的单体和聚集形式。将所述样品加载到SHODEX™ KW803柱(8mm x 300mm)上并附接到KW-G保护柱上。使用Agilent 1100色谱系统,使用2X PBS(270mM NaCl、5.4mM KCl、8.6mM Na_2PO_4, pH 7.2)作为运行缓冲液,以0.5mL/min的恒定流速。用BIORAD凝胶过滤标准品(目录号151-1901)校准柱,所述标准品由甲状腺球蛋白、牛γ-球蛋白、鸡卵清蛋白、马类肌红蛋白和维生素B12(分子量1,350-670,000)构成。通过测量214nm或280nm处的UV吸光度并计算曲线下的峰面积来确定溶液中剩余的单体抗体的量。

[0230] 基于DSF和HPLC分析,含有L-组氨酸、氯化钠、聚山梨醇酯80且pH为5.0与6.2之间的如配方D1、D2、D3、D4、D6、D7、D10和D12等的配制品被认为更理想。例如,用于单次给药的理想配制品是:20mM L-组氨酸;140mM氯化钠;聚山梨醇酯80(0.05mg/mL);pH 5.5。用于多剂量给药(在防腐剂的存在下)的理想配制品是:

1.20mM L-组氨酸;140mM氯化钠;聚山梨醇酯80(0.05mg/mL);蔗糖(1%-3%);间甲酚(0.2%);pH 5.5;和

2.20mM L-组氨酸;140mM氯化钠;聚山梨醇酯80(0.05mg/mL);海藻糖(1%-3%);对羟基苯甲酸甲酯(0.9%);pH 5.5。

实施例13

筛选具有增强的犬类FcRn/B2M结合的变体犬类IgG-B多肽

[0231] 将具有聚His标签的犬类FcRn(SEQ ID NO:92)和犬类B2M(SEQ ID NO:93)异源二聚体复合物在HEK细胞中瞬时表达,并且使用Ni-NTA色谱纯化。

[0232] 对犬类IgG-B Fc噬菌体文库进行了针对表达、生物物理特性和亲和力的快速筛选

(FASEBA)。简而言之,将犬类IgG-B Fc多肽的开放阅读框亚克隆至质粒pFASEBA中。基于犬类IgG-B/犬类FcRn/犬类B2M复合物的三维蛋白质建模,犬类IgG-B的十二个氨基酸位置被鉴定为可能参与IgG-B与FcRn/B2M之间的结合。鉴定出的犬类IgG-B的十二个位置是SEQ ID NO:90的Thr(21)、Leu(22)、Leu(23)、Ile(24)、Ala(25)、Thr(27)、Gly(80)、His(81)、Gln(82)、Leu(85)、Met(201)和Asn(207)。

[0233] 制备了犬类IgG-B Fc的十二个单位点NNK突变文库,使得每个文库都应包括变体IgG-B Fc多肽,所述变体IgG-B Fc多肽在十二个位点中的每一个处都具有被取代的20种可能氨基酸中的每一种。在pH 6.0下针对犬类FcRn/B2M复合物淘选每个噬菌体文库。在三轮淘选之后,将总共53个Fc噬菌体克隆鉴定为可能具有增强的FcRn/B2M结合,并且通过测序鉴定了突变。

[0234] 对表达具有SASA标签的53种变体犬类IgG-B Fc多肽中的每一种的单个大肠杆菌(E.coli)菌落进行培养,并诱导其表达Fc多肽。将含有变体犬类IgG-B Fc多肽的细胞培养基暴露于板或Biacore芯片上的固定化BSA。将结合有变体犬类IgG-B Fc多肽的板或芯片暴露于可溶性犬类FcRn/B2M复合物,以筛选pH 6下的缓慢解离速率(koff)。鉴定了与野生型IgG-B Fc多肽相比,展现出的与犬类FcRn/B2M复合物的koff较慢的每种变体IgG-B Fc多肽。鉴定出四种先导变体犬类IgG-B多肽:L(23)Y(SEQ ID NO:95;“Y00”);L(23)F(SEQ ID NO:94;“F00”);L(23)M;以及L(23)S。

[0235] 进一步研究了每种先导变体犬类IgG-B多肽的koff。将生物素化的犬类FcRn/B2M复合物固定在Biacore芯片上,并且使用Biacore T200在pH 6.0下暴露于作为分析物的每种变体犬类IgG-B多肽。野生型犬类IgG-B Fc多肽的koff(1/s)是$1.22x10^{-1}$;变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)Y(“Y00”)的koff(1/s)是$1.38x10^{-2}$;变体IgG-B Fc多肽L(23)F(“F00”)的koff(1/s)是$6.31x10^{-2}$和$8.47x10^{-2}$;变体犬类IgG-B多肽L(23)M的koff(1/s)是$1.26x10^{-1}$;以及变体犬类IgG-B多肽L(23)S的koff(1/s)是$2.41x10^{-1}$。

[0236] 使用Biacore T200进行了结合分析。简而言之,将具有SASA标签的先导变体犬类IgG-B Fc多肽各自固定至S系列传感器芯片CM5上。在25℃下监测每种变体IgG-B Fc多肽与各种浓度的犬类FcRn/B2M复合物(12.5、25、50、100和200nM)的缔合,直到达到稳态。使用10mM HEPES、500mM NaCl、3mM EDTA、0.005%Tween-20的运行缓冲液(pH 6.0)。使用仅缓冲液空白曲线作为对照。结果呈现于图10-图14中。野生型犬类IgG-B Fc多肽的稳态Kd是$1.25x10^{-6}$(图14);变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)Y(“Y00”)的稳态Kd是$1.13x10^{-7}$(图15);变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)F(“F00”)的稳态Kd是$3.67x10^{-7}$(图16);以及变体犬类IgG-B Fc多肽L(23)M的稳态Kd是$4.06x10^{-7}$(图17);以及变体犬类IgG-B Fc多肽YTE的稳态Kd是$8.62x10^{-8}$(图18)。

实施例14

犬类IgG中的Phe突变增强犬类FcRn相互作用

[0237] 在嵌合抗体的背景下评价变体犬类Fc多肽对FcRn的亲和力。表达了与犬类κ轻链融合的抗体可变轻链和与包含SEQ ID NO:96(F00;蛋白A+;C1q-;CD16-)或SEQ ID NO:97(蛋白A+;C1q+;CD16+)的变体犬类IgG-A Fc多肽和与包含SEQ ID NO:98(F00;蛋白A+;C1q-;CD16-)或SEQ ID NO:99(蛋白A+;C1q+;CD16+)的变体犬类IgG-D Fc多肽融合的可变重链。

[0238] 使用生物传感器OctetRed如下进行了结合分析。简而言之，在链霉亲和素传感器尖端上捕获生物素化的TNFα。20μg/mL的抗体的缔合是与TNFα结合。然后将复合物用于在pH 6.0下与犬类FcRn(50μg/mL)结合。在pH 7.2下进行解离。

[0239] 与不具有Phe突变的嵌合变体犬类IgG-A(图19,C)和不具有Phe突变的IgG-D(图19,D)相比，Phe突变增强了在低pH(pH6.0、20mM柠檬酸钠、140mM NaCl)下的犬类FcRn结合，如通过嵌合变体犬类IgG-A“F00”抗体(图19,A)和IgG-D“F00”抗体(图19,B)的结合概况所示的。具有Phe突变的嵌合变体犬类IgG-A和IgG-D抗体(图19,A和B)在低pH(pH 6.0)下展现出增强的与犬类FcRn的缔合，并且在中性pH(PBS pH 7.2)下展现出快速解离。在嵌合变体犬类IgG-B“F00”抗体的情况下也观察到类似的增强的结合概况。

实施例15

犬类IgG中Phe突变的药代动力学

[0240] 使用斯普拉-道来大鼠进行了药代动力学分析。向大鼠皮下施用2mg/kg的嵌合变体犬类IgG-A“F00”抗体和不具有Phe突变的嵌合变体犬类IgG-A(每组两只大鼠)。在注射前以及注射后0.5、1、6、24、48、72、168、216和336小时从大鼠收集血清样品。通过ELISA如下测定了血清样品中的犬类嵌合抗体浓度。

[0241] 将捕获抗体(1μg/mL，在PBS中)包被在96孔Maxisorp板上，每孔具有100μl。将板在4℃下孵育过夜并用PBST(含有0.05％Tween-20的PBS)洗涤五次。将每个孔用在PBST中的200μl 5％BSA封闭，并将板在室温下孵育1小时。用PBST洗涤板五次。将对照抗体的稀释液(1,000ng/mL至0.1ng/mL)一式两份添加至板中，并与不含对照抗体的空白孔一起用于产生标准曲线。在5％BSA-PBST中按10倍、20倍和40倍稀释度制备血清样品并将其添加至板中。将板在室温下孵育1小时并用PBST洗涤5次。将100μl的在5％BSA-PBST中的HRP缀合的抗体(Bio-Rad，目录号HCA204P)以0.25μg/mL添加到每个孔中。将板在室温下孵育1小时并用PBST洗涤5次。将100μl QuantaBlu(Thermo Scientific，目录号15169)添加至每个孔中。孵育10-15分钟后，在325nm/420nm(发射/激发)下测量荧光。根据标准曲线计算血清样品中抗TNFα的滴度。

[0242] IgG-A的AUC_{0-336h}是150970，而IgG-A“F00”是848924ng/mL*h(图20)。终末半衰期估计分别为33小时和152小时。因此，单个Phe突变显著改善了抗体在大鼠中的药代动力学特征。

实施例16

犬类、猫类和马类IgG Fc中的Phe突变

[0243] 使用三维蛋白质结构分析对犬类IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D Fc中的Phe突变与FcRn之间的相互作用进行了建模。Phe的芳族侧链显现与犬类FcRn在“WPE”基序的Pro疏水环(π-CH)处具有疏水相互作用。此外，Phe疏水侧链可以与同一“WPE”基序的Pro旁边的Glu侧链直接接触。如果Glu侧链去质子化为带负电荷(如在中性pH下)，则该相互作用可能会产生能量损耗。因此，可能需要一定水平的Glu残基质子化以使芳族化合物与Glu-H的相互作用最小化。这可以解释为什么具有Phe突变的变体IgG与FcRn之间的相互作用在中性pH下降低。基于蛋白质结构分析，相互作用在犬类IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D Fc之间显现是保守的。

[0244] 此外，对在复合时猫类IgG1a和IgG2 Fc中的Phe突变与猫类FcRn之间的相互作用

进行建模。在犬类IgG Fc的情况下观察到的相同的相互作用显现对于猫类IgG Fc是保守的。

[0245] 还对复合时马类IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgG5、IgG6和IgG7 Fc中的Phe突变与马类FcRn之间的相互作用进行建模。马类IgG Fc显现维持了相同的相互作用。

实施例17

其他示例性变体犬类IgG Fc增强犬类FcRn相互作用

[0246] 在嵌合抗体的背景下评价另外的变体犬类Fc多肽对FcRn的亲和力。表达了与犬类κ轻链融合的抗体可变轻链和与野生型IgG-B Fc多肽(包含SEQ ID NO:90)、变体犬类IgG-B Fc多肽0Y0(包含SEQ ID NO:100)、变体犬类IgG-B Fc多肽0YH(包含SEQ ID NO:101)、变体犬类IgG-B Fc多肽0YY(包含SEQ ID NO:102)以及变体犬类IgG-B Fc多肽00Y(包含SEQ ID NO:103)融合的可变重链序列。

[0247] 使用生物传感器OctetRed如下进行了结合分析。简而言之,在链霉亲和素传感器尖端上捕获生物素化的靶标。20μg/mL的抗体的缔合是与生物素化的靶标结合。然后将复合物用于在pH 6.0下与犬类FcRn(50μg/mL)结合。在pH 7.2下进行解离。

[0248] 与嵌合野生型犬类IgG-B抗体相比,每种嵌合变体犬类IgG-B抗体在pH 6.0下均展现出增强的与犬类FcRn的结合,并且各自在中性pH下具有相当可观的解离速率(图21)。

实施例18

变体犬类IgG Fc延长抗体在犬类体内的半衰期

[0249] 在嵌合抗体的背景下评价针对FcRn的变体犬类Fc多肽的体内半衰期。表达了与犬类κ轻链融合的抗体可变轻链和与野生型IgG-B Fc多肽(包含SEQ ID NO:90)、变体犬类IgG-B Fc多肽YTE(包含SEQ ID NO:104)、变体犬类IgG-B Fc多肽0Y0(包含SEQ ID NO:100)、变体犬类IgG-B Fc多肽F00(包含SEQ ID NO:94)、变体犬类IgG-B Fc多肽0YH(包含SEQ ID NO:101)和变体犬类IgG-B Fc多肽Y00(包含SEQ ID NO:95)融合的可变重链,并将其在PBS(pH 7.2)中纯化至40mg/mL。

[0250] 在Absorption Systems加利福尼亚州公司进行犬类药代动力学。从纽约州North Rose的Marshall Bioresources获得雄性比格犬(约8-14kg)。共使用12只狗用于研究,每组n＝2只狗。将六种抗体以4mg/Kg皮下施用于狗。在注射前和注射后6、24、48、72、96、120、144、168、216、264、336、504和672小时收集血清样品。如所述通过ELISA确定犬类嵌合抗体浓度。将在144小时和336小时的时间之间的Cp转换为Ln[Cp],然后拟合至$Ln[Cp]_t = -k*t + Ln[Cp]_{144h}$形式的线性方程。然后从斜率k计算终末半衰期,如下表6中列出的。犬类IgG-B Fc中的0Y0、F00、0YH和Y00突变大大改善了抗体在狗体内的半衰期。研究得到的随时间归一化的抗体百分比在图22中示出。

[0251] 表6:变体犬类IgG Fc对狗体内抗体半衰期的影响

狗	半衰期(天)
WT 1	13
WT 2	13
YTE 1	*21
YTE 2	15
0Y0 1	*65

0Y0 2	28
F00 1	*非常长
F00 2	23
0YH 1	22
0YH 2	23
Y00 1	33
Y00 2	39

*由于较差的曲线拟合,数据可能不可靠

序列表
<110> 金德雷德生物科学股份有限公司
<120> 兽用抗IL31抗体
<130> 01157-0034-00PCT
<150> US 63/014,033
<151> 2020-04-22
<150> US 63/014,549
<151> 2020-04-23
<160> 127
<170> PatentIn 3.5版
<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变重链CDR-H1氨基酸序列
<400> 1
Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Trp
1 5
<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14和M19的可变重链CDR-H2氨基酸序列
<400> 2
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变重链CDR-H3氨基酸序列
<400> 3
Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 4

<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR1氨基酸序列
<400> 4
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr
20 25
<210> 5
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR2氨基酸序列
<400> 5
Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met Gly
1 5 10 15
<210> 6
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR3氨基酸序列
<400> 6
Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区重链框架HC-FR4氨基酸序列
<400> 7
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14和M19的可变轻链CDR-L1氨基酸序列
<400> 8
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
1 5 10 15
<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变轻链CDR-L2氨基酸序列
<400> 9
Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14、M18和M19的可变轻链CDR-L3氨基酸序列
<400> 10
Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr
1 5
<210> 11
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR1氨基酸序列
<400> 11
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20
<210> 12

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR2氨基酸序列
<400> 12
Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR3氨基酸序列
<400> 13
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Asp Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变区轻链框架LC-FR4氨基酸序列
<400> 14
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 15
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列
<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变轻链氨基酸序列
<400> 16
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Gln Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-A

<400> 17

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

Pro Ile Glu His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320
Val Asn His Ile Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Arg Gly Arg Ala His Lys Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Pro Lys Glu Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys Leu Ile
355 360 365
Lys Asp Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Gln Glu Pro Glu Arg Lys His Arg Met Thr Pro Pro Gln Leu Asp
385 390 395 400
Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asp Pro Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu Thr
420 425 430
Leu Gln Asn His Tyr Thr Asp Leu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 18
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-B
<400> 18

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205
Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val
210 215 220
Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu
245 250 255
Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285
Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320
Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350
Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380
Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala

420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445
His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 19
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-C
<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Gln Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Ile Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Val Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Thr
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Ala Lys Glu Cys Glu Cys Lys Cys

210 215 220

Asn Cys Asn Asn Cys Pro Cys Pro Gly Cys Gly Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Val Thr Ala
245 250 255
Arg Thr Pro Thr Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asn
260 265 270
Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Ser Lys Gln Val Gln Thr
275 280 285
Ala Asn Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Ser Asn Gly Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Ser Gly Lys Gln
305 310 315 320
Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Glu
325 330 335
Ile Ile Ser Lys Thr Pro Gly Gln Ala His Gln Pro Asn Val Tyr Val
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Met Ser Lys Asn Thr Val Thr Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Asp Phe Phe Pro Pro Glu Ile Asp Val Glu Trp Gln
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Met Thr Pro Pro
385 390 395 400
Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Ile Ser Leu Ser His Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 20
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的犬源化重链序列和犬类IgG-D
<400> 20
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Val His Pro Ala Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Glu Ser Thr Cys Lys Cys
210 215 220
Ile Ser Pro Cys Pro Val Pro Glu Ser Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ile Leu Arg Ile Thr Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Ile Thr Cys Val Val Leu Asp Leu Gly Arg Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr
275 280 285
Gln Pro Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Pro Ile Glu His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys
305 310 315 320

Arg Val Asn His Ile Gly Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Pro Lys Glu Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Thr Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Glu Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Pro Glu Ser Lys Tyr His Thr Thr Ala Pro Gln Leu
385 390 395 400
Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu Gln Asn His Tyr Thr Asp Leu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 21
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的犬源化轻链序列和犬类轻链恒定区
<400> 21

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

115 120 125
Leu His Thr Gly Ser Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr
130 135 140
Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp
145 150 155 160
Thr Gly Ile Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His
180 185 190
Glu Leu Tyr Ser Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu
195 200 205
Ile Lys Ser Phe Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
210 215 220

<210> 22
<211> 159
<212> PRT
<213> 狼(Canis lupus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(159)
<223> 犬类IL31氨基酸序列
<400> 22
Met Leu Ser His Thr Gly Pro Ser Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Ser Met Glu Thr Leu Leu Ser Ser His Met Ala Pro Thr His Gln Leu
20 25 30
Pro Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser
35 40 45
Arg Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Gln Lys Lys Glu Thr Gly Val Pro Glu
50 55 60
Ser Asn Arg Thr Leu Leu Leu Cys Leu Thr Ser Asp Ser Gln Pro Pro
65 70 75 80
Arg Leu Asn Ser Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro
85 90 95
Leu Ser Asp Lys Asn Ile Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Ile Ser Val Pro Ala Asp
115 120 125
Thr Phe Glu Cys Lys Ser Phe Ile Leu Thr Ile Leu Gln Gln Phe Ser

130 135 140
Ala Cys Leu Glu Ser Val Phe Lys Ser Leu Asn Ser Gly Pro Gln
145 150 155
<210> 23
<211> 17
<212> PRT
<213> 狼(Canis lupus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(17)
<223> 犬类IL31 表位
<400> 23
Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser Arg
1 5 10 15
Gly
<210> 24
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变轻链氨基酸序列
<400> 24
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 25
<211> 118
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变重链氨基酸序列
<400> 25

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

<210> 26
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变轻链和犬类轻链恒定区
<400> 26

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

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

<210> 27
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B
<400> 27

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

Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205
Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val
210 215 220
Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu
245 250 255
Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285
Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320
Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350
Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380
Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser

435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 28
<211> 159
<212> PRT
<213> 家猫(Felis catus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(159)
<223> 猫类IL31氨基酸序列 NCBI参考号:XP_011286140.1［家猫］
<400> 28

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

<210> 29
<211> 209
<212> PRT
<213> 家马(Equus caballus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(209)

<223> 马类IL31氨基酸序列

<400> 29

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

<210> 30

<211> 221

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变轻链和猫类轻链恒定区

<400> 30

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr

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

<210> 31
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和猫类重链恒定区
<400> 31
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

Val Thr Cys Leu Ile Lys Ser Phe His Pro Pro Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ile Thr Gly Gln Pro Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Ser Asp Gly Thr Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Arg Ser His Trp Gln Arg Gly Asn Thr Tyr Thr Cys Ser
420 425 430
Val Ser His Glu Ala Leu His Ser His His Thr Gln Lys Ser Leu Thr
435 440 445
Gln Ser Pro Gly Lys
450

<210> 32
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的猫源化可变轻链序列
<400> 32
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr
85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 33
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的猫源化可变重链序列

<400> 33

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

<210> 34

<211> 221

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的猫源化轻链序列

<400> 34

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

115 120 125
Leu His Thr Gly Ser Ala Ser Ile Val Cys Ile Leu Asn Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Lys Glu Val Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Val Gln Asn
145 150 155 160
Lys Gly Ile Gln Glu Ser Thr Thr Glu Gln Asn Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Gln Ser
180 185 190
His Glu Lys Phe Ser Cys Glu Val Thr His Lys Ser Leu Ala Ser Thr
195 200 205
Leu Val Lys Ser Phe Asn Arg Ser Glu Cys Gln Arg Glu
210 215 220

<210> 35
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:来自小鼠抗体克隆M14的猫源化重链序列
<400> 35
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Thr Thr Ser Gly Ala Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Leu Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ala Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Arg Trp Leu Ser Asp Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Arg Lys Thr Asp His Pro Pro Gly
210 215 220
Pro Lys Pro Cys Asp Cys Pro Lys Cys Pro Pro Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Ile Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ser
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Leu Val Val Asp Leu Gly Pro
260 265 270
Asp Asp Ser Asp Val Gln Ile Thr Trp Phe Val Asp Asn Thr Gln Val
275 280 285
Tyr Thr Ala Lys Thr Ser Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320
Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Ser Lys Ser Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro His Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Val Leu Pro Pro Ala Gln Glu Glu Leu Ser Arg Asn Lys Val Ser
355 360 365
Val Thr Cys Leu Ile Lys Ser Phe His Pro Pro Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ile Thr Gly Gln Pro Glu Pro Glu Asn Asn Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Ser Asp Gly Thr Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Arg Ser His Trp Gln Arg Gly Asn Thr Tyr Thr Cys Ser
420 425 430
Val Ser His Glu Ala Leu His Ser His His Thr Gln Lys Ser Leu Thr
435 440 445
Gln Ser Pro Gly Lys
450

<210> 36
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的轻链氨基酸序列
<400> 36

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

<210> 37
<211> 238

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的轻链氨基酸序列
<400> 37

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

<210> 38
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的轻链氨基酸序列
<400> 38

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

<210> 39
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的轻链氨基酸序列

<400> 39

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

<210> 40

<211> 152

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的可变铰重链氨基酸序列

<400> 40

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys

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

<210> 41
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变铰重链氨基酸序列
<400> 41

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

100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
130 135 140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser
145 150

<210> 42
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的可变铰重链氨基酸序列
<400> 42
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile
35 40 45
Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Glu Leu
50 55 60
Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro
65 70 75 80
Ser Leu Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95
Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser
130 135 140
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser
145 150

<210> 43
<211> 154
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的可变铰重链氨基酸序列

<400> 43

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

<210> 44

<211> 137

<212> PRT

<213> 狼(Canis lupus)

<220>

<221> 尚未归类的特征

<222> (1)..(137)

<223> 成熟犬类IL31氨基酸序列

<400> 44

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

Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro Leu Ser Asp Lys Asn Ile
65 70 75 80
Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys Leu Lys Phe Gln His Glu
85 90 95
Pro Glu Thr Glu Ile Ser Val Pro Ala Asp Thr Phe Glu Cys Lys Ser
100 105 110
Phe Ile Leu Thr Ile Leu Gln Gln Phe Ser Ala Cys Leu Glu Ser Val
115 120 125
Phe Lys Ser Leu Asn Ser Gly Pro Gln
130 135

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:IL31 表位
<220>
<221> 尚未归类的特征
<223> 关于取代和优选实施方案的详细描述,参见提交的说明书
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (4)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
<400> 45
Pro Ser Asp Xaa Xaa Lys Ile
1 5
<210> 46
<211> 164
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(164)
<223> 人IL31前体氨基酸序列 NCBI参考号:NP_001014358.1
<400> 46
Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ser Thr Ser Val Leu Phe Leu Phe Cys
1 5 10 15
Cys Leu Gly Gly Trp Leu Ala Ser His Thr Leu Pro Val Arg Leu Leu
20 25 30

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

<210> 47
<211> 177
<212> PRT
<213> 太平洋海象(Odobenus rosmarus divergens)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(177)
<223> 预测的海象IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_004395998.1 [太平洋海象]
<400> 47
Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Phe Met Gly Thr Ser Leu Thr Ser Gln Thr Ala Pro Ile His Gln Leu
20 25 30
His Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser
35 40 45
Lys Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Val Pro Glu
50 55 60
Ser Asn His Phe Leu Leu Pro Cys Leu Thr Ser Asp Ser Gln Pro Pro
65 70 75 80
Arg Ile Asn Ser Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro
85 90 95

Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asn Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Val Ser Val Pro Ala Asp
115 120 125
Thr Phe Glu Ser Lys Ser Phe Ile Leu Ala Ile Leu Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Ala Cys Leu Asp His Val Phe Lys Ser Leu Asn Pro Gly Pro Gln Gln
145 150 155 160
Val Met Gln Gly His Leu Ile Glu Pro Ile Pro Ser Gly Thr Ala Asp
165 170 175
Val

<210> 48
<211> 187
<212> PRT
<213> 太平洋海象(Odobenus rosmarus divergens)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(187)
<223> 海象_IL31_His6
<400> 48
Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Phe Met Gly Thr Ser Leu Thr Ser Gln Thr Ala Pro Ile His Gln Leu
20 25 30
His Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser
35 40 45
Lys Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Val Pro Glu
50 55 60
Ser Asn His Phe Leu Leu Pro Cys Leu Thr Ser Asp Ser Gln Pro Pro
65 70 75 80
Arg Ile Asn Ser Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro
85 90 95
Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asn Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Val Ser Val Pro Ala Asp
115 120 125
Thr Phe Glu Ser Lys Ser Phe Ile Leu Ala Ile Leu Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Ala Cys Leu Asp His Val Phe Lys Ser Leu Asn Pro Gly Pro Gln Gln

145 150 155 160
Val Met Gln Gly His Leu Ile Glu Pro Ile Pro Ser Gly Thr Ala Asp
165 170 175
Val Gly Ser Gly Ser His His His His His His
180 185
<210> 49
<211> 163
<212> PRT
<213> 东非狒狒(Papio anubis)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(163)
<223> 预测的东非狒狒IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_003907358.1 [东非狒狒]
<400> 49
Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu Ser
35 40 45
Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser
50 55 60
Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn
65 70 75 80
Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Glu
85 90 95
Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
115 120 125
Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
145 150 155 160
Ala Thr Thr
<210> 50
<211> 173
<212> PRT

<213> 东非狒狒(Papio anubis)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(173)
<223> 东非狒狒_IL31_His6
<400> 50

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

<210> 51
<211> 159
<212> PRT
<213> 白熊(Ursus maritimus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(159)
<223> 预测的北极熊IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_008687166.1 [白熊]
<400> 51

```
Met Leu Ser Arg Ala Val Pro Ala Gly Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
```

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

<210> 52
<211> 185
<212> PRT
<213> 威得尔海豹(Leptonychotes weddellii)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(185)
<223> 预测的威得尔海豹IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_006746595.1 [威得尔海豹]
<400> 52
Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Phe Met Glu Thr Ser Leu Thr Ser Gln Thr Val Pro Ile His Gln Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Gln Pro Leu Ser
35 40 45
Lys Gly Leu Leu Glu Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Val Pro Glu
50 55 60
Ser Asn His Phe Leu Leu Pro Cys Leu Thr Ser Asp Ser Gln Pro Pro
65 70 75 80

Arg Ile Asn Ser Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro
85 90 95
Leu Ser Asp Lys Asn Ile Ile Asn Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Lys Phe Gln His Glu Pro Glu Thr Glu Val Ser Val Pro Ala Asp
115 120 125
Thr Phe Glu Ser Lys Ser Phe Ile Leu Thr Ile Leu Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Ala Cys Leu Gly His Val Leu Lys Ser Leu Asn Pro Gly Pro Gln Gln
145 150 155 160
Val Met Gln Gly His Leu Ala Lys Pro Ile Pro Ser Gly Thr Ala Asp
165 170 175
Met Tyr Glu Thr Leu Arg His His His
180 185

<210> 53
<211> 159
<212> PRT
<213> 东北虎(Panthera tigris altaica)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(159)
<223> 预测的东北虎IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_007079636.1 [东北虎]
<400> 53
Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Cys Met Glu Thr Leu Leu Pro Ser His Met Ala Pro Thr His Arg Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Arg Pro Met Ser
35 40 45
Lys Gly Leu Leu Gln Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Leu Pro Glu
50 55 60
Ser Asn His Ser Ser Leu Pro Cys Leu Ser Ser Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80
His Ile Asn Gly Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro
85 90 95
Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Lys Phe Gln Arg Glu Pro Glu Ala Glu Val Ser Met Pro Ala Asp

115 120 125
Asn Phe Glu Arg Lys Asn Phe Ile Leu Ala Val Leu Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Ala Cys Leu Glu His Val Leu Gln Ser Leu Asn Ser Gly Pro Gln
145 150 155
<210> 54
<211> 159
<212> PRT
<213> 猎豹(Acinonyx jubatus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(159)
<223> 预测的猎豹IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_014919275.1 [猎豹]
<400> 54
Met Leu Ser His Ala Gly Pro Ala Arg Phe Ala Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Cys Met Glu Thr Leu Leu Pro Ser His Met Ala Pro Thr His Arg Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile Ile Leu Glu Leu Arg Pro Met Ser
35 40 45
Lys Gly Leu Leu Gln Asp Tyr Leu Lys Lys Glu Met Gly Leu Pro Glu
50 55 60
Ser Asn His Ser Ser Leu Pro Cys Leu Ser Ser Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80
His Ile Asn Gly Ser Ala Ile Leu Pro Tyr Phe Arg Ala Ile Arg Pro
85 90 95
Leu Ser Asp Lys Asn Thr Ile Asp Lys Ile Ile Glu Gln Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Lys Phe Gln Arg Glu Pro Glu Ala Glu Val Ser Met Pro Ala Asp
115 120 125
Asn Phe Glu Arg Lys Asn Phe Ile Leu Ala Val Leu Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Ala Cys Leu Glu His Val Leu Gln Ser Leu Asn Ser Gly Ser Gln
145 150 155
<210> 55
<211> 163
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(163)
<223> 预测的食蟹猴IL31氨基酸序列 GenBank
参考号:EHH66805.1 [食蟹猴]
<400> 55

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

<210> 56
<211> 158
<212> PRT
<213> 恒河猴(Macaca mulatta)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(158)
<223> 预测的恒河猴 IL31氨基酸序列(部分)
GenBank 参考号:EHH21279.1 [恒河猴]
<400> 56

```
Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys Cys Leu Gly Gly Trp
1               5                  10                  15
```

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

<210> 57
<211> 163
<212> PRT
<213> 钻猴(Mandrillus leucophaeus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(163)
<223> 预测的钻猴IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_011819882.1 [钻猴]
<400> 57
Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Lys Glu Leu Gln Ser Leu Ser
35 40 45
Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser
50 55 60
Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn
65 70 75 80
Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Gln

85 90 95
Leu Asp Asn Arg Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
115 120 125
Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
145 150 155 160
Ala Thr Thr
<210> 58
<211> 163
<212> PRT
<213> 绿猴(Chlorocebus sabaeus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(163)
<223> 预测的绿猴IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_008003211.1 [绿猴]
<400> 58
Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu Ser
35 40 45
Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser
50 55 60
Gln Asn Tyr Lys Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn
65 70 75 80
Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Gln
85 90 95
Leu Asp Asn Lys Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
115 120 125
Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln

145 150 155 160
Ala Thr Thr
<210> 59
<211> 163
<212> PRT
<213> 白枕白眉猴(Cercocebus atys)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(163)
<223> 预测的白枕白眉猴 IL31氨基酸序列 NCBI参考号：
XP_011926625.1 [白枕白眉猴]
<400> 59
Met Ala Ser His Ser Gly Pro Ala Thr Ser Val Leu Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15
Cys Leu Gly Gly Trp Leu Thr Ser His Thr Leu Pro Val His Phe Leu
20 25 30
Gln Pro Ser Asp Ile Gln Lys Ile Val Glu Glu Leu Gln Ser Leu Ser
35 40 45
Lys Met Leu Leu Lys Asp Val Lys Glu Asp Lys Gly Val Leu Val Ser
50 55 60
Gln Asn Tyr Thr Leu Pro Cys Leu Thr Pro Asp Ala Gln Pro Pro Asn
65 70 75 80
Ile Ile His Ser Pro Ala Ile Arg Ala Tyr Leu Lys Thr Ile Arg Gln
85 90 95
Leu Asp Asn Arg Ser Val Ile Asp Glu Ile Ile Glu His Leu Asp Lys
100 105 110
Leu Ile Phe Gln Asp Ala Pro Glu Thr Asn Ile Ser Val Pro Thr Asp
115 120 125
Thr His Glu Cys Lys Arg Phe Ile Leu Thr Ile Ser Gln Gln Phe Ser
130 135 140
Glu Cys Met Asp Leu Ala Leu Lys Ser Leu Thr Ser Gly Ala Gln Gln
145 150 155 160
Ala Thr Thr
<210> 60
<211> 164
<212> PRT
<213>川金丝猴(Rhinopithecus roxellana)
<220>
<221> 尚未归类的特征

<222> (1)..(164)
<223> 预测的川金丝猴IL31氨基酸序列 NCBI
参考号:XP_010366647.1 [川金丝猴]
<400> 60

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

<210> 61
<211> 163
<212> PRT
<213> 小家鼠(mus musculus)
<220>
<221> 尚未归类的特征
<222> (1)..(163)
<223> 鼠类IL31前体氨基酸序列 NCBI参考号:NP_083870
[小家鼠]
<400> 61

Met	Ile	Phe	His	Thr	Gly	Thr	Thr	Lys	Pro	Thr	Leu	Val	Leu	Leu	Cys
1				5				10						15	
Cys	Ile	Gly	Thr	Trp	Leu	Ala	Thr	Cys	Ser	Leu	Ser	Phe	Gly	Ala	Pro
			20					25					30		

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

<210> 62
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变重链CDR-H2氨基酸序列
<400> 62
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 63
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变轻链CDR-L1氨基酸序列
<400> 63
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe Ile His
1 5 10 15

<210> 64
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变轻链氨基酸序列
<400> 64

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

<210> 65
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的可变轻链氨基酸序列
<400> 65

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

85 90 95
Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110
Gln Gln Ser Tyr Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125
Glu Ile Lys
130

<210> 66
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的可变轻链氨基酸序列
<400> 66

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

<210> 67
<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列
<400> 67

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

<210> 68
<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列
<400> 68

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

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 69
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列
<400> 69

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

<210> 70
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:犬源化M14 HC-FR1
<400> 70

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr

20 25

<210> 71
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:犬源化M14 HC-FR2
<400> 71
Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met Gly
1 5 10 15
<210> 72
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:犬源化M14 HC-FR3
<400> 72
Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 73
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:替代犬源化M14 HC-FR3
<400> 73
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
1 5 10 15
Asn Gln Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala
20 25 30
Thr Tyr Tyr Cys
35
<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:犬源化M14 HC-FR4
<400> 74
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 75
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:犬源化M14 LC-FR1
<400> 75
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys
20
<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:犬源化M14 LC-FR2
<400> 76
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 77
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:犬源化M14 LC-FR3
<400> 77
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Asp Pro Val Gln Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的:犬源化M14 LC-FR4
<400> 78
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 79
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 HC-FR1
<400> 79
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr
20 25
<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 HC-FR2
<400> 80
Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gln Trp Val Ala
1 5 10 15
<210> 81
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 HC-FR3
<400> 81
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
1 5 10 15
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Leu Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala
20 25 30
Thr Tyr Tyr Cys Ala
35
<210> 82

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 HC-FR4
<400> 82
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 83
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 LC-FR1
<400> 83
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys
20
<210> 84
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 LC-FR2
<400> 84
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 85
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 LC-FR3
<400> 85
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:猫源化M14 LC-FR4
<400> 86
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的替代可变重链CDR-H2氨基酸序列
<400> 87
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr
1 5 10
<210> 88
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:替代犬类IL31表位
<400> 88
Pro Ser Asp Val Arg Lys Ile
1 5
<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14和M19的替代可变重链CDR-H2氨基酸序列
<400> 89
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr
1 5 10
<210> 90
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性野生型犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q
+ CD16 +
<400> 90

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

<210> 91
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:具有铰链的示例性野生型犬类IgG-B Fc

蛋白A + C1q + CD16 +

<400> 91

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

<210> 92

<211> 305

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:具有聚His的示例性犬类FcRn

<400> 92

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

305

<210> 93

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:示例性犬类B2M

<400> 93

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

<210> 94

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q + CD16 + L(23)F (F00)

<400> 94

Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu

50 55 60

Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80

His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn
85 90 95

Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
100 105 110

Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125

Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe
130 135 140

Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro
145 150 155 160

Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser
165 170 175

Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg
180 185 190

Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 95
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q + CD16 + L(23)Y (Y00)
<400> 95

Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30

Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45

Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu
50 55 60

Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80

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

<210> 96
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-A Fc (F00; 蛋白A+;
C1q-; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; T(205)A; Q(207)H
<400> 96
Pro Val Pro Glu Pro Leu Gly Gly Pro Ser Val Leu Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Leu Asp Leu Gly Arg Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr Gln Ser Arg Glu
50 55 60
Gln Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn His
85 90 95
Ile Asp Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly

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

<210> 97
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-A Fc (蛋白A+; C1q+;
CD16 +) V2A; P5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E;
E80G; R93K; H96N; I97K; D98A; T205A; Q207H
<400> 97
Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Leu Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr Gln Ser Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
85 90 95
Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
100 105 110
Arg Ala His Lys Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Pro Lys Glu

115 120 125
Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu
145 150 155 160
Pro Glu Arg Lys His Arg Met Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly
165 170 175
Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
180 185 190
Gln Gly Asp Pro Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn
195 200 205
His Tyr Thr Asp Leu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 98
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-D Fc (F00; 蛋白A+;
C1q-; CD16 -) I(21)T; R(23)F; T(25)A; E(80)G; Q(205)A; Q(207)H
<400> 98
Pro Val Pro Glu Ser Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Ile Thr Cys
20 25 30
Val Val Leu Asp Leu Gly Arg Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Glu Val His Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu
50 55 60
Gln Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80
His Gln Asp Trp Leu Thr Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn His
85 90 95
Ile Gly Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
100 105 110
Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Pro Lys Glu
115 120 125
Leu Ser Ser Ser Asp Thr Val Thr Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe
130 135 140

Phe Pro Pro Glu Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Pro Glu
145 150 155 160
Pro Glu Ser Lys Tyr His Thr Thr Ala Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly
165 170 175
Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
180 185 190
Gln Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn
195 200 205
His Tyr Thr Asp Leu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 99
<211> 221
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-D Fc (蛋白A+; C1q+; CD16 +) V2A; S5M; I21T; R23L; T25A; L35V; G38D; R39P; Q65E; E80G; R93K; H96N; I97K; G98A; Q207H
<400> 99

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

Pro Glu Ser Lys Tyr His Thr Thr Ala Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly
165 170 175
Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
180 185 190
Gln Gly Asp Thr Phe Thr Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn
195 200 205
His Tyr Thr Asp Leu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 100
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc (0Y0) 蛋白A + C1q + CD16 + Q(82)Y (0Y0)
<400> 100

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

180 185 190
Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205
Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220
<210> 101
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc (OYH) Gln82Tyr Asn207His
<400> 101
Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45
Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu
50 55 60
Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly
65 70 75 80
His Tyr Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn
85 90 95
Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
100 105 110
Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
115 120 125
Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe
130 135 140
Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro
145 150 155 160
Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser
165 170 175
Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg
180 185 190
Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His His His
195 200 205

Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 102
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc (OYY) Gln82Tyr Asn207Tyr
<400> 102

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

<210> 103

<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc (OOY) Asn207Tyr
<400> 103

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

<210> 104
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc (YTE) Leu23Tyr Ala25Thr Thr27Glu

<400> 104

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

<210> 105

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)F (F00)

<400> 105

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

<210> 106
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G L(23)Y (Y00)
<400> 106

Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

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

<210> 107
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:示例性变体犬类IgG-B Fc 蛋白A + C1q - CD16 - K(93)R K(97)I A(98)G Q(82)Y (OYO)
<400> 107
Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
20 25 30
Val Val Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp
35 40 45

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

<210> 108
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
<400> 108

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

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

385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445
His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 109
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, YOO
<400> 109
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140
Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

195 200 205

Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val

210 215 220

Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr

245 250 255

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met

275 280 285

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly

305 310 315 320

Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile

325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val

340 345 350

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu

370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser

435 440 445

His Ser Pro Gly Lys

450

<210> 110

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:嵌合小鼠抗体克隆M14可变重链和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, OYO

<400> 110

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

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Tyr Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320
Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350
Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380
Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445
His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 111
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
<400> 111
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu

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

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445
His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 112

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

<400> 112

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

165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205
Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val
210 215 220
Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
245 250 255
Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285
Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320
Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350
Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380
Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445
His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 113
<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, OYO

<400> 113

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

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Tyr Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320

Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 114

<211> 472

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00

<400> 114

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile
35 40 45

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

355 360 365

Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380

Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400

Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415

Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe
435 440 445

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 115

<211> 472

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

<400> 115

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu
50 55 60

Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser
130 135 140
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val
145 150 155 160
Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser
180 185 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val
195 200 205
Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220
Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn
225 230 235 240
Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255
Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300
Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320
Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp
325 330 335
Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350
Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365
Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380
Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400
Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415
Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe

435 440 445

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460

Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 116

<211> 472

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M18的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, OYO

<400> 116

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile
35 40 45

Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu
50 55 60

Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val
145 150 155 160

Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220
Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn
225 230 235 240
Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255
Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300
Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320
Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Tyr Asp Trp
325 330 335
Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350
Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365
Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380
Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400
Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415
Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe
435 440 445
Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 117
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00

<400> 117

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

Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300
Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320
Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp
325 330 335
Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350
Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365
Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380
Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400
Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415
Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe
435 440 445
Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 118
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, Y00

<400> 118
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys
20 25 30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile
35 40 45
Thr Ser Gly Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Glu Leu

50 55 60

Glu Tyr Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Phe Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Tyr Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val
145 150 155 160

Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220

Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn
225 230 235 240

Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Tyr Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300

Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320

Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365

Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380
Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400
Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415
Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe
435 440 445
Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 119
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M19的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, OYO
<400> 119

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

130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val
145 150 155 160
Ala Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175
Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser
180 185 190
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val
195 200 205
Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His
210 215 220
Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn
225 230 235 240
Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255
Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270
Thr Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285
Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly
290 295 300
Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
305 310 315 320
Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Tyr Asp Trp
325 330 335
Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350
Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln
355 360 365
Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn
370 375 380
Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile
385 390 395 400
Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr
405 410 415
Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe
435 440 445

Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu
450 455 460
Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 120
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, F00
<400> 120

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

210 215 220
Ala His Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg
225 230 235 240
Glu Asn Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala
245 250 255
Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Phe Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285
Val Asp Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
290 295 300
Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala
340 345 350
Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala
355 360 365
His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser
370 375 380
Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro
385 390 395 400
Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser
405 410 415
Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp
435 440 445
Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 121
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16

-, Y00

<400> 121

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

290 295 300

Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Phe Asn Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala
340 345 350
Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala
355 360 365
His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser
370 375 380
Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro
385 390 395 400
Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser
405 410 415
Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe
420 425 430
Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp
435 440 445
Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460
Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 122

<211> 474

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M87的可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B C1q -, CD16 -, OYO

<400> 122

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

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

370 375 380

Lys Asn Thr Val Ser Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro
385 390 395 400

Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser
405 410 415

Lys Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe
420 425 430

Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp
435 440 445

Thr Phe Ile Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Glu Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 123

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的替代犬源化可变重链氨基酸序列

<400> 123

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Gly Asn Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:替代犬源化M14 HC-FR4

<400> 124

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 125

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B, C1q -, CD16 -, F00

<400> 125

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

195 200 205

Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val
210 215 220

Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Phe
245 250 255

Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu Asp Pro
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met
275 280 285

Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Gly Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320

Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 126

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B, C1q -,

CD16 -, Y00

<400> 126

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

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly
305 310 315 320

Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile
325 330 335

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val
340 345 350

Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu
370 375 380

Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445

His Ser Pro Gly Lys
450

<210> 127

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:小鼠抗体克隆M14的犬源化可变重链氨基酸序列和犬类IgG-B, C1q -, CD16 -, OYO

<400> 127

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80

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

385 390 395 400
Pro Pro Gln Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile Cys Ala
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser
435 440 445
His Ser Pro Gly Lys
450

LC

```
M14     METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHWY
M18     METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSPGQRATISCRASESVDTYGNSFIHWY
M19     METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDTYGNSFMHWY
M87     METDTLLLWVLLLWVPGSTGDIVLTQSPASLAVSLGQRATISYRASKSVSTSGYSYMHWN
        ********************************** ******* ***:**.* * *::**

M14     QQKSGQSPKLLIYRASNLESGIPARFGGSGSRTDFTLTIDPVEADDVATYYCQQSYEDPW
M18     QQKPGQSPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYCQQSYEDPW
M19     QQKPGQPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVEADDIATYYCQQSYEDPW
M87     QQKPGQPPRLLIYLVSNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHIRELTR
        ***.**.*:**** .******:****.**** ***** .*.*** :* ******:  * .

M14     TFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ
M18     TFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ
M19     TFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ
M87     SFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQ
        :************************************************************

M14     NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC  (SEQ ID NO: 36)
M18     NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC  (SEQ ID NO: 37)
M19     NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC  (SEQ ID NO: 38)
M87     NGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC  (SEQ ID NO: 39)
        ************************************************************
```

Fig.1A

HC

```
M14_HC  MAVLGLLLCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFP
M19_HC  MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFP
M18_HC  MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVQLQESGPSLVKPSQTLSLTCSVTGDSITSGYWNWIRKFP
M87_HC  MAVLGLLFCLVTFPSCVLSEVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFTDYYMNWVRQPP
        ********:**************:* *** .**:*. :* *:*:.:* ::*. * **:*: *

M14_HC  GNKLEYMGYISYSG---ITDYNPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY
M19_HC  GNKLEYMGYISYSG---ITDYNPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY
M18_HC  GNELEYMGYISYSG---ITYYNPSLKSRFSITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARY
M87_HC  GKALEWLGFIRNKANGYTTEYSASVKGRFTISRDNSQSILYLQMNTLRAEDSATYYCAR-
        *: **::*:*  ..    * *..*:*.*::*:**.*:.  ***:*:: :**:*******

M14_HC  GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS  (SEQ ID NO: 40)
M19_HC  GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS  (SEQ ID NO: 41)
M18_HC  GNYGYAMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPLAPGS  (SEQ ID NO: 42)
M87_HC  DYYGSCFDYWGQGTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGS  (SEQ ID NO: 43)
        . ** .:*******::*******************
```

Fig.1B

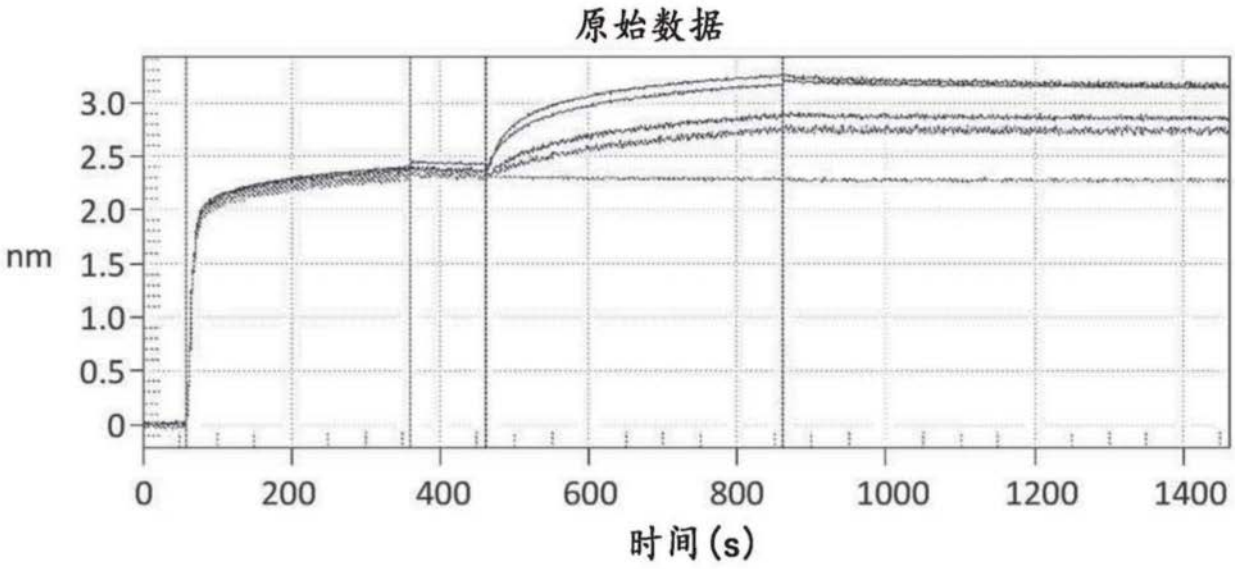

原始数据
nm
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
时间(s)

Fig.2A

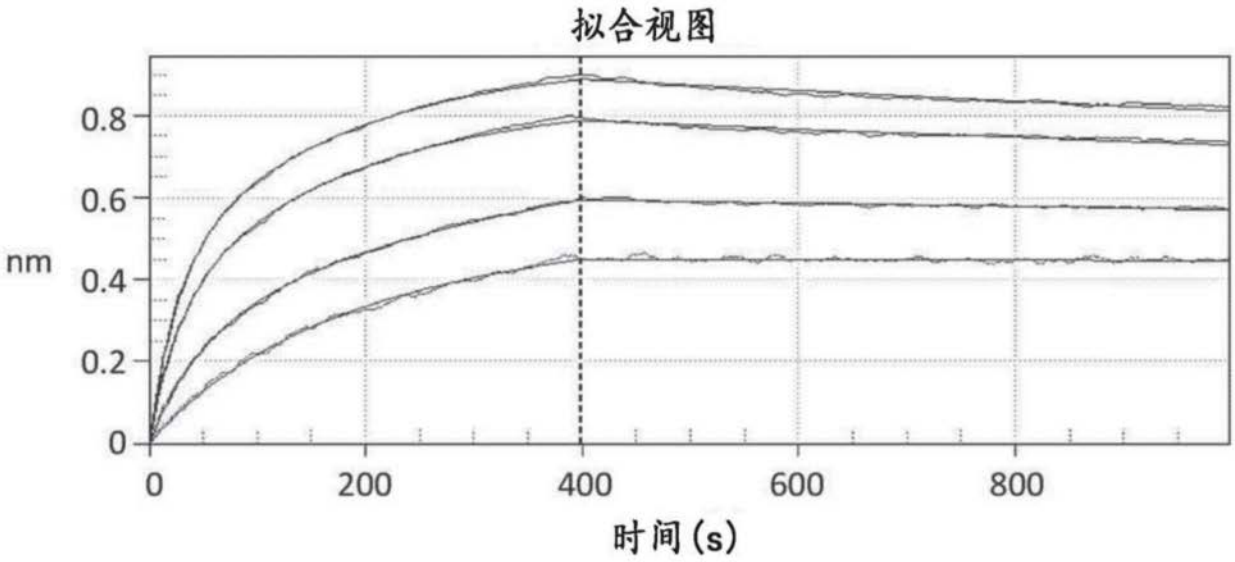

拟合视图
nm
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
200
400
600
800
时间(s)

Fig.2B

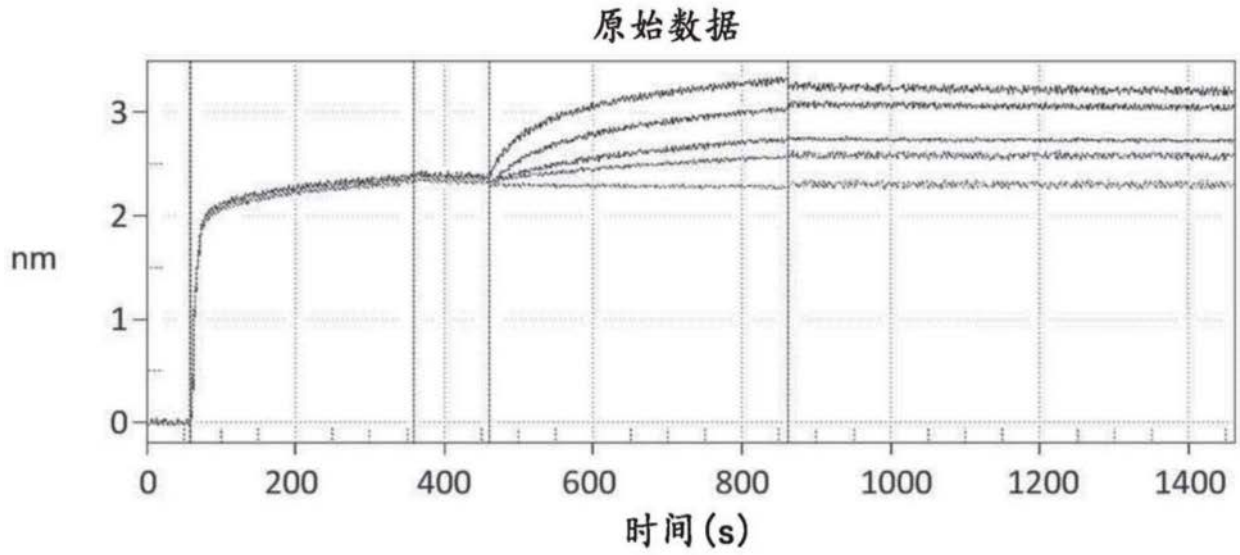

原始数据
nm
3
2
1
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
时间(s)

Fig.3A

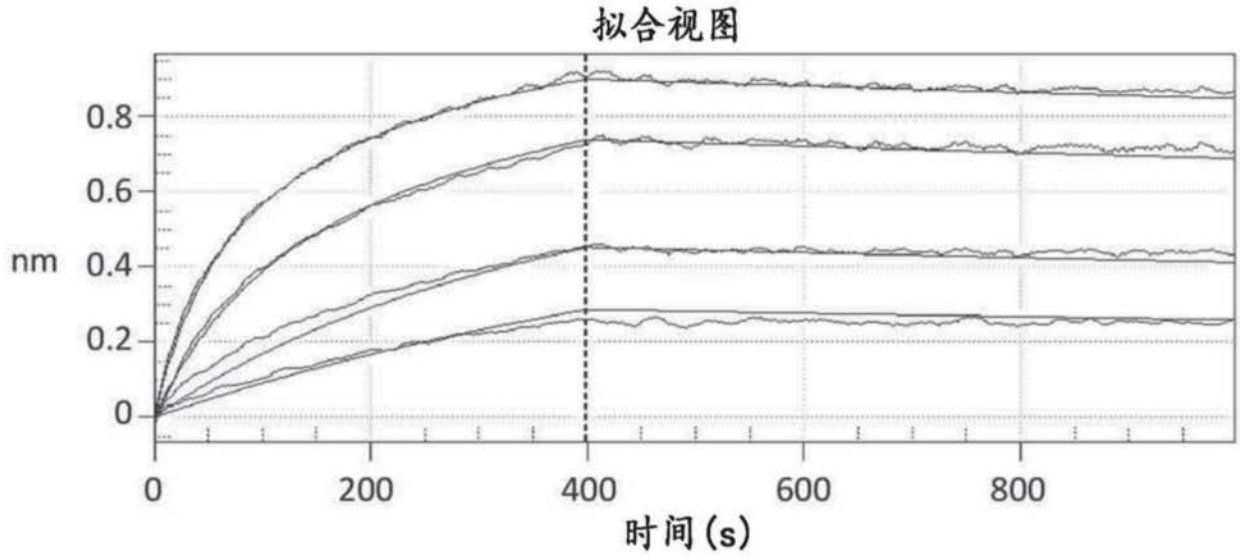

拟合视图
nm
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
200
400
600
800
时间(s)

Fig.3B

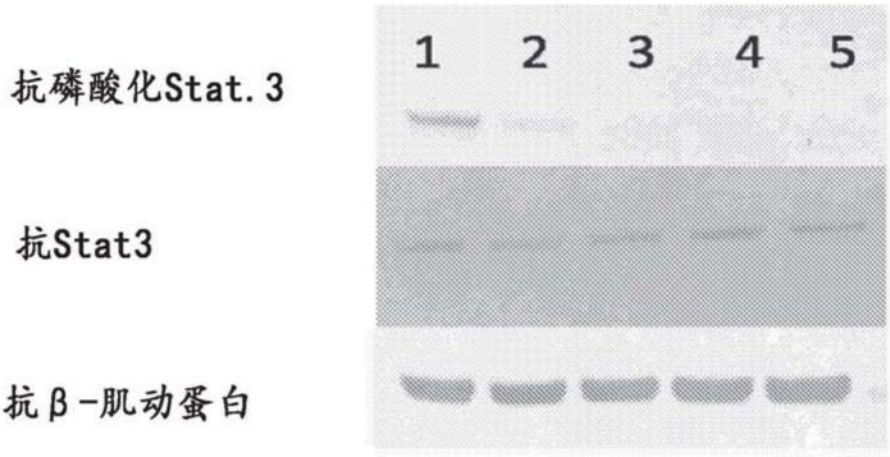


Fig.4

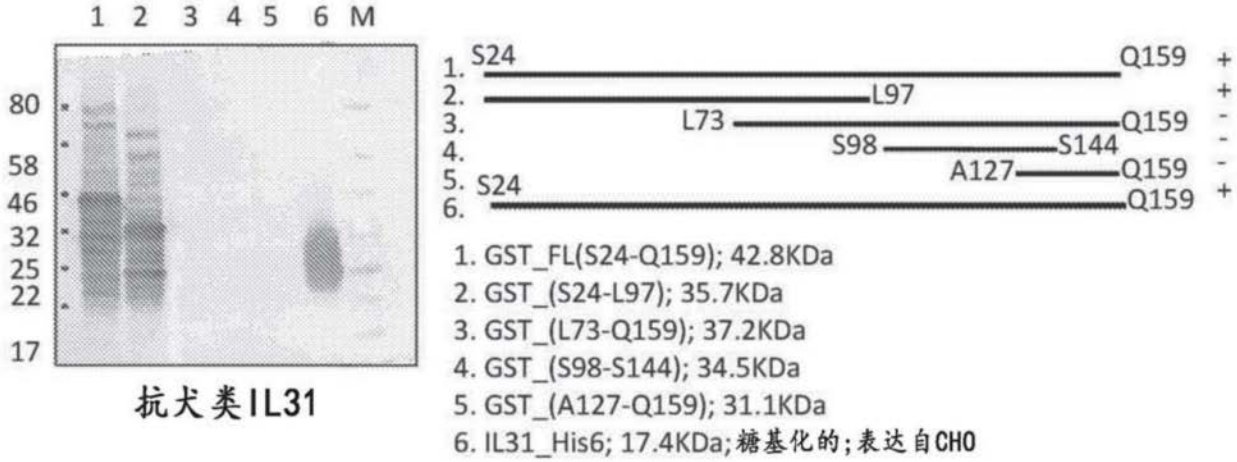


Fig.5A

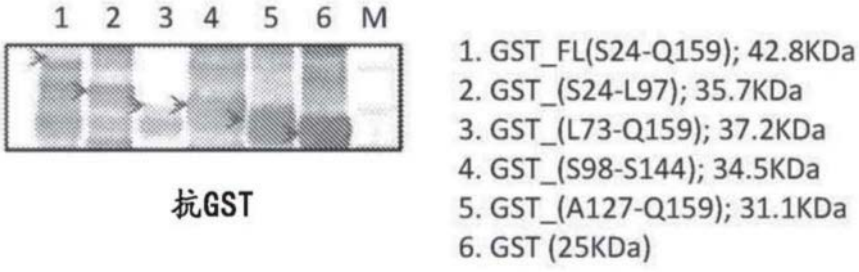


Fig.5B

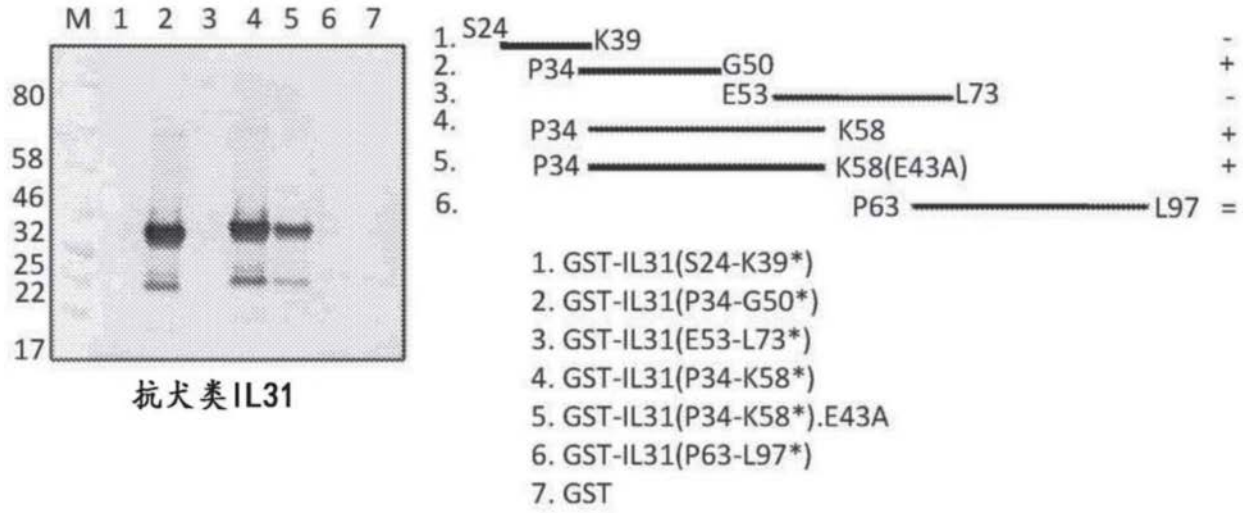

M 1 2 3 4 5 6 7
80
58
46
32
25
22
17
抗犬类IL31
1. S24 K39 -
2. P34 G50 +
3. E53 L73 -
4. P34 K58 +
5. P34 K58(E43A) +
6. P63 L97 =
1. GST-IL31(S24-K39*)
2. GST-IL31(P34-G50*)
3. GST-IL31(E53-L73*)
4. GST-IL31(P34-K58*)
5. GST-IL31(P34-K58*).E43A
6. GST-IL31(P63-L97*)
7. GST

Fig.6A

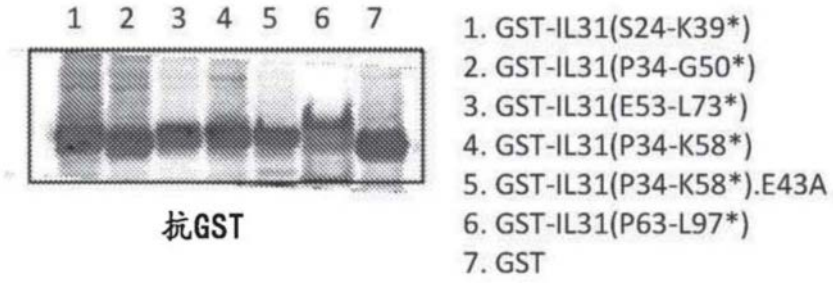

1 2 3 4 5 6 7
抗GST
1. GST-IL31(S24-K39*)
2. GST-IL31(P34-G50*)
3. GST-IL31(E53-L73*)
4. GST-IL31(P34-K58*)
5. GST-IL31(P34-K58*).E43A
6. GST-IL31(P63-L97*)
7. GST

Fig.6B

Fig. 7A

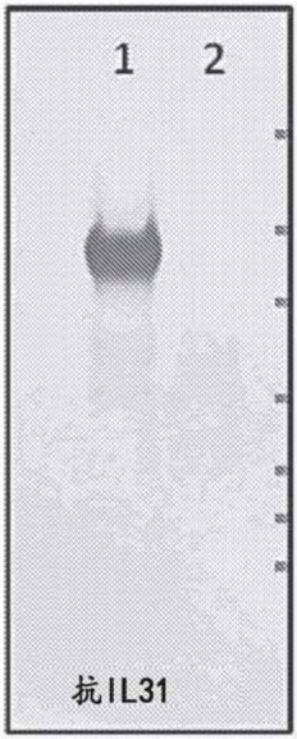
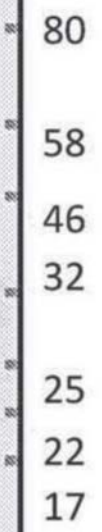


Fig. 7B





1. 猫类IL31-huFc-His6
2. 马IL31-huFc-His6

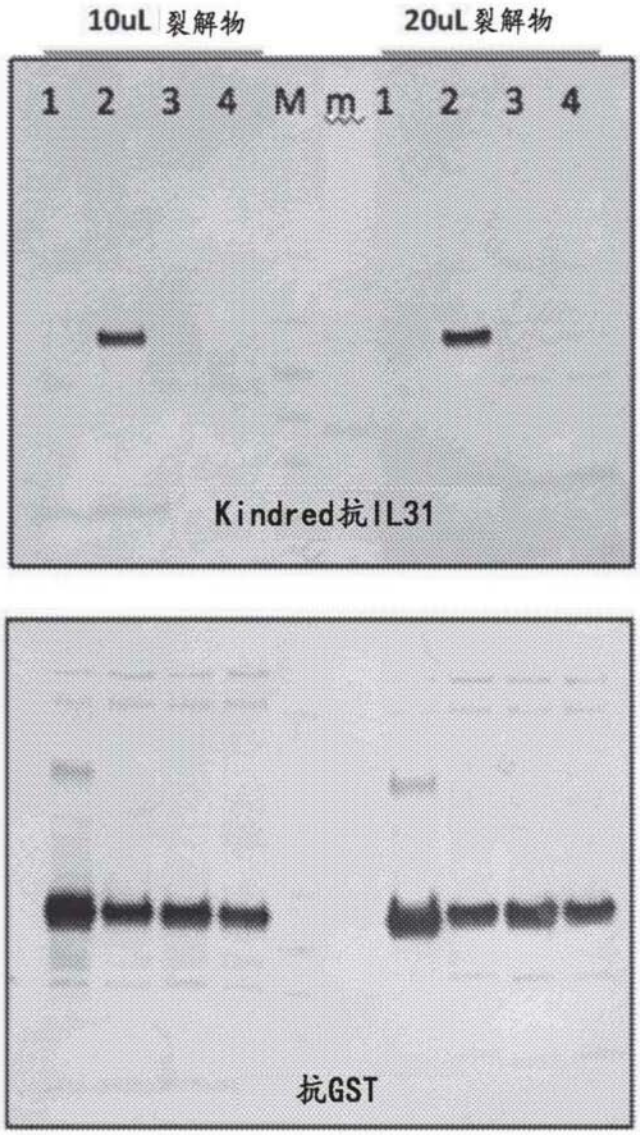
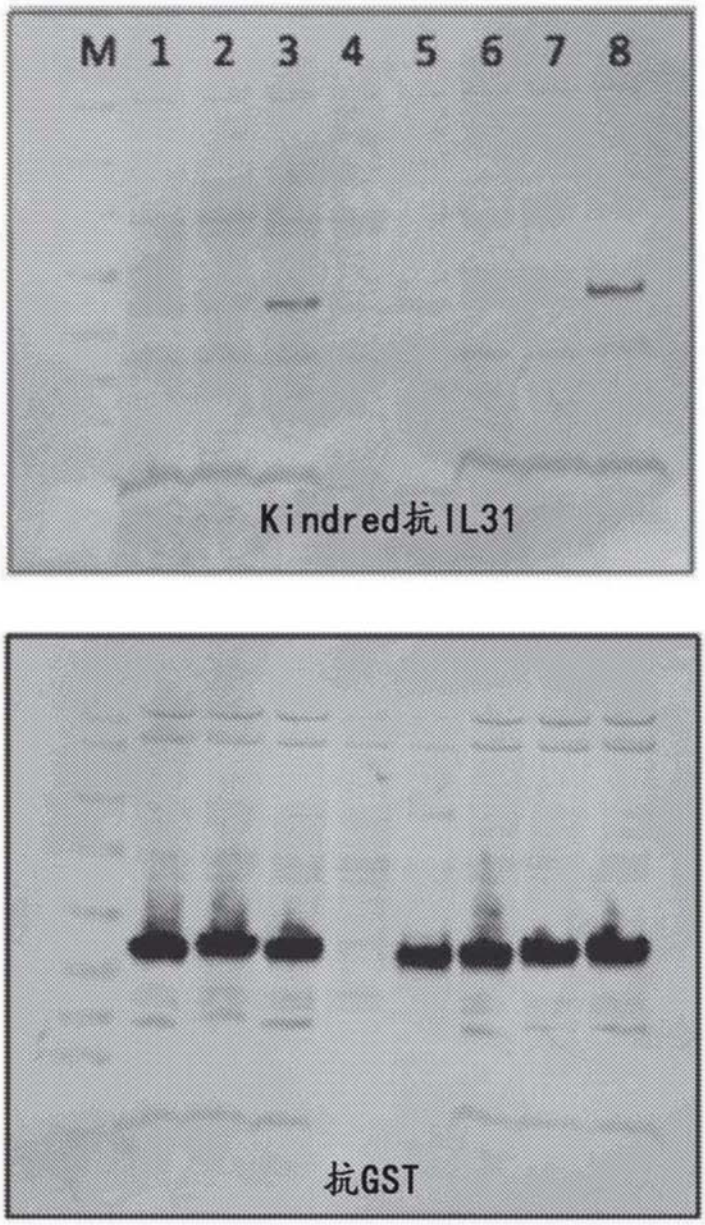
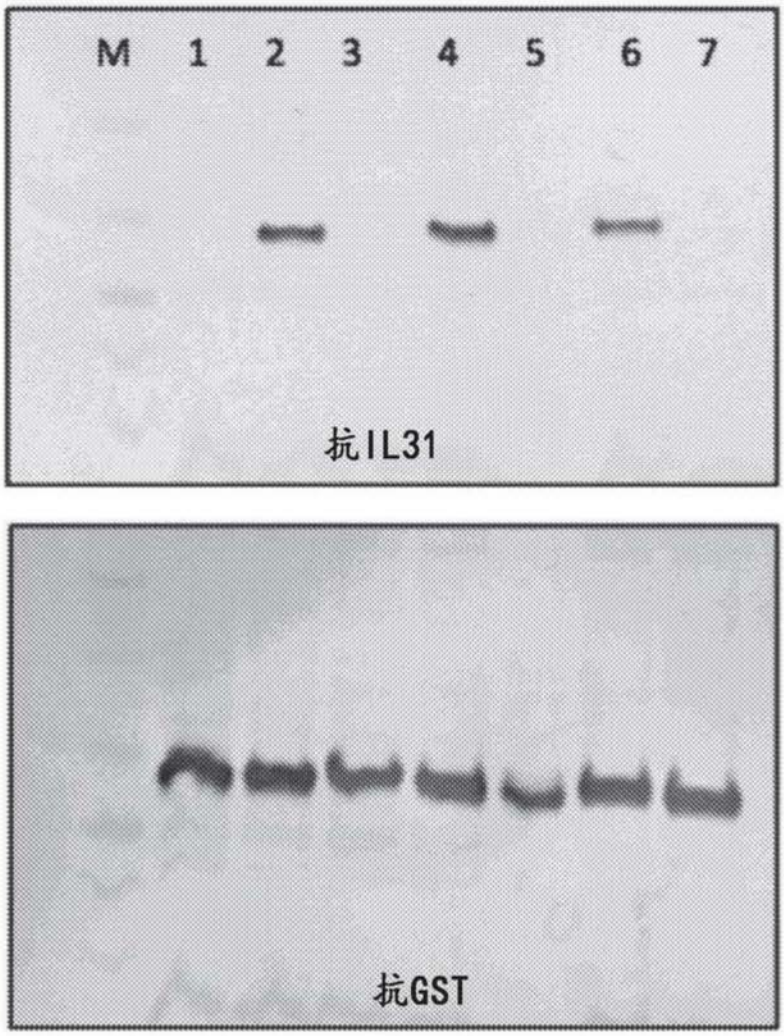

10uL 裂解物
20uL 裂解物
1 2 3 4 M m 1 2 3 4
Kindred抗IL31
抗GST
1. pGEX_GST
2. pGEX_GST-IL31. P12-E21*(克隆24-7)
3. pGEX_GST-IL31. E21-G28*(克隆21-2)
4. pGEX_GST-IL31. R16-P24*(克隆22-5)

Fig.8



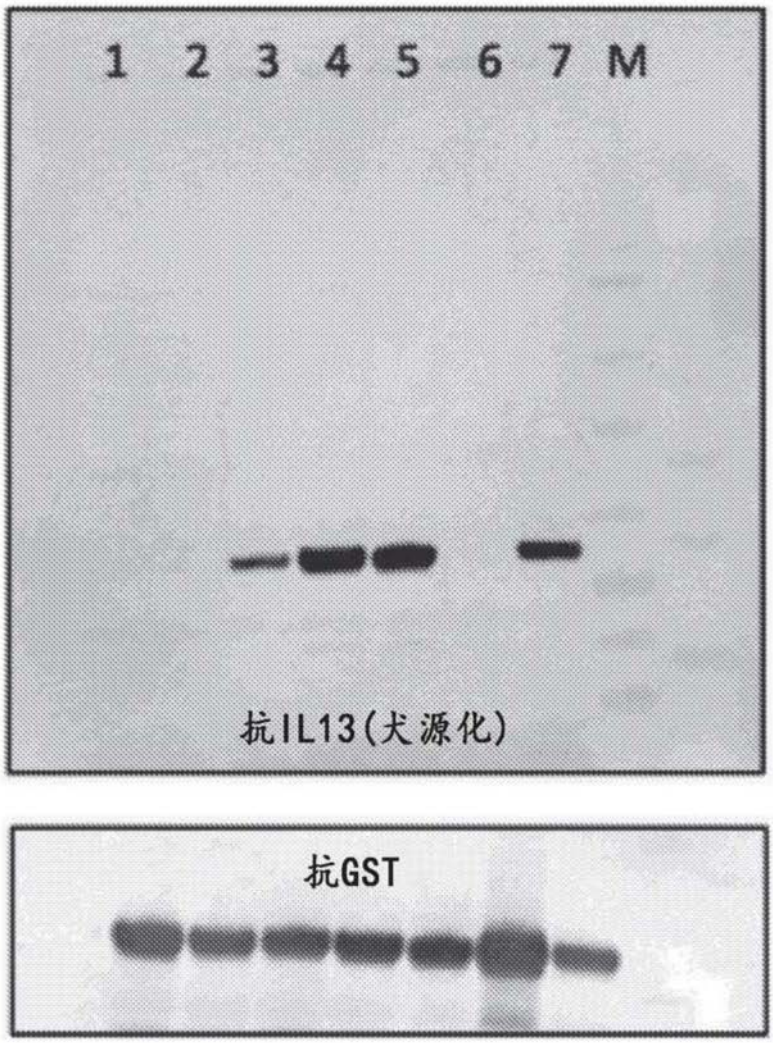
1. & 6. pGEX_GST IL31. D14-L20*(克隆 51.4 & 51.2)
2. & 7. pGEX_GST-IL31. P12-I18*(克隆 52.1 & 52.8)
3. & 8. pGEX_GST-IL31. P12-E21*.R16A(克隆 53.1 & 53.8)
4. 裂解物无质粒. 5. pGST

Fig.9



1. GST-IL31.P12-E21.**D14A** (#72.5)
2. GST-IL31.P12-E21.V15A (#73.4)
3. GST-IL31.P12-E21.**K17A** (#74.2)
4. GST-IL31.P12-E21. (#24.5)
5. GST
6. GST-IL31.P12-E21.V15A (#73.1)
7. GST-IL31.P12-E21.D14A (#72.7)

Fig.10



1. GST-IL31.P12-E21.P12A (#78.1)
2. GST-IL31.P12-E21.S13A (#80.3)
3. GST-IL31.P12-E21.I18A (#81.4)
4. GST-IL31.P12-E21.L20A (#77.3)
5. GST-IL31.P12-E21.I19A (#79.1)
6. GST
7. GST-IL31.P12-E21(#24.5)

Fig.11



1. GST
2. GST-IL31.P12-E21 (#24.5)
3. GST-IL31.P12-E21.P12A (#78.6)
4. GST-IL31.P12-E21.S13A (#80.8)
5. GST-IL31.P12-E21.I18A (#81.8)
6. GST-IL31.P12-E21.I19A (#79.7)
7. GST-IL31.P12-E21.L20A (#77.5)

Fig.12

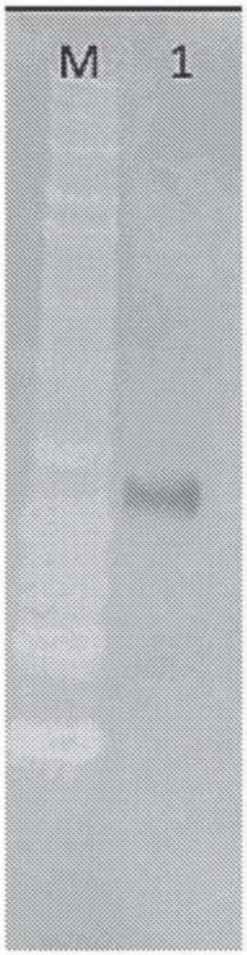
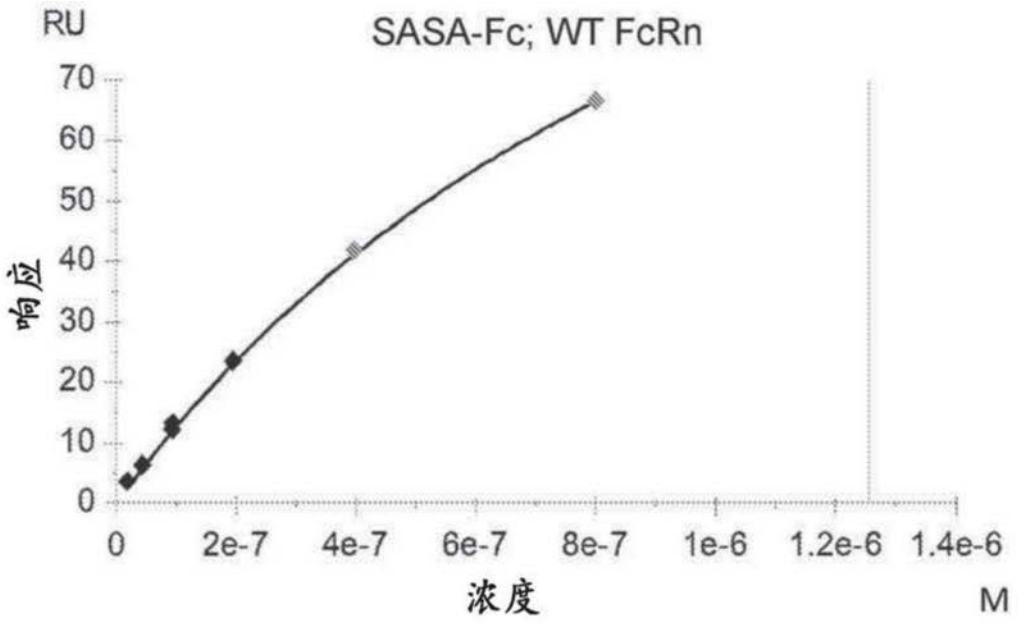
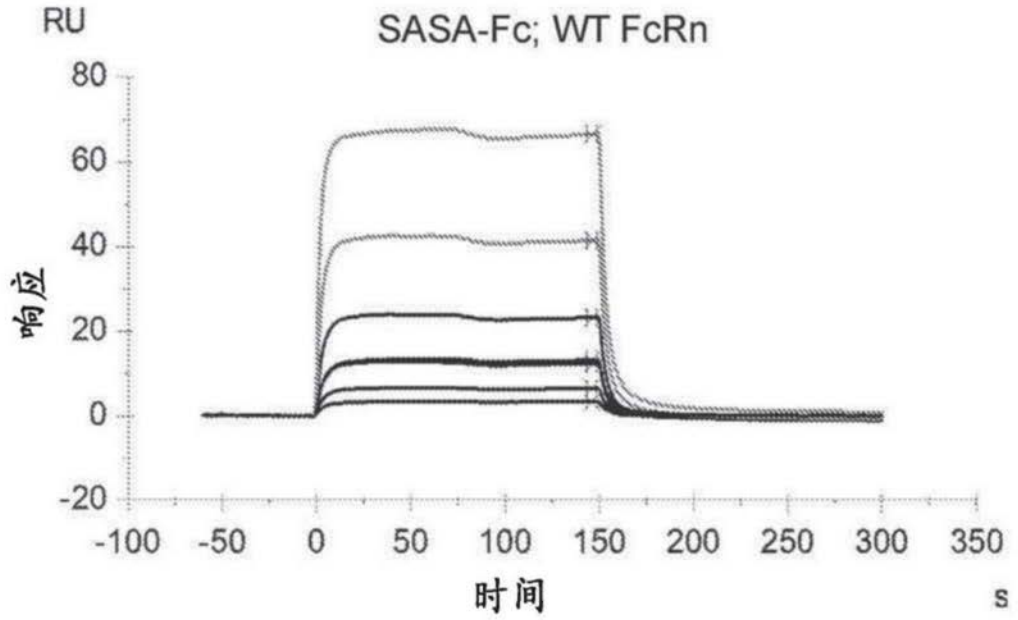


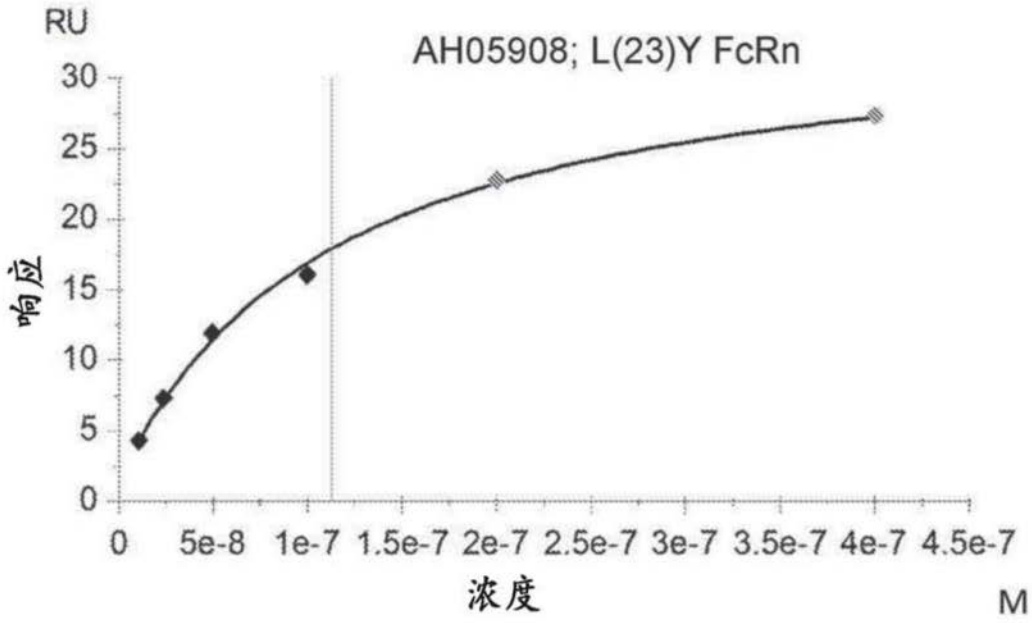
Fig.13

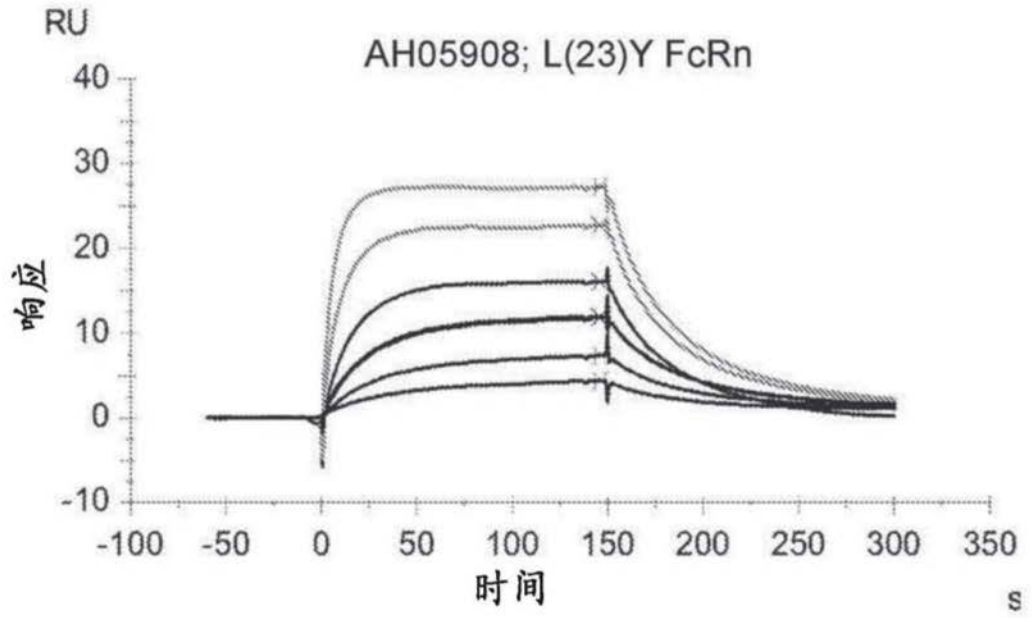




配体	分析物	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU^2)
SASA-Fc	FcRn	1.25E-06	170.9	0.122

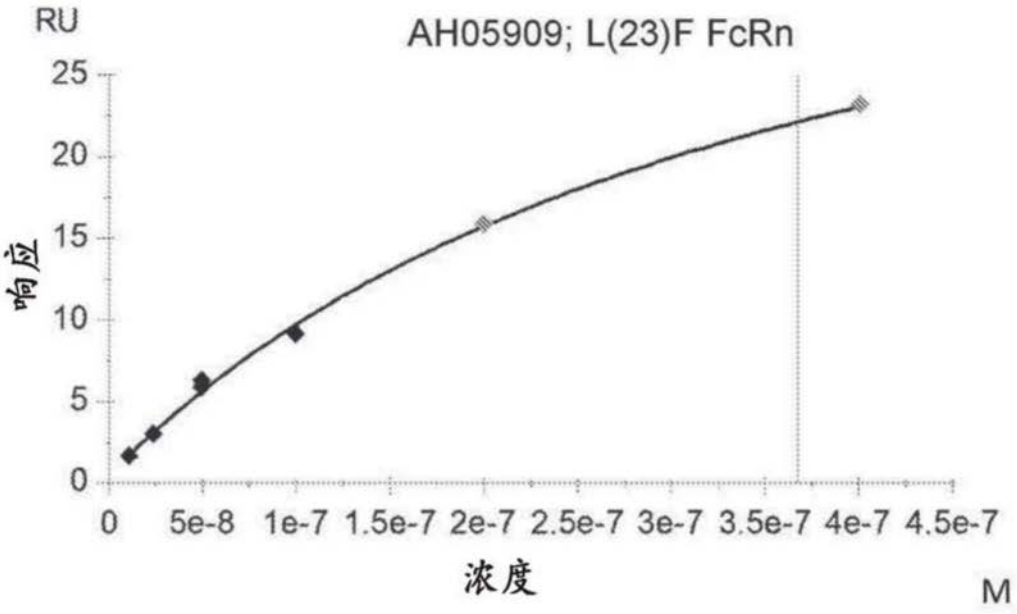
Fig.14

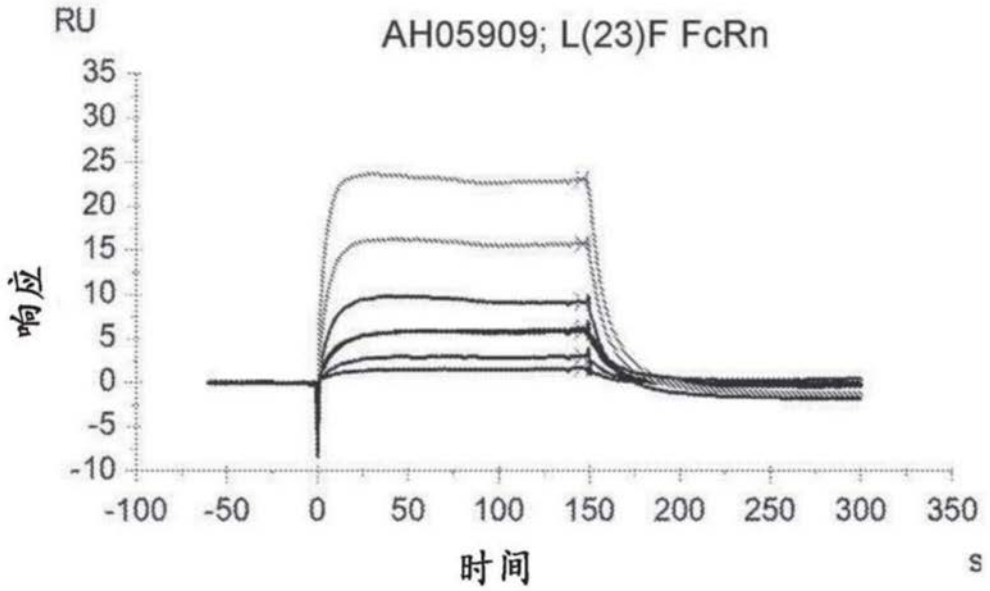




配体	分析物	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU^2)
AH05908	FcRn	1.13E-07	33.25	0.273

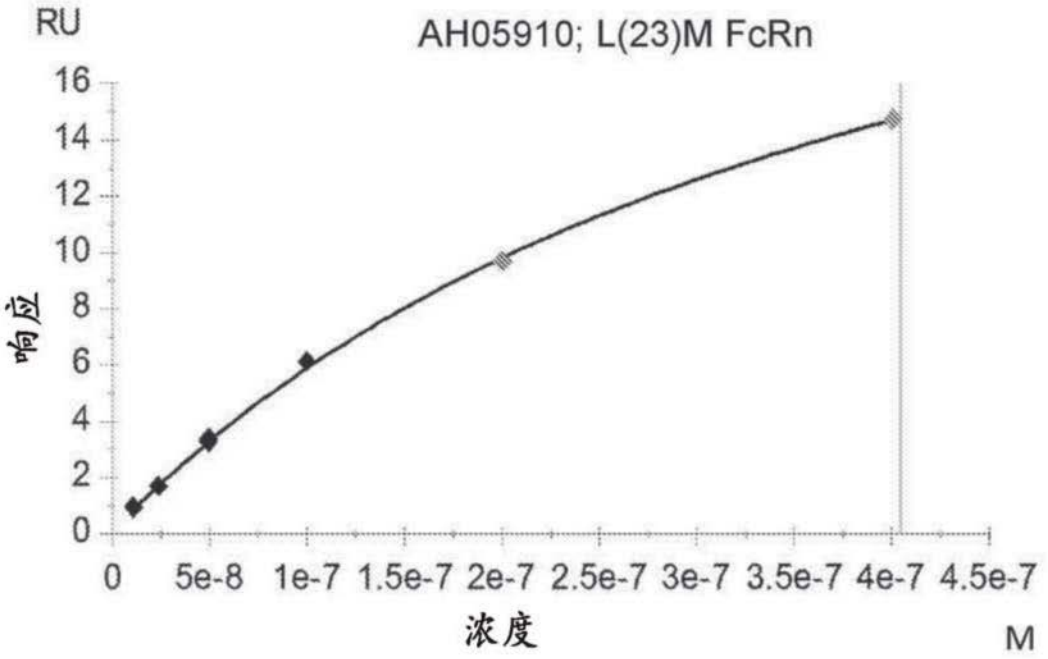
Fig.15

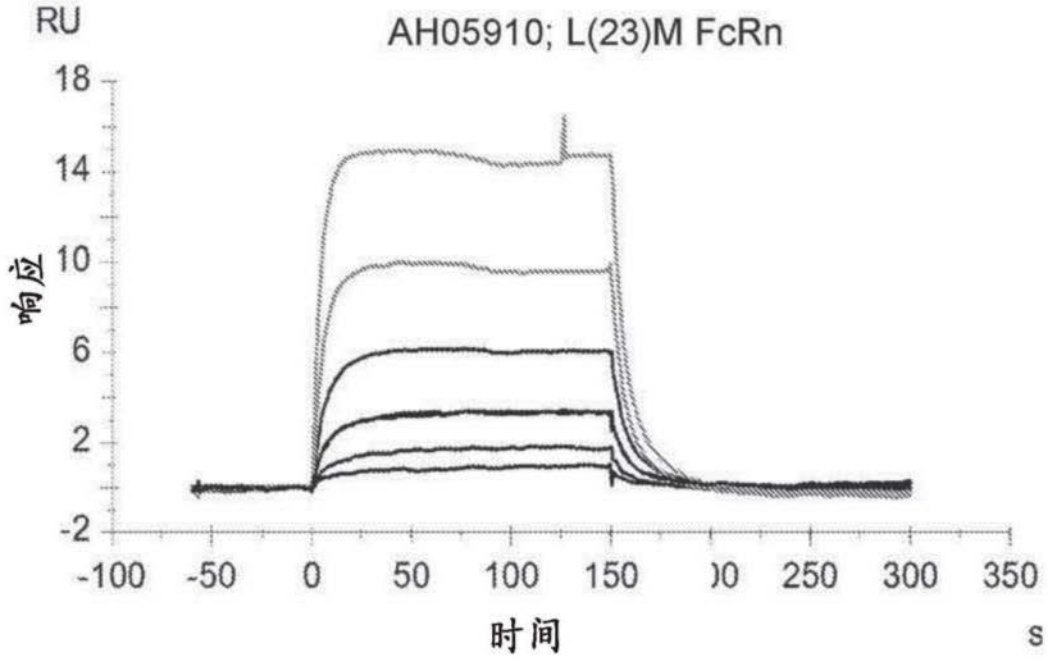




配体	分析物	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU^2)
AH05909	FcRn	3.67E-07	43.43	0.17

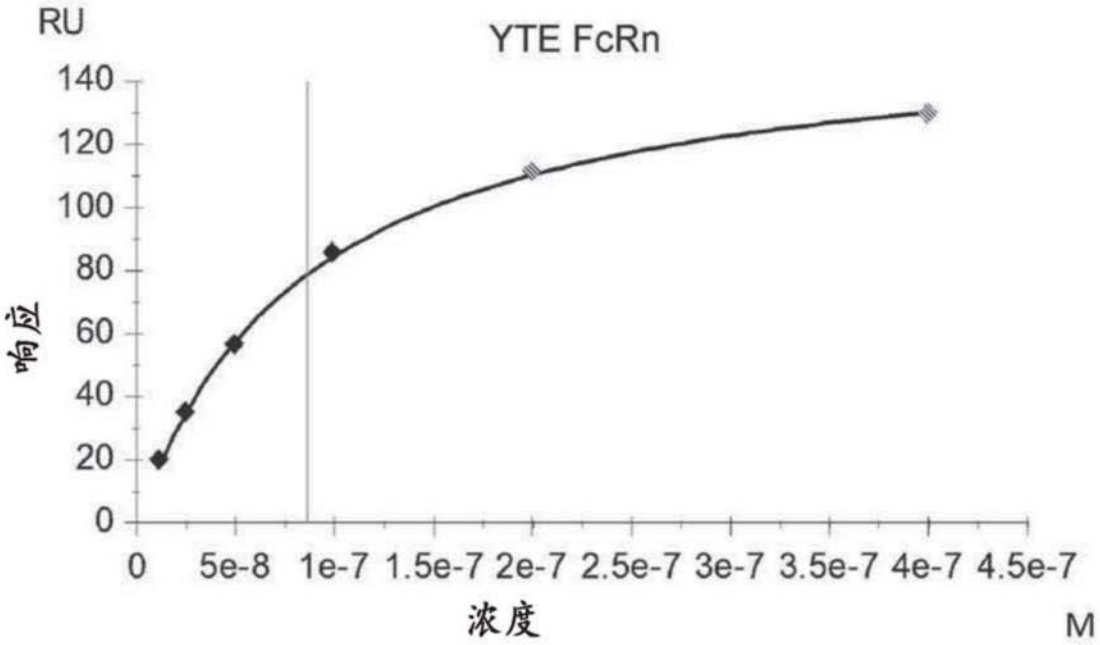
Fig.16

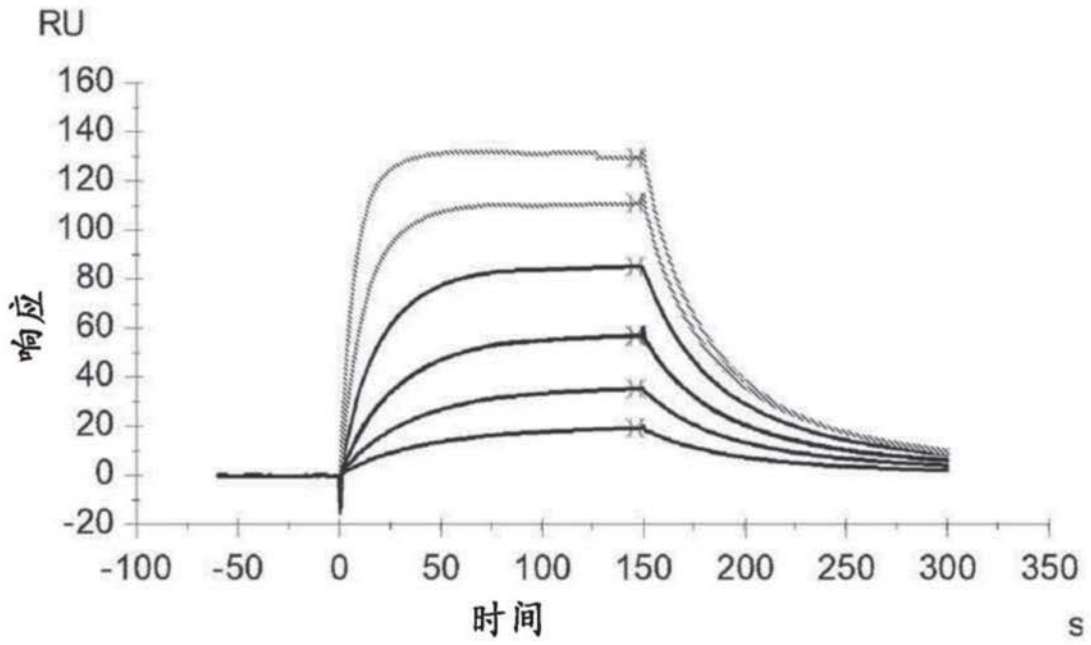




配体	分析物	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU^2)
AH05910	FcRn	4.06E-07	29.53	0.0215

Fig.17





配体	分析物	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU^2)
YTE	FcRn	8.62E-08	159	0.492

Fig.18

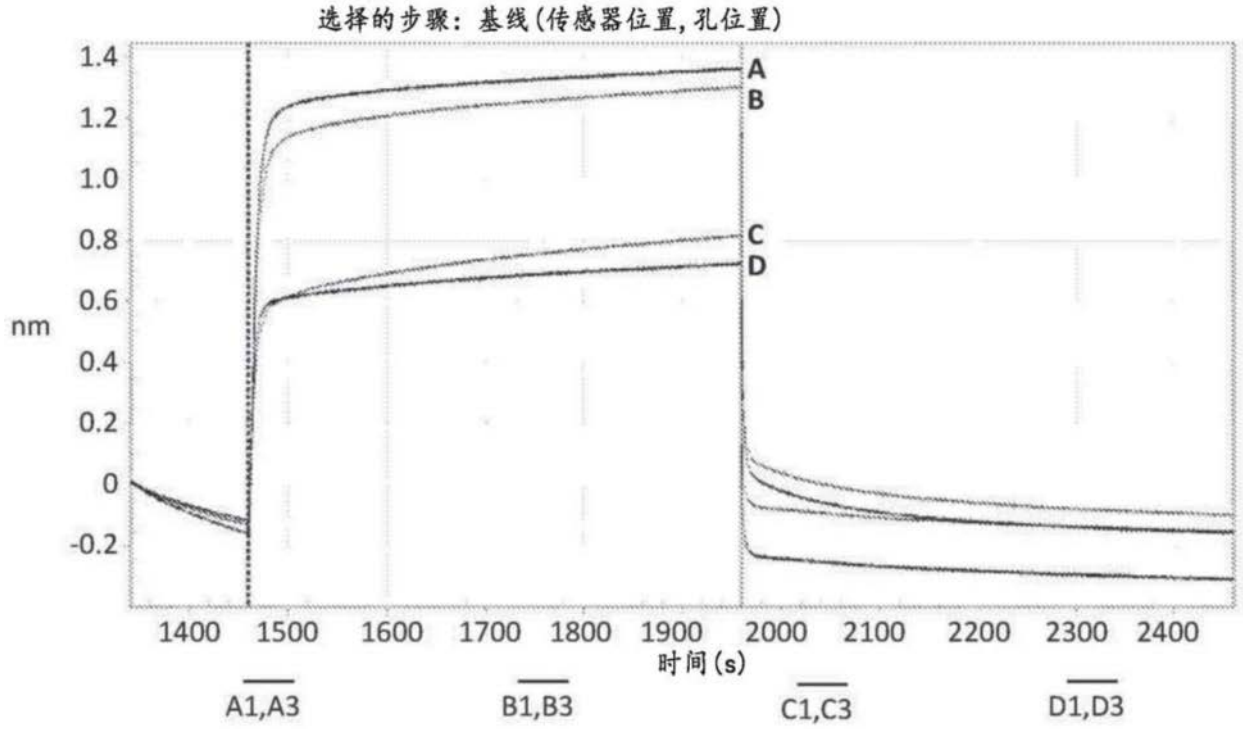

选择的步骤：基线(传感器位置,孔位置)
nm
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
A
B
C
D
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
2200
2300
2400
时间(s)
A1,A3
B1,B3
C1,C3
D1,D3

Fig.19

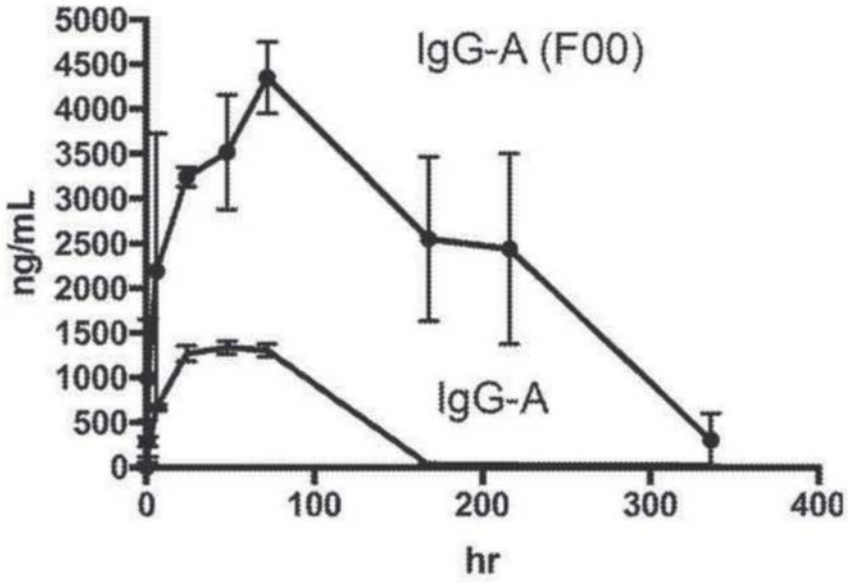

IgG-A (F00)
IgG-A
ng/mL
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
100
200
300
400
hr

Fig.20

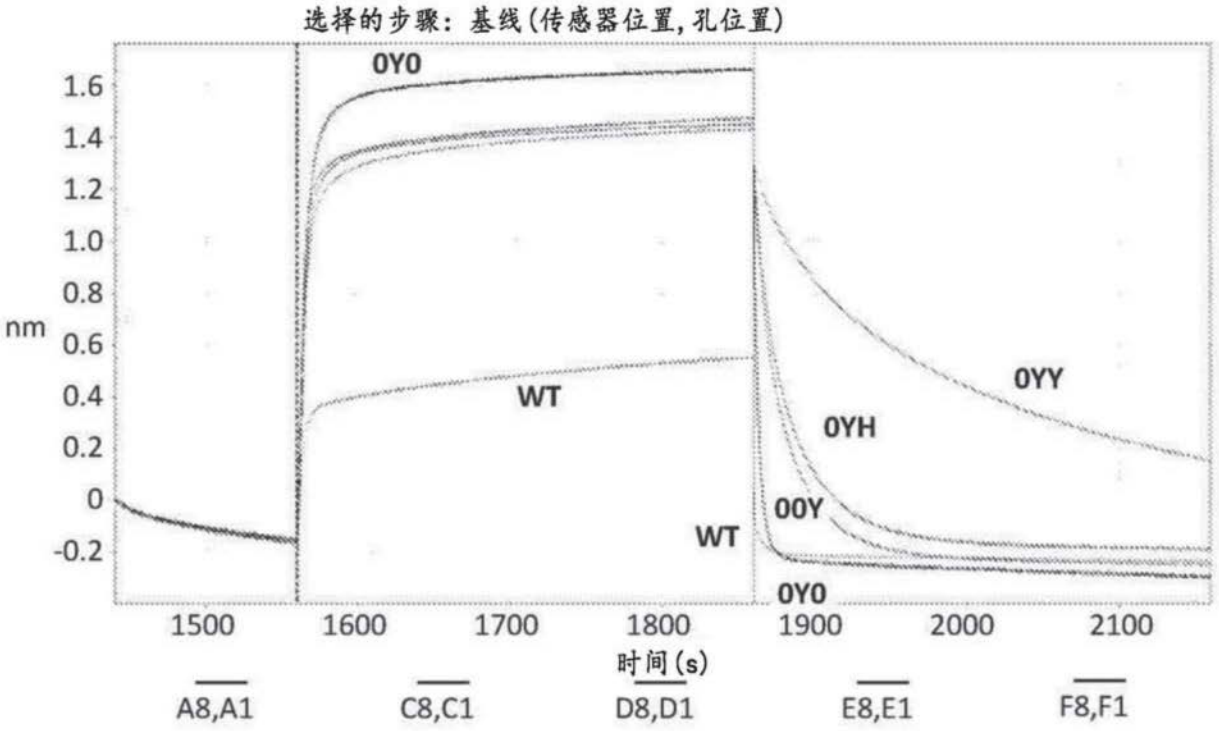

选择的步骤：基线(传感器位置,孔位置)
nm
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
0Y0
WT
WT
0YY
0YH
00Y
0Y0
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
时间(s)
A8,A1
C8,C1
D8,D1
E8,E1
F8,F1

Fig.21

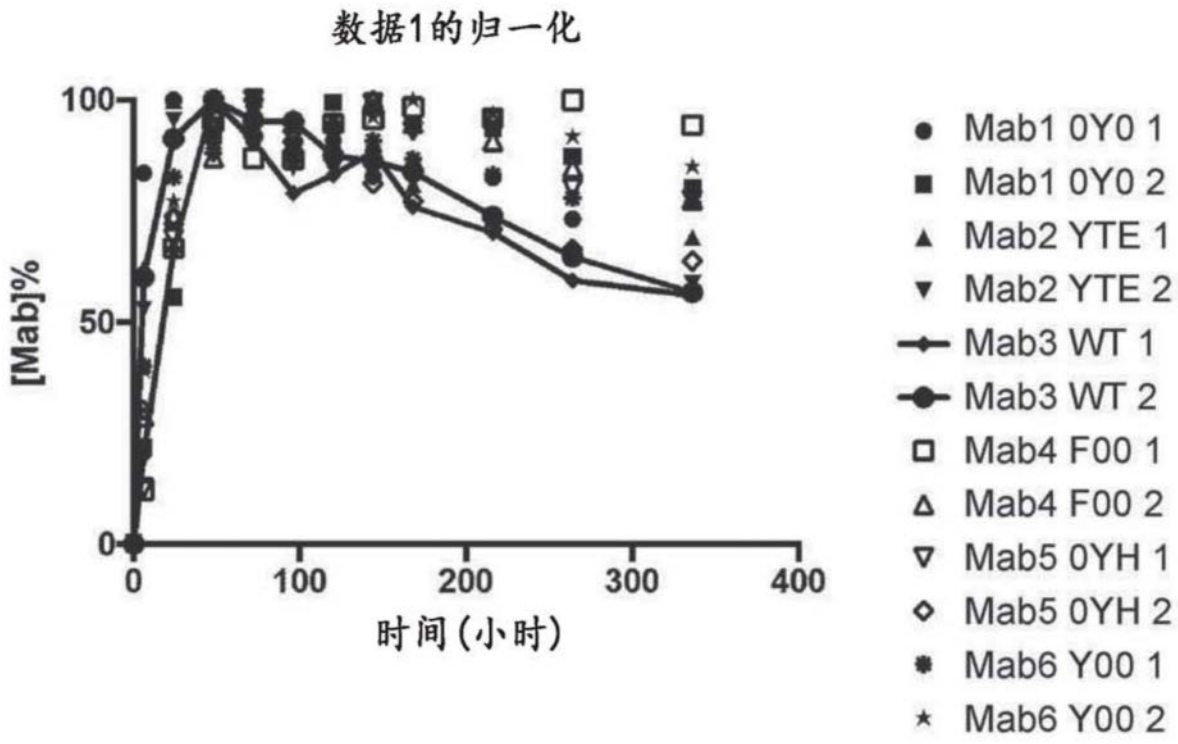

数据1的归一化
[Mab]%
100
50
0
0
100
200
300
400
时间(小时)
Mab1 0Y0 1
Mab1 0Y0 2
Mab2 YTE 1
Mab2 YTE 2
Mab3 WT 1
Mab3 WT 2
Mab4 F00 1
Mab4 F00 2
Mab5 0YH 1
Mab5 0YH 2
Mab6 Y00 1
Mab6 Y00 2

Fig.22