



(21) 申请号 201880067266.4  
(22) 申请日 2018.08.22  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
    申请公布号 CN 111315767 A  
(43) 申请公布日 2020.06.19  
(30) 优先权数据  
    62/548,737 2017.08.22 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
    2020.04.15  
(86) PCT国际申请的申请数据  
    PCT/US2018/047614 2018.08.22  
(87) PCT国际申请的公布数据  
    W02019/040674 EN 2019.02.28  
(73) 专利权人 萨纳生物有限责任公司  
    地址 美国佛罗里达州  
(72) 发明人 J·A·波萨达 P·斯莫拉克  
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
    11256  
    专利代理师 陈文平 徐志明  
(51) Int.Cl.  
    C07K 14/715 (2006.01)

(56) 对比文件  
    CN 105555803 A,2016.05.04  
    Ashlesha Deshpande et al..Kinetic analysis of cytokine-mediated receptor assembly using engineered FC heterodimers.protein science.2013,第22卷摘要,第1103页右栏第2段,第1104页右栏第2段-第1106页右栏第3段,表1-2.  
    THOMAS SPRETER VON KREUDENSTEIN et al..Improving biophysica properties of a bispecific antibody scaffold to aid developability: Quality by molecular design.MABS.2013,第5卷摘要,图1.  
    JI-HEE HA et al..Immunoglobulin Fc Heterodimer Platform Technology From Design to Applications in Therapeutic Antibodies and Proteins.FRONTIERS IN IMMUNOLOGY.2016,第7卷摘要,图4,表1-2.  
    Ashlesha Deshpande et al..Kinetic analysis of cytokine-mediated receptor assembly using engineered FC heterodimers.protein science.2013,第22卷摘要,第1103页右栏第2段,第1104页右栏第2段-第1106页右栏第3段,表1-2.

审查员 孙琳

权利要求书2页 说明书117页 附图7页

(54) 发明名称  
    可溶性干扰素受体及其用途

(57) 摘要  
    本公开提供了可溶性干扰素受体。本公开的方法可以用于治疗或预防与异常免疫反应相关的病症。

1. 一种结合I型干扰素干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )和干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ )的异二聚体,其中所述异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1)结构域,且其中所述第二多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2)结构域;且其中:

(i) 所述第一多肽由SEQ ID NO: 40的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 43的氨基酸序列组成;

(ii) 所述第一多肽由SEQ ID NO: 41的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 42的氨基酸序列组成;或

(iii) 所述第一多肽由SEQ ID NO: 53的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 55的氨基酸序列组成。

2. 一种结合I型干扰素干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )和干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ )的异二聚体,其中所述异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1)结构域,且其中所述第二多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2)结构域,其中所述第一多肽由SEQ ID NO: 40的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 43的氨基酸序列组成。

3. 一种结合I型干扰素干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )和干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ )的异二聚体,其中所述异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1)结构域,且其中所述第二多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2)结构域,其中所述第一多肽由SEQ ID NO: 41的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 42的氨基酸序列组成。

4. 一种结合I型干扰素干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )和干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ )的异二聚体,其中所述异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1)结构域,且其中所述第二多肽包含在具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2)结构域,其中所述第一多肽由SEQ ID NO: 53的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 55的氨基酸序列组成。

5. 一种结合I型干扰素干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )和干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ )的异二聚体,其中所述异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中所述第一多肽包含在不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1)结构域,且其中所述第二多肽包含在不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2)结构域,其中所述第一多肽由SEQ ID NO: 57的氨基酸序列组成和所述第二多肽由SEQ ID NO: 59的氨基酸序列组成。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的异二聚体,其中所述异二聚体抑制INF $\alpha$ 的活性。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的异二聚体,其中所述异二聚体抑制INF $\beta$ 的活性。

8. 如权利要求1-5中任一项所述的异二聚体,其中所述异二聚体抑制INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者的活性。

9. 如权利要求1-5中任一项所述的异二聚体,其中所述异二聚体抑制I型干扰素(IFN)基因表达的诱导。

10. 一种组合物,其包含权利要求1-9中任一项所述的异二聚体和药学上可接受的载体。

11. 一种核酸分子,其包含编码根据权利要求1-9中任一项所述的异二聚体的核苷酸序列。

12. 一种重组表达载体,其包含根据权利要求11所述的核酸分子。

13. 一种宿主细胞,其是用权利要求12所述的重组表达载体转化的。

14. 权利要求1-9中任一项所述的异二聚体或权利要求10所述的组合物在制备用于治疗受试者的SLE的药物中的用途。

15. 权利要求1-9中任一项所述的异二聚体和任选的药学上可接受的载体在制备用于治疗需要的受试者的SLE或延迟其进展的药物中的用途,其中所述治疗包括向需要的受试者施用所述药物。

16. 一种试剂盒,其包括包含权利要求1-9中任一项所述的异二聚体和任选的药学上可接受的载体的药物,及包含用于施用所述药物以治疗需要的受试者的SLE或延迟其进展的说明的包装插页。

17. 一种试剂盒,其包括包含权利要求1-9中任一项所述的异二聚体和任选的药学上可接受的载体的容器,及包含用于施用所述异二聚体以治疗需要的受试者的SLE或延迟其进展的说明的包装插页。

18. 一种产生权利要求1-9中任一项所述的异二聚体的方法,包括:提供包含编码所述异二聚体的核酸序列的宿主细胞;和将所述宿主细胞保持在所述异二聚体被表达的条件下。

19. 权利要求18所述的方法,进一步包括获得所述异二聚体。

## 可溶性干扰素受体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年8月22日提交的美国临时申请序列号62/548,737的权益。上述临时专利申请的全部内容通过引用合并于此。

### 背景技术

[0003] 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种慢性的、多系统、自身免疫性疾病,其特征是影响多个器官的多样性疾病表现,包括皮肤、CNS、关节、脉管系统和肾脏。有证据表明,干扰素 (IFN) 在患有SLE的受试者中过量产生,并且造成SLE特征性的全身性炎症。特别地,I型干扰素是SLE中的重要细胞因子,并且与疾病活动性和肾炎密切相关。I型干扰素是干扰素蛋白的亚集,其包括IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、- $\kappa$ 、- $\tau$ 、- $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ ;它们均与由两条不同的多肽链IFNAR1和IFNAR2组成的IFN- $\alpha$ 受体 (IFNAR) 结合。因此,存在着对于在需要的受试者中去除该干扰素和/或减轻炎症的方式的需要。

### 发明内容

[0004] 本公开部分地涉及可溶性干扰素受体,其能够结合干扰素 (例如,IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ )。这类可溶性干扰素受体可用于抑制干扰素活性。在一些方面,本公开的可溶性干扰素受体是异二聚构建体。在一些方面,本公开涉及在特征在于干扰素的疾病 (例如,SLE、干燥综合征) 的治疗中有益的可溶性干扰素受体。

[0005] 本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1) 结构域,且其中所述第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2) 结构域。

[0006] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中所述第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,本公开的异二聚体 (其中第一和第二多肽各自直接 (没有接头) 与突变Fc结构域连接) 相对于其中第一和第二多肽各自包含多肽接头结构域的异二聚体具有增加的与I型干扰素的结合。

[0007] 在一些方面,本公开的异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中第一多肽包含在具有接头结构域 (例如,多肽接头) 的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有接头结构域 (例如,多肽接头) 的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,本公开的异二聚体包含第一多肽,其中第一多肽包含多肽接头 (例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)。在一些方面,本公开的异二聚体包含第二多肽,其中第二多肽包含多肽接头 (例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)。在一些方面,多肽接头是约1-50、约5-40、约10-30或约15-20个氨基酸的长度。在一些方面,多肽接头是约20个或更少的氨基酸、约15个或

更少的氨基酸、约10个或更少的氨基酸或者约5个或更少的氨基酸的长度。在一些方面,多肽接头是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸的长度。

[0008] 在一些方面,本公开的异二聚体结合选自干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )、干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ ) 或INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者的I型干扰素。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\beta$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者。在其它方面,本公开的异二聚体抑制INF $\alpha$ 的活性。在一些方面,本公开的异二聚体抑制INF $\beta$ 的活性。在一些方面,本公开的异二聚体抑制INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者的活性。在一些方面,本公开的异二聚体抑制I型干扰素 (IFN) 基因表达的诱导。

[0009] 在一些方面,本公开的异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自的突变Fc结构域包含突变人免疫球蛋白Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自的突变Fc结构域包含CH2结构域中的一个或多个突变。在一些方面,第一和第二多肽各自的突变Fc结构域包含CH3结构域中的一个或多个突变。在一些方面,第一和第二多肽各自的突变Fc结构域包含CH2结构域中的一个或多个突变和CH3结构域中的一个或多个突变。在一些方面,第一和第二多肽各自的突变Fc结构域包含突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自的突变Fc结构域包含突变人IgG4结构域。

[0010] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变Y407T的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG4 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0011] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变Y407T的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG4 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0012] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,

Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366W的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG1Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0013] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366W的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0014] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0015] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0016] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如,Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ ,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的

情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG4 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0017] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如, Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如, Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG4 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0018] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如, Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如, Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG4 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0019] 在一些方面,本公开提供了结合1型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如, Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域(例如,多肽接头,例如, Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含突变人IgG4 Fc结构域。在一些方面,第一和第二多肽各自包含多肽接头,其中该多肽接头是Gly/Ser接头,例如,  $(G_4S)_n$ , 其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5。

[0020] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开的异二聚体包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAF2结构域的第二多肽,其中第一多肽和第二多肽各自在具有或不具有接头的情况下可操作地偶联于包含一个或多个突变(例如,一个或多个CH2突变、一个或多个CH3突变或者一个或多个CH2和CH3突变)的突变Fc结构域,其中相对于包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAF2结构域的第二多肽(该第一多肽和第二多肽各自包含野生型Fc结构域(例如,没有该一个或多个Fc突变的相同同种型(例如,人IgG1或人IgG4)的Fc结构域))的异二聚体,所述一个或多个Fc突变促进、增加或增强异二聚体的形成。在一些方面,突变Fc结构域是突变人IgG1 Fc结构域。在一些方面,突变Fc结构域是突变人IgG4 Fc结

构域。

[0021] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开的异二聚体包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAR2结构域的第二多肽,其中第一多肽和第二多肽各自在具有或不具有接头的情况下可操作地偶联于包含一个或多个突变(例如,一个或多个CH2突变、一个或多个CH3突变或者一个或多个CH2和CH3突变)的突变Fc结构域,其中第一多肽的突变Fc结构域和/或第二多肽的突变Fc结构域还包含促进、增加或增强Fc结构域的稳定性和/或减少与Fc受体的结合的一个或多个突变。在一些方面,根据EU编号,突变选自:C220S、C226S、C229S、P238S和P331S,及其组合。在一些方面,突变包括C220S、P238S和P331S。在一些方面,突变包括C220S、C226S、C229S、P238S和P331S。在一些方面,第一多肽和第二多肽各自包含含有突变C220S、P238S和P331S的突变Fc结构域。在一些方面,第一多肽和第二多肽各自包含含有突变C220S、C226S、C229S、P238S和P331S的突变Fc结构域。

[0022] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开的异二聚体包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAR2结构域的第二多肽,其中第一和第二多肽各自在具有或不具有接头的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域,其中第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。

[0023] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。

[0024] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。

[0025] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。

[0026] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变

IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。

[0027] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。

[0028] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。

[0029] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。

[0030] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。

[0031] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基

酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。

[0032] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。

[0033] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。

[0034] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。

[0035] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。

[0036] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第

二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。

[0037] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。

[0038] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。

[0039] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。

[0040] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。

[0041] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结

构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。

[0042] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。

[0043] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。

[0044] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。

[0045] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。

[0046] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc

结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。

[0047] 在其它方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含选自以下的第一多肽和第二多肽:

[0048] (i) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的第二多肽;

[0049] (ii) 包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第二多肽;

[0050] (iii) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第二多肽;和

[0051] (iv) 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0052] (v) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0053] (vi) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第二多肽;

[0054] (vii) 包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第二多肽;

[0055] (viii) 包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第二多肽;

[0056] (ix) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0057] (x) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第二多肽;

[0058] (xi) 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0059] (xii) 包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第二多肽;

[0060] (xiii) 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第二多肽;

[0061] (xiv) 包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第二多肽;

[0062] (xv) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第二多肽;

[0063] (xvi) 包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第二多肽;

- [0064] (xvii) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽；
- [0065] (xviii) 包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第二多肽；
- [0066] (xix) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第二多肽；
- [0067] (xx) 包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第二多肽；
- [0068] (xxi) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽；
- [0069] (xxii) 包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第二多肽；
- [0070] (xxiii) 包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第二多肽；
- [0071] (xxiv) 包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第二多肽；
- [0072] (xxv) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽；
- [0073] (xxvi) 包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第二多肽；
- [0074] (xxvii) 包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第二多肽；
- [0075] (xxviii) 包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第二多肽；
- [0076] (xxix) 包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽；
- [0077] (xxx) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第二多肽；
- [0078] (xxxii) 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽；
- [0079] (xxxiii) 包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽；
- [0080] (xxxiiii) 包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽；
- [0081] (xxxv) 包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第二多肽；
- [0082] (xxxvi) 包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽；
- [0083] (xxxvii) 包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:84、

SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽；

[0084] (xxxvii) 包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽；

[0085] (xxxviii) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第二多肽；

[0086] (xxxix) 包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽；和

[0087] (xl) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽。

[0088] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的第二多肽。

[0089] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第二多肽。

[0090] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第二多肽。

[0091] 在一些方面,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽。

[0092] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其中I型干扰素选自干扰素- $\alpha$  (INF $\alpha$ )、干扰素- $\beta$  (INF $\beta$ ) 或INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\beta$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者。在一些方面,异二聚体抑制INF $\alpha$ 的活性。在一些方面,异二聚体抑制INF $\beta$ 的活性。在一些方面,异二聚体抑制INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者的活性。在一些方面,异二聚体抑制I型干扰素 (IFN) 基因表达的诱导。

[0093] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一和第二多肽,其中第一和第二多肽各自直接(没有接头)与突变Fc结构域连接,且其中相对于其中第一和第二多肽各自包含多肽接头结构域的异二聚体,该异二聚体具有增加的与I型干扰素的结合。

[0094] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAF2结构域的第二多肽,其中第一和第二多肽各自可操作地偶联于包含一个或多个突变(例如,一个或多个CH2突变、一个或多个CH3突变或者一个或多个CH2和CH3突变)的突变Fc结构域,且其中相对于包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAF2结构域的第二多肽(其各自包含野生型Fc结构域)的异二聚体,该一个或多个Fc突变促进、增加或增强异二聚体的形成。

[0095] 在前述的或相关的方面中的任一个中,本公开的异二聚体包含含有IFNAR1结构域的第一多肽和含有IFNAF2结构域的第二多肽,其中第一多肽和第二多肽各自在具有或不具有接头的情况下可操作地偶联于包含一个或多个突变(例如,一个或多个CH2突变、一个或多个CH3突变或者一个或多个CH2和CH3突变)的突变Fc结构域,其中第一多肽的突变Fc结构域和/或第二多肽的突变Fc结构域还包含促进、增加或增强Fc结构域的稳定性和/或减少与Fc受体的结合的一个或多个突变。在一些方面,根据EU编号,突变选自:C220S、C226S、

C229S、P238S和P331S,及其组合。在一些方面,突变包括C220S、P238S和P331S。在一些方面,突变包括C220S、C226S、C229S、P238S和P331S。在一些方面,第一多肽和第二多肽各自包含含有突变C220S、P238S和P331S的突变Fc结构域。在一些方面,第一多肽和第二多肽各自包含含有突变C220S、C226S、C229S、P238S和P331S的突变Fc结构域。

[0096] 在其它方面,本公开提供了包含本公开的异二聚体和药学上可接受的载体的组合物。

[0097] 在其它方面,本公开提供了包含编码异二聚体的第一多肽的核苷酸序列的核酸,其中第一多肽包含在具有或不具有接头(例如,Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域(例如,突变人IgG1 Fc结构域或突变人IgG4 Fc结构域)的IFNAR1结构域。在一些方面,包含IFNAR1结构域的第一多肽包含SEQ ID NO:11中的氨基酸序列。

[0098] 在其它方面,本公开提供了编码异二聚体的第二多肽的核苷酸序列的核酸,其中第二多肽包含在具有或不具有接头(例如,Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域(例如,突变人IgG1 Fc结构域或突变人IgG4 Fc结构域)的IFNAR2结构域。在一些方面,包含IFNAR2结构域的第二多肽包含SEQ ID NO:12中的氨基酸序列。

[0099] 本公开的其它方面提供了包含本公开的核酸的重组表达载体和宿主细胞。在一些方面,重组表达载体和宿主细胞包含含有编码异二聚体的第一多肽的核苷酸序列的核酸,其中第一多肽包含在具有或不具有接头(例如,Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域(例如,突变人IgG1 Fc结构域或突变人IgG4 Fc结构域)的IFNAR1结构域。在一些方面,重组表达载体和宿主细胞包含含有编码异二聚体的第二多肽的核苷酸序列的核酸,其中第二多肽包含在具有或不具有接头(例如,Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域(例如,突变人IgG1 Fc结构域或突变人IgG4 Fc结构域)的IFNAR2结构域。在一些方面,重组表达载体和宿主细胞包含含有编码异二聚体的第一多肽的核苷酸序列的核酸和含有编码异二聚体的第二多肽的核苷酸序列的核酸两者。在一些方面,包含IFNAR1结构域的第一多肽包含SEQ ID NO:11中的氨基酸序列。在一些方面,包含IFNAR2结构域的第二多肽包含SEQ ID NO:12中的氨基酸序列。

[0100] 本公开的其它方面提供了减少、降低或抑制需要的受试者中的干扰素(IFN)基因表达的方法,包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物。

[0101] 本公开的其它方面提供了减少、降低或抑制需要的受试者中的I型干扰素的方法,包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\beta$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者。

[0102] 本公开的其它方面提供了治疗特征在于I型干扰素的疾病或抑制其进展的方法及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病的方法,包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\beta$ 。在一些方面,I型干扰素是INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者。在一些方面,自身免

疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0103] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0104] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0105] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0106] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A

和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0107] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0108] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0109] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方

面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0110] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0111] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0112] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中

根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0113] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$  或  $INF\alpha$  和  $INF\beta$  两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0114] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$  或  $INF\alpha$  和  $INF\beta$  两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0115] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$  或  $INF\alpha$  和  $INF\beta$  两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的

IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:106中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:107中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0116] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$ 接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0117] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$ 接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:108中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:109中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0118] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$ 接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序

列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0119] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG1 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0120] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变T366Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0121] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头 (例如,  $(G_4S)_n$  接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5) 的情况下可操作地偶联于包含突变Y407T的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T336Y的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:123中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0122] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法,及治疗需要的受试者

的自身免疫性疾病(例如,SLE、干燥综合征)的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0123] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素(IFN)基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素(例如,INF $\alpha$ 、INF $\beta$ 或INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者)的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病(例如,SLE、干燥综合征)的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T366W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:124中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:125中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0124] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素(IFN)基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素(例如,INF $\alpha$ 、INF $\beta$ 或INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者)的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病(例如,SLE、干燥综合征)的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0125] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素(IFN)基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素(例如,INF $\alpha$ 、INF $\beta$ 或INF $\alpha$ 和INF $\beta$ 两者)的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病(例如,SLE、干燥综合征)的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含第一多肽和第二多肽,其中根据EU编号,第一多肽包含在具有Gly/Ser接头(例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>接头,

其中n是1-5、1、2、3、4或5)的情况下可操作地偶联于包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含可操作地偶联于包含突变T350V、T366L、K392L和T394W的突变IgG4 Fc结构域的IFNAR2结构域。在一些方面,第一多肽包含含有SEQ ID NO:11中的氨基酸序列的IFNAR1结构域和第二多肽包含含有SEQ ID NO:12中的氨基酸序列的IFNAR2结构域。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:120中所示的氨基酸序列。在一些方面,突变IgG4 Fc结构域包含SEQ ID NO:121中所示的氨基酸序列。在一些方面,自身免疫性疾病是SLE。在一些方面,自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0126] 在一些方面,本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素 (例如,  $INF\alpha$ 、 $INF\beta$  或  $INF\alpha$  和  $INF\beta$  两者) 的方法,及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如, SLE、干燥综合征) 的方法,该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物,其中该异二聚体包含选自以下的第一多肽和第二多肽:

[0127] (i) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的第二多肽;

[0128] (ii) 包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第二多肽;

[0129] (iii) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第二多肽;和

[0130] (iv) 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽和包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0131] (v) 包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0132] (vi) 包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第二多肽;

[0133] (vii) 包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第二多肽;

[0134] (viii) 包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第二多肽;

[0135] (ix) 包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0136] (x) 包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第二多肽;

[0137] (xi) 包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽;

[0138] (xii) 包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第二多肽;

[0139] (xiii) 包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第二多肽;

[0140] (xiv) 包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:42、SEQ

- ID NO:49和SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第二多肽；
- [0141] (xv) 包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第二多肽；
- [0142] (xvi) 包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:45和SEQ ID NO:47的氨基酸序列的第二多肽；
- [0143] (xvii) 包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽；
- [0144] (xviii) 包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第二多肽；
- [0145] (xix) 包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第二多肽；
- [0146] (xx) 包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第二多肽；
- [0147] (xxi) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽；
- [0148] (xxii) 包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第二多肽；
- [0149] (xxiii) 包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第二多肽；
- [0150] (xxiv) 包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第二多肽；
- [0151] (xxv) 包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第二多肽；
- [0152] (xxvi) 包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第二多肽；
- [0153] (xxvii) 包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:71和SEQ ID NO:79的氨基酸序列的第二多肽；
- [0154] (xxviii) 包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:77的氨基酸序列的第二多肽；
- [0155] (xxix) 包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽；
- [0156] (xxx) 包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第二多肽；
- [0157] (xxxii) 包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽；
- [0158] (xxxiii) 包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽；
- [0159] (xxxiiii) 包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽；

[0160] (xxxiv) 包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第二多肽；

[0161] (xxxv) 包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽；

[0162] (xxxvi) 包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽；

[0163] (xxxvii) 包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:97和SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第二多肽；

[0164] (xxxviii) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:95和SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第二多肽；

[0165] (xxxix) 包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:93和SEQ ID NO:101的氨基酸序列的第二多肽；和

[0166] (xl) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的第一多肽和包含选自SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:99的氨基酸序列的第二多肽。在一些方面，自身免疫性疾病是SLE。在一些方面，自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0167] 在一些方面，本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法，减少、降低或抑制I型干扰素 (例如， $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法，及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如，SLE、干燥综合征) 的方法，该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物，其中该异二聚体包含含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的第二多肽。在一些方面，自身免疫性疾病是SLE。在一些方面，自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0168] 在一些方面，本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法，减少、降低或抑制I型干扰素 (例如， $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法，及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如，SLE、干燥综合征) 的方法，该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物，其中该异二聚体包含含有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的第二多肽。在一些方面，自身免疫性疾病是SLE。在一些方面，自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0169] 在一些方面，本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法，减少、降低或抑制I型干扰素 (例如， $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法，及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如，SLE、干燥综合征) 的方法，该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物，其中该异二聚体包含含有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的第二多肽。在一些方面，自身免疫性疾病是SLE。在一些方面，自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0170] 在一些方面，本公开提供了减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法，减少、降低或抑制I型干扰素 (例如， $INF\alpha$ 、 $INF\beta$ 或 $INF\alpha$ 和 $INF\beta$ 两者) 的方法，及治疗需要的受试者的自身免疫性疾病 (例如，SLE、干燥综合征) 的方法，该方法包括向受试者施用本公开的异二聚体或包含异二聚体和药学上可接受的载体的本公开的组合物，其中该异二聚体包含含有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的第一多肽和含有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的第二多肽。在一些方面，自身免疫性疾病是SLE。在一些方面，自身免疫性疾病是干燥综合征。

[0171] 本公开的其它方面提供了本公开的异二聚体和任选的药学上可接受的载体在制备用于治疗需要的受试者的自身免疫性疾病或延迟其进展的药物中的用途,其中所述治疗包括向需要的受试者施用所述药物。

[0172] 本公开的其它方面提供了包括包含本公开的异二聚体和任选的药学上可接受的载体的药物,及包含用于施用所述药物以治疗需要的受试者的自身免疫性疾病或延迟其进展的说明的包装插页的试剂盒。

[0173] 在一些方面,本公开提供了包括包含本公开的异二聚体和任选的药学上可接受的载体的容器及包含用于施用所述异二聚体以治疗需要的受试者的自身免疫性疾病或延迟其进展的说明的包装插页的试剂盒。

[0174] 附图简要说明

[0175] 参照以下描述和附图,将更好地理解本发明的这些和其他特征、方面和优点,其中:

[0176] 图1描绘了示例性的可溶性干扰素受体RSLV 601-604、RSLV 602-603、RSLV 606-611和RSLV 608-613。

[0177] 图2图示描绘了通过抑制剂RSLV 601-604、RSLV 602-603及抗人IFN $\alpha$ 阳性对照对HEK-Blue $\alpha/\beta$ 细胞中IFN $\alpha$ 诱导的SEAP产生的抑制。人IgG用作阴性对照。

[0178] 图3图示描绘了抑制剂RSLV 601-604、RSLV 602-603及抗人IFN $\beta$ 阳性对照对HEK-Blue $\alpha/\beta$ 细胞中IFN $\beta$ 诱导的SEAP产生的抑制。人IgG用作阴性对照。

[0179] 图4图示描绘了接头长度对HEK-Blue $\alpha/\beta$ 细胞中IFN $\alpha$ 诱导的SEAP产生的抑制的影响。

[0180] 图5图示描绘了接头长度对HEK-Blue $\alpha/\beta$ 细胞中IFN $\beta$ 诱导的SEAP产生的抑制的影响。

[0181] 图6描绘了可溶性干扰素受体RSLV 601-604对PBMC中SLE血清诱导的干扰素基因表达的抑制。

[0182] 图7描绘了可溶性干扰素受体RSLV 608-613对PBMC中SLE血清诱导的干扰素基因表达的抑制。

## 具体实施方式

[0183] 本公开提供了结合I型干扰素的可溶性异二聚体及减少、降低或抑制干扰素 (IFN) 基因表达的方法,减少、降低或抑制I型干扰素和/或I型干扰素活性 (例如, IFN $\alpha$ 、IFN $\beta$ 或IFN $\alpha$ 和IFN $\beta$ 两者) 的方法,和治疗需要的受试者中特征在于I型干扰素产生的疾病的方法。

[0184] 本公开至少部分地基于以下发现:包含各自可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR1结构域和IFNAR2结构域的异二聚体有效地抑制IFN $\alpha$ 和IFN $\beta$ 活性并抑制SLE血清诱导的干扰素基因表达。这些结果表明,本公开的异二聚体能够与患有自身免疫性疾病如SLE的受试者中的I型干扰素结合并抑制其活性。

[0185] 还发现,相对于其中IFNAR1结构域和IFNAR2结构域各自在具有多肽接头的情况下与突变Fc结构域可操作地偶联的异二聚体,包含各自可操作地直接偶联(即,没有多肽接头)于突变Fc结构域的IFNAR1结构域和IFNAR2结构域的异二聚体具有增加的对I型干扰素如IFN $\alpha$ 的结合亲和力和效力。不受理论的束缚,据信IFNAR1和IFNAR2需要一定程度的柔性

以形成用于与I型干扰素相互作用的口袋。已知IFNAR1和IFNAR2的细胞外结构域结合I型干扰素并形成三元复合物,这导致细胞内结构域紧密接近受体并调节通过受体的信号传导(Li等,J.Mol.Biol.(2017)429,2571-2589)。还已经显示,配体诱导的受体组分的构象变化传播到IFNAR1的膜近端Ig结构域,尽管该结构域不与配体相互作用(同上,2572页)。值得注意的是,IFNAR1、IFNAR2和IFN $\alpha$ 2的异源三聚体复合物的晶体结构描绘了两个IFNAR的胞外结构域和跨膜结构域之间的接头样结构域(参见Li等,图1;还参见Piehler等,Immunological Reviews(2012)250,317-334,图5)。不受理论的束缚,假定该接头样结构域可以提供一定程度的柔性以利于以用于配体结合和信号传导的适当构象形成三元复合物。因此,设计了一项研究来调查各种多肽接头长度对IFNAR1和IFNAR2配体结合的影响。出乎意料的是,发现包含各自在不具有接头的情况下与突变Fc结构域直接偶联的IFNAR1结构域和IFNAR2结构域的异二聚体,相对于其中IFNAR1结构域和IFNAR2结构域各自在具有多肽接头(例如10或20个氨基酸的长度)的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的异二聚体,显示出对I型干扰素的增加的结合亲和力和效力。特别地,当比较具有不同多肽接头长度的构建体时,观察到IFN- $\alpha$ 结合亲和力和效力随着接头长度减小而增加。

[0186] 因此,本公开提供了结合I型干扰素的异二聚体,其包含第一多肽和第二多肽,其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR1结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于突变Fc结构域的IFNAR2结构域。如本文所述,本公开的异二聚体可用于抑制I型干扰素基因表达的方法,抑制I型干扰素活性的方法和治疗自身免疫性疾病的方法。

[0187] 定义

[0188] 除非另有说明,否则权利要求和说明书中使用的术语定义如下。

[0189] “氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸相似的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸,以及后来被修饰的那些氨基酸,例如羟脯氨酸、 $\gamma$ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指与天然存在的氨基酸具有相同的基本化学结构的化合物,即与氢、羧基、氨基和R基团结合的 $\alpha$ 碳,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基硫。这种类似物具有修饰的R基团(例如正亮氨酸)或修饰的肽主链,但保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有与氨基酸的一般化学结构不同的结构但是以与天然存在的氨基酸相似的方式起作用的化学化合物。

[0190] 氨基酸在本文中可以由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的通常已知的其三字母符号或单字母符号指代。同样地,核苷酸可以由其通常公认的单字母代码指代。

[0191] “氨基酸置换”是指在预定的氨基酸序列(起始多肽的氨基酸序列)中至少一个现有氨基酸残基被第二个不同的“替代”氨基酸残基替代。“氨基酸插入”是指将至少一个另外的氨基酸整合到预定的氨基酸序列中。尽管插入通常由一个或两个氨基酸残基的插入组成,但是可进行较大的“肽插入”,例如约三个到约五个或甚至最高约十、十五或二十个氨基酸残基的插入。插入的残基可以是天然存在或非天然存在的,如上所公开的。“氨基酸缺失”是指从预定的氨基酸序列中移除至少一个氨基酸残基。

[0192] “多肽”、“肽”和“蛋白质”在本发明中可互换使用以指氨基酸残基的聚合物。该术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是相应天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基

酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0193] 术语“核酸”是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物,除非另有特别限制,该术语包括含有天然核苷酸的已知类似物的核酸,所述类似物具有与参照核酸类似的结合特性并且以与天然存在的核苷酸类似的方式代谢。除非另有说明,特定的核酸序列还隐含地包括其保守修饰的变体(例如,简并密码子置换)和互补序列以及明确表示的序列。具体来说,简并密码子置换可以通过产生其中一个或多个选择的(或全部)密码子的第三位被混合碱基和/或脱氧次黄苷残基取代的序列来实现(Batzer等,Nucleic Acid Res 1991;19:5081;Ohtsuka等,JBC 1985;260:2605-8;Rossolini等,Mol Cell Probes 1994;8:91-8)。对于精氨酸和亮氨酸,第二碱基处的修饰也可以是保守的。术语核酸可与基因、cDNA和基因编码的mRNA互换使用。

[0194] 本发明的多核苷酸可以由任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸组成,其可以是未修饰的RNA或DNA或经修饰的RNA或DNA。例如,多核苷酸可以由单链和双链DNA、作为单链和双链区域的混合物的DNA、单链和双链RNA以及作为单链和双链区域的混合物的RNA组成,或者包含可以是单链的或更通常双链的或者单链和双链区域的混合物的DNA和RNA的杂合分子。另外,多核苷酸可以由包含RNA或DNA或RNA和DNA两者的三链区域组成。多核苷酸还可以包含为稳定性或出于其他原因而修饰的一个或多个修饰的碱基或者DNA或RNA主链。“修饰的”碱基包括例如三苯甲基化的碱基和不常见的碱基例如肌苷。可以对DNA和RNA进行多种修饰;因此,“多核苷酸”包括化学、酶促或代谢修饰的形式。

[0195] 如本文所用,术语“可操作地连接”或“可操作地偶联”是指其中所描述的部件处于允许它们以其预期方式起作用的关系中的并置。

[0196] 如本文所用,术语“糖基化”或“糖基化的”是指向分子添加糖部分的过程或结果。

[0197] 如本文所用,术语“改变的糖基化”是指无糖基化的、去糖基化的或低糖基化的分子。

[0198] 如本文所用,“糖基化位点”是指潜在地可以接受碳水化合物部分的位点以及蛋白质内实际上已经连接有碳水化合物部分的位点,并且包括可以充当寡糖和/或碳水化合物的受体的任何氨基酸序列。

[0199] 如本文所用,术语“无糖基化”或“无糖基化的”是指产生未糖基化形式的分子(例如,通过工程化蛋白质或多肽以缺乏充当糖基化受体的氨基酸残基)。或者,蛋白质或多肽可以在例如大肠杆菌中表达以产生无糖基化的蛋白质或多肽。

[0200] 如本文所用,术语“去糖基化”或“去糖基化的”是指酶促去除分子上的糖部分的过程或结果。

[0201] 如本文所用,术语“低糖基化”或“低糖基化的”是指其中已经省略、去除、修饰或掩蔽在哺乳动物细胞中产生时通常存在的一个或多个碳水化合物结构的分子。

[0202] 如本文所用,术语“Fc区”和“Fc结构域”是由免疫球蛋白两条重链的相应Fc结构域(或Fc部分)而没有结合抗原的可变区形成的天然免疫球蛋白的部分。在一些实施方案中,Fc结构域开始于恰好木瓜蛋白酶切割位点上游的铰链区,并终止于抗体的C-末端。因此,完整的Fc结构域至少包含铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域。在某些实施方案中,Fc结构域包含以下至少之一:铰链(例如,上部、中间和/或下部铰链区)结构域、CH2结构域、CH3结构域、CH4结构域或者其变体、部分或片段。在其他实施方案中,Fc结构域包含完整的Fc结构域

(即,铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域)。在一个实施方案中,Fc结构域包含与CH3结构域(或其部分)融合的铰链结构域(或其部分)。在另一个实施方案中,Fc结构域包含与CH3结构域(或其部分)融合的CH2结构域(或其部分)。在另一个实施方案中,Fc结构域由CH3结构域或其部分组成。在另一个实施方案中,Fc结构域由铰链结构域(或其部分)和CH3结构域(或其部分)组成。在另一个实施方案中,Fc结构域由CH2结构域(或其部分)和CH3结构域组成。在另一个实施方案中,Fc结构域由铰链结构域(或其部分)和CH2结构域(或其部分)组成。在一个实施方案中,Fc结构域缺少CH2结构域的至少一部分(例如,CH2结构域的全部或部分)。在一个实施方案中,本发明的Fc结构域包含至少本领域已知FcRn结合所需的Fc分子的部分。在一个实施方案中,本发明的Fc结构域包含至少本领域已知蛋白A结合所需的Fc分子的部分。在一个实施方案中,本发明的Fc结构域包含至少本领域已知蛋白G结合所需的Fc分子的部分。本文的Fc结构域通常是指包含免疫球蛋白重链的全部或部分Fc结构域的多肽。这包括但不限于包含整个CH1、铰链、CH2和/或CH3结构域的多肽,以及仅包含例如铰链、CH2和CH3结构域的此类肽的片段。Fc结构域可源自任何物种和/或任何亚型的免疫球蛋白,包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE或IgM抗体。Fc结构域涵盖天然Fc和Fc变体分子。与Fc变体和天然Fc一样,术语Fc结构域包括单体形式或多聚体形式的分子,无论是从全抗体消化还是通过其他方式产生。

[0203] 如本文所述,本领域普通技术人员将理解,任何Fc结构域可以修饰以使得其氨基酸序列从天然存在的免疫球蛋白分子的天然Fc结构域的氨基酸序列发生变化。

[0204] 本公开的干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以源自不同的免疫球蛋白分子。例如,干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可包含源自IgG1分子的CH2和/或CH3结构域和源自IgG3分子的铰链区。在另一个实例中,Fc结构域可包含部分源自IgG1分子和部分源自IgG3分子的嵌合铰链区。在另一个实例中,Fc结构域可包含部分源自IgG1分子和部分源自IgG4分子的嵌合铰链。野生型人IgG1 Fc结构域具有SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列。

[0205] 如本文所用,术语“血清半衰期”是指体内血清可溶性干扰素受体浓度下降50%所需的时间。可溶性干扰素受体的血清半衰期越短,其发挥治疗作用的时间就越短。

[0206] 如本文所用,术语“可溶性干扰素受体”或“异二聚体”是指包含第一IFNAR结构域或其变体或片段,以及第二IFNAR结构域或其变体或片段的分子。在一些实施方案中,IFNAR结构域是IFNAR的细胞外结构域。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含第一多肽和第二多肽,其中第一多肽包含IFNAR的细胞外结构域或其变体或片段,且第二多肽包含IFNAR的细胞外结构域或其变体或片段。在一些实施方案中,第一和第二多肽相互作用以形成二聚体(例如,异二聚体)。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含第一片段,其包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地连接于免疫球蛋白Fc结构域或其变体或片段的IFNAR结构域或其变体或片段,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地连接于免疫球蛋白Fc结构域或其变体或片段的IFNAR结构域或其变体或片段;以及编码这类多肽的核酸。在一些实施方案中,第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地连接至Fc结构域或其变体或片段的INFAR1或其变体或片段。在一些实施方案中,第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地连接至Fc结构域或其变体或片段的INFAR2或其变体或片段。在一些实施方案中,第一和第二多肽二聚化以形成异二聚体构建体。在一些实施方案中,第一和/或第二多肽可以包含或不包含前导序列。在一

些实施方案中,可溶性干扰素受体可以包含或不包含前导序列。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含两个或更多个干扰素受体Fc构建体。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体结合I型干扰素,例如,IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、- $\kappa$ 、- $\tau$ 、- $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ 。

[0207] 如本文所用,术语“干扰素受体Fc构建体”是指包含在有或没有接头结构域的情况下与Fc结构域或其变体或片段可操作地连接的IFNAR结构域(例如,IFNAR1或IFNAR2)或其变体或片段的多肽,以及编码此类多肽的核酸。在一些实施方案中,IFNAR结构域是IFNAR的细胞外结构域。干扰素受体Fc构建体可以包含或不包含前导序列。干扰素受体Fc构建体也可以称为“干扰素受体Fc蛋白”。

[0208] 如本文所用,术语“I型干扰素”或“I型IFN”是指与包含IFNAR1和IFNAR2的异二聚体细胞表面受体IFN- $\alpha$ 受体(IFNAR)结合的促炎细胞因子。人体中存在16种I型干扰素,包括IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、- $\kappa$ 、- $\tau$ 、- $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ 。I型IFN在多种不同细胞类型中快速产生,并且已知具有广泛多样的作用。尽管所有I型IFN结合相同的受体并形成结构上非常相似的三元复合物,但差异的IFN活性由于在每个受体链上的不同寿命和配体亲和力而导致,其决定了信号传导复合物的组装和动力学(Piehlner, J.等(2012) *Immunological Reviews* 250: 317-334; Li, H.等(2017) *J Mol Biol* 429:2571-2589)。

[0209] 如本文所用,术语“I型IFN活性”是指I型IFN与受体(IFNAR)(包括但不限于本文所述的那些)相互作用时产生的生物学活性。体内I型IFN产生的典型后果是抗微生物细胞程序的激活以及先天性和适应性免疫反应的发生。I型干扰素调节先天免疫细胞激活(例如,树突状细胞的成熟)以促进抗原呈递和自然杀伤细胞功能。I型IFN也促进高亲和力的抗原特异性T和B细胞反应和免疫记忆的发展(Ivashkiv和Donlin(2014) *Nat Rev Immunol* 14(1):36-49)。

[0210] 已经显示I型IFN通过自分泌信号传导激活树突状细胞(DC)并促进其T细胞刺激能力(Montoya等,(2002) *Blood* 99:3263-3271)。I型IFN暴露通过增加趋化因子受体和粘附分子的表达(例如,促进DC迁移至引流淋巴结中),共刺激分子以及MHC I类和II类抗原呈递而促进DC的成熟。在I型IFN暴露后成熟的DC可以有效引发保护性T细胞反应(Wijesundara等,(2014) *Front Immunol* 29(412)及其中的参考文献)。因此,在一些实施方案中,I型IFN活性是DC激活和/或成熟的增加或诱导。在一些实施方案中,I型IFN活性是DC迁移至引流淋巴结的增加或诱导。

[0211] 此外,I型IFN可以促进T细胞激活、增殖、分化和存活(Crouse等,(2015) *Nat Rev Immunol* 15:231-242)。早期研究揭示,MHC-1的表达在多种细胞类型中响应于I型IFN而上调(Lindhahl等,(1976) *J Infect Dis* 133(Suppl):A66-A68; Lindahl等,(1976) *Proc Natl Acad Sci USA* 17:1284-1287),这是最佳T细胞刺激、分化、扩增和细胞溶解活性需要的。另外,I型IFN可以对CD8 T细胞发挥有效的共刺激作用,从而增强CD8 T细胞增殖和分化(Curtsinger等,(2005) *J Immunol* 174:4465-4469; Kolumam等,(2005) *J Exp Med* 202:637-650)。因此,在一些实施方案中,I型IFN活性是T细胞增殖的增加或诱导。在一些实施方案中,I型IFN活性是CD8+T细胞增殖的增加或诱导。在一些实施方案中,I型IFN活性是T细胞分化的增加或诱导。在一些实施方案中,I型IFN活性是CD8+T细胞分化的增加或诱导。

[0212] 对于B细胞,I型IFN暴露已显示在病毒感染后或在实验性免疫后促进B细胞活化、抗体产生和同种型转换(Le Bon等,(2006) *J Immunol* 176:4:2074-2078; Swanson等,

(2010) J Exp Med 207:1485-1500)。因此,在一些实施方案中,I型IFN活性是抗体产生的增加或诱导。

[0213] 在一些实施方案中,I型IFN活性在IFN $\alpha$ 与IFNAR结合时产生。在一些实施方案中,I型IFN活性在IFN $\beta$ 与IFNAR结合时产生。在一些实施方案中,I型IFN活性选自:(i) T细胞增殖(例如,CD8+T细胞增殖)的增加或诱导;(ii) DC成熟的增加或诱导;(iii) DC迁移至引流淋巴结中的增加或诱导;(iv) T细胞分化(例如,CD8+T细胞分化)的增加或诱导;(v) 抗体产生的增加或诱导;和(vi) (i) - (v)的任何组合。在一些实施方案中,I型IFN活性在体外测定。在一些实施方案中,I型IFN活性在体内测定。

[0214] 在一些实施方案中,本文所述的异二聚体抑制或降低I型IFN活性。例如,在一些实施方案中,本文所述的异二聚体:(i) 抑制或减少T细胞增殖(例如,CD8+T细胞增殖);(ii) 抑制或减少DC成熟;(iii) 抑制或减少DC迁移到引流淋巴结中;(iv) 抑制或减少T细胞分化(例如,CD8+T细胞分化);(v) 抑制或减少IFN介导的抗体产生;或(vi) (i) - (v)的任何组合。在一些实施方案中,本文所述的异二聚体对I型IFN活性的抑制或降低是相对于不存在异二聚体时的活性。确定T细胞增殖、DC成熟、DC迁移、T细胞分化和IFN介导的抗体产生的抑制或减少的方法是本领域技术人员已知的。

[0215] 如本文所用,术语“二聚体”是指由两个大分子(例如,多肽)形成的大分子复合物。“同型二聚体”是指由两个相同的大分子(例如,多肽)形成的二聚体。“异二聚体”是指由两个不同的大分子(例如,多肽)形成的二聚体。

[0216] 如本文所用,术语“变体”是指衍生自野生型干扰素受体或Fc结构域的多肽,并且与野生型不同在于一个或多个位置处的一个或多个改变,即置换、插入和/或删除。置换是指占据一个位置的氨基酸替换为不同的氨基酸。删除是指移除占据一个位置的氨基酸。插入是指紧邻占据一个位置的氨基酸添加1个或多个,例如1-3个氨基酸。变体多肽必然与野生型多肽具有小于100%的序列同一性或相似性。在一些实施方案中,变体多肽具有与野生型多肽的氨基酸序列约75%至小于100%的氨基酸序列同一性或相似性,或约80%至小于100%,或约85%至小于100%,或约90%至小于100%(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%),或约95%至小于100%的氨基酸序列,例如,在变体多肽的整个长度上。

[0217] 在某些方面,干扰素受体Fc构建体采用一个或多个“接头结构域”,例如多肽接头。如本文所用,术语“接头结构域”是指在线性多肽序列中连接两个或更多个肽结构域的一个或多个氨基酸。如本文所用,术语“多肽接头”是指在蛋白质的线性氨基酸序列中连接两个或更多个多肽结构域的肽或多肽序列(例如,合成肽或多肽序列)。例如,多肽接头可用于将干扰素受体可操作地连接至Fc结构域。在一些实施方案中,这样的多肽接头为多肽分子提供柔性。在一些实施方案中,多肽接头用于连接(例如,遗传融合)例如IFNAR1结构域与Fc结构域和/或IFNAR2结构域与Fc结构域。干扰素受体Fc构建体可包含超过一个接头结构域或肽接头。各种肽接头是本领域已知的。

[0218] 如本文所用,术语“gly-ser多肽接头”是指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。示例性的gly/ser多肽接头包含氨基酸序列(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>。在一些实施方案中,n为1或更大,例如2或更大,3或更大,4或更大,5或更大,6或更大,7或更大,8或更大,9或更大或者10或更大(例如,(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>10</sub>)。另一个示例性的gly/ser多肽接头包含氨基酸序列Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>。在一些

实施方案中,  $n$ 为1或更大, 例如2或更大, 3或更大, 4或更大, 5或更大, 6或更大, 7或更大, 8或更大, 9或更大或者10或更大(例如, Ser (Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>10</sub>)。

[0219] 如本文所用, 术语“偶联的”、“缀合的”、“连接的”、“融合的”或“融合”可互换使用。这些术语是指通过包括化学缀合或重组方式的任何方式将两个以上元件或组分或结构域接合在一起。化学缀合的方法(例如, 使用异双功能交联剂)是本领域已知的。

[0220] “源自”指定多肽或蛋白质的多肽或氨基酸序列是指该多肽的来源。优选地, 源自特定序列的多肽或氨基酸序列具有与该序列或其一部分基本相同的氨基酸序列, 其中该部分由至少10-20个氨基酸, 优选地至少20-30个氨基酸, 更优选至少30-50个氨基酸组成, 或可由本领域普通技术人员另外确定具有其序列的起源。相对于起始多肽, 源自另一多肽的多肽可以具有一个或多个突变, 例如, 被另一个氨基酸残基取代或具有一个或多个氨基酸残基插入或删除的氨基酸残基。

[0221] 在一个实施方案中, 起始多肽序列和从其衍生的序列之间存在一个氨基酸差异。相对于该序列的同一性或相似性在本文中定义为在比对序列并在必要时引入空位以获得最大百分序列同一性之后, 候选序列中与起始氨基酸残基相同的氨基酸残基(即相同残基)的百分比。

[0222] 在一个实施方案中, 本公开的多肽由本文公开的序列列表或序列表格中列出的氨基酸序列及其功能活性变体组成、基本上由其组成或包含该氨基酸序列及其功能活性变体。在一个实施方案中, 多肽包括与本文公开的序列列表或序列表格中列出的氨基酸序列至少80%, 例如至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中, 多肽包含与本文公开的序列列表或序列表格中列出的连续氨基酸序列至少80%, 例如至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的连续氨基酸序列。在一些实施方案中, 多肽包括具有本文公开的序列列表或序列表格中列出的氨基酸序列的至少10个, 例如至少15个、至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个、至少55个、至少60个、至少65个、至少70个、至少75个、至少80个、至少85个、至少90个、至少95个、至少100个、至少200个、至少300个、至少400个或至少500个(或这些数字内的任何整数)连续氨基酸的氨基酸序列。

[0223] 在一些实施方案中, 本公开的干扰素受体Fc构建体由核苷酸序列编码。本公开的核苷酸序列可用于许多应用, 包括: 克隆、基因治疗、蛋白质表达和纯化、突变导入、需要的宿主的DNA疫苗接种、用于例如被动免疫的抗体产生、PCR、引物和探针的产生、siRNA设计和产生(例如, 参见Dharmacon siDesign网站)等。在一些实施方案中, 本公开的核苷酸序列包含编码选自序列列表或序列列表的干扰素受体Fc构建体的氨基酸序列的核苷酸序列、由其组成或基本上由其组成。在一些实施方案中, 核苷酸序列包括与编码本文公开的序列列表或序列列表的氨基酸序列的核苷酸序列至少80%, 例如至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的核苷酸序列。在一些实施方案中, 核苷酸序列包括与编码本文公开的序列列表或序列表格中列出的氨

基酸序列的连续核苷酸序列至少80%，例如至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同的连续核苷酸序列。在一些实施方案中，核苷酸序列包括具有编码本文公开的序列列表或序列表格中列出的氨基酸序列的核苷酸序列的至少10个，例如至少15个，例如至少20个、至少25个、至少30个、至少35个、至少40个、至少45个、至少50个、至少55个、至少60个、至少65个、至少70个、至少75个、至少80个、至少85个、至少90个、至少95个、至少100个、至少200个、至少300个、至少400个或至少500个(或这些数字内的任何整数)连续核苷酸的核苷酸序列。

[0224] 本领域普通技术人员还将理解，可以改变干扰素受体Fc构建体以使得它们在序列上不同于其组分(例如，干扰素受体结构域、接头结构域和Fc结构域)所来源的天然存在的或原始的序列，而同时保留原始序列的所需活性。例如，可以进行导致“非必需”氨基酸残基处的保守置换或改变的核苷酸或氨基酸置换。可以通过将一个或多个核苷酸置换、添加或缺失引入干扰素受体Fc构建体的核苷酸序列中来产生编码非天然变体的分离的核酸分子以使得一个或多个氨基酸置换、添加或缺失引入编码的蛋白质中。突变可以通过标准技术引入，例如定点诱变和PCR介导的诱变。

[0225] 干扰素受体Fc构建体可包含一个或多个氨基酸残基(例如必需或非必需氨基酸残基)处的保守氨基酸置换。“保守氨基酸置换”是其中氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基取代的氨基酸置换。具有相似侧链的氨基酸残基的家族已在本领域中定义，包括碱性侧链(例如，赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如，天冬氨酸、谷氨酸)、不带电的极性侧链(例如，甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(例如，丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、蛋氨酸、色氨酸)、 $\beta$ 分支侧链(例如，苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如，酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此，干扰素受体Fc构建体中的非必需氨基酸残基优选替换为来自相同侧链家族的另一氨基酸残基。在另一个实施方案中，氨基酸的串可用侧链家族成员的顺序和/或组成不同的结构相似的串代替。或者，在另一个实施方案中，突变可以沿编码序列的全部或部分随机引入，例如通过饱和诱变，并且可以将所得突变体并入干扰素受体Fc构建体中并筛选其结合所需靶标的能力。

[0226] 术语“改善”是指在疾病状态，例如自身免疫疾病状态(例如，SLE、干燥综合征)的治疗中的任何治疗有益结果，包括预防、减轻其严重性或进展、消退或治愈。

[0227] 术语“原位”是指在与活生物体分开生长的活细胞中发生的过程，例如在组织培养中生长的。

[0228] 术语“体内”是指在活生物体中发生的过程。

[0229] 本文所用的术语“哺乳动物”或“受试者”或“患者”包括人类和非人类，并且包括但不限于人类、非人类灵长动物、犬科动物、猫科动物、鼠类、牛科动物、马类和猪类。

[0230] 在两个或更多个核酸或多肽序列的情况中，术语百分“同一性”是指当比较和为最大对应性比对时，具有指定百分比的相同核苷酸或氨基酸残基的两个或更多个序列或子序列，如使用以下描述的序列比较算法之一(例如，BLASTP和BLASTN或本领域技术人员可用的其他算法)或通过目测进行测量的。取决于应用，百分“同一性”可以存在于被比较的序列的区域上，例如功能域上，或者存在于待比较的两个序列的全长上。

[0231] 为了进行序列比较,通常一个序列用作与测试序列进行比较的参考序列。当使用序列比较算法时,测试序列和参考序列输入计算机中,必要时指定子序列坐标,并指定序列算法程序参数。然后,序列比较算法根据指定的程序参数计算测试序列相对于参考序列的百分序列同一性。

[0232] 例如,可以通过Smith&Waterman,Adv Appl Math 1981;2:482的局部同源性算法,通过Needleman&Wunsch,J Mol Biol 1970;48:443的同源性比对算法,通过Pearson&Lipman,PNAS 1988;85:2444的相似性检索方法,通过这些算法的计算机实现(GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA,Wisconsin Genetics Software Package,Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,Wis.)或通过目视检查(一般参见Ausubel等,下文)来进行用于比较的序列的最佳比对。

[0233] 适于确定百分序列同一性和序列相似性的算法的一个例子是BLAST算法,其描述于Altschul等,J Mol Biol 1990;215:403-10中。用于进行BLAST分析的软件通过National Center for Biotechnology Information网站公开获得。

[0234] 术语“足够量”是指足以产生所需效果的量。

[0235] 术语“治疗有效量”是有效改善疾病症状的量。治疗有效量可以是“预防有效量”,因为可以将预防视为治疗。

[0236] 术语“约”被普通技术人员理解,并且将根据使用它的上下文而在某种程度上变化。如果在其使用的给定上下文的情况下存在对普通技术人员而言不清楚的术语使用,则“约”表示特定值的 $\pm 10\%$ 。

[0237] 必须注意,在说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物,除非上下文另外明确指出。

[0238] 可溶性干扰素受体

[0239] 在一些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体包括第一多肽和第二多肽,其中每个多肽包含具有或不具有前导序列的干扰素受体Fc构建体。干扰素受体Fc构建体包括干扰素受体结构域(例如,IFNAR1或IFNAR2)(具有或不具有前导序列)或其变体或片段,其在具有或不具有接头结构域的情况下与Fc结构域或变体或其片段可操作地偶联。在一些实施方案中,第一和第二多肽二聚化以形成二聚物;例如,异二聚体。

[0240] 在一些实施方案中,本公开的组合物包括可溶性干扰素受体。

[0241] 在一些实施方案中,干扰素受体结构域与Fc结构域或其变体或片段在没有接头结构域的情况下可操作地偶联。

[0242] 在一些实施方案中,干扰素受体结构域通过接头结构域可操作地与Fc结构域或其变体或片段偶联。在一些实施方案中,接头结构域是接头肽。在一些实施方案中,接头结构域是接头核苷酸。

[0243] 在一些实施方案中,接头结构域包括按照5个氨基酸的增量改变接头的长度的(gly4ser)<sub>2,3,4</sub>或5变体。在另一个实施方案中,接头结构域大约为18个氨基酸的长度,并且包括N-连接的糖基化位点,其可以对体内蛋白酶切割是敏感的。在一些实施方案中,N-连接的糖基化位点可以保护可溶性干扰素受体免于接头结构域中的切割。在一些实施方案中,N-连接的糖基化位点可以帮助分离由接头结构域分隔的独立功能域的折叠。

[0244] 在一些实施方案中,接头结构域是NLG接头(VDGASSPVNVSSPSVQDI)(SEQ ID NO:

18)。

[0245] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包括前导分子,例如,前导肽。在一些实施方案中,前导分子是位于干扰素受体结构域N末端的前导肽。在一些实施方案中,本发明的干扰素受体Fc构建体包含在分子的N-末端的前导肽,其中前导肽随后从干扰素受体Fc构建体切割。用于产生编码与重组蛋白融合的前导肽的核酸序列的方法是本领域众所周知的。在一些实施方案中,本发明的任何干扰素受体Fc构建体可以在有或没有与其N末端融合的前导序列的情况下表达或合成。在融合的前导肽切割后本公开的干扰素受体Fc构建体的蛋白质序列可以由本领域技术人员预测和/或推导。

[0246] 在一些实施方案中,前导肽包含氨基酸序列:MDWTWRILFLVAAATGTHA (SEQ ID NO: 13)。在一些实施方案中,前导序列是VK3前导肽 (VK3LP),其包含氨基酸序列:METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO:14)。在一些实施方案中,前导肽与干扰素受体Fc构建体的N末端融合。这样的前导序列可以提高哺乳动物细胞中干扰素受体Fc构建体的合成和分泌水平。在一些实施方案中,前导序列被切割,从而产生干扰素受体Fc构建体。在一些实施方案中,表达了本发明的干扰素受体Fc构建体而没有与其N末端融合的前导肽,并且所得的干扰素受体Fc构建体具有N末端甲硫氨酸。

[0247] 在一些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体包括第一和第二多肽,其中每个多肽包含干扰素受体结构域(例如IFNAR1、IFNAR2)(带有或不带有前导序列)或其变体或片段,其在具有或不具有接头结构域的情况下与免疫球蛋白Fc结构域或其变体或片段的N-或C-末端可操作地偶联。在一些实施方案中,两个多肽各自的干扰素受体结构域是不同的,例如,IFNAR1和IFNAR2。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是二聚体分子。在一些实施方案中,第一和第二多肽二聚化以形成异二聚体。

[0248] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包括干扰素受体的基本上全部或至少其活性片段。在一些实施方案中,干扰素受体是IFNAR1,例如人IFNAR1 (SEQ ID NO:11)的细胞外结构域,或其变体或片段。在一些实施方案中,干扰素受体是IFNAR2,例如人IFNAR2 (SEQ ID NO:12)的细胞外结构域,或其变体或片段。在一些实施方案中,制备了含有20或25aa接头结构域的IFNAR-接头-Fc。在一些实施方案中,制备了含有10aa接头结构域的IFNAR-接头-Fc。在一些实施方案中,制备了含有5aa接头结构域的IFNAR-接头-Fc。在一些实施方案中,制备了没有接头结构域的IFNAR-Fc。在一些实施方案中,干扰素受体可以包括或不包括前导序列。

[0249] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包括IFNAR-接头-Fc,其中IFNAR结构域位于Fc的COOH侧。在其他实施方案中,干扰素受体Fc构建体包括IFNAR-接头-Fc,其中IFNAR结构域位于Fc的NH2侧。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括:IFNAR1-Fc和IFNAR2-Fc;IFNAR1-接头-Fc和IFNAR2-接头-Fc;Fc-IFNAR1和Fc-IFNAR2;Fc-接头-IFNAR1和Fc-接头-IFNAR2。干扰素受体Fc构建体可以包括或不包括前导序列。

[0250] 在一些实施方案中,优化了干扰素受体Fc构建体的干扰素受体结构域和其他结构域之间的融合接合。

[0251] 图1显示了可溶性干扰素受体的示例性构型,并且序列表格提供了各种构型的示例性干扰素受体Fc构建体的序列。

[0252] 在一个实施方案中,干扰素受体结构域可操作地偶联(例如,化学缀合或遗传融合

(例如,直接或经由接头,如多肽接头)至Fc结构域或其变体或片段的N末端。在另一个实施方案中,干扰素受体结构域可操作地偶联(例如,化学缀合或遗传融合(例如,直接或经由接头,如多肽接头))至Fc结构域或其变体或片段的C末端。在其他实施方案中,干扰素受体结构域通过Fc结构域或其变体或片段的氨基酸侧链可操作地偶联(例如,化学缀合或遗传融合(例如,直接或经由接头,例如多肽接头))。

[0253] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含至少两个相同或不同的干扰素受体结构域(例如,IFNAR1和IFNAR2)或其变体或片段,以及至少两个相同或不同的Fc结构域或其变体或片段,在干扰素受体结构域和Fc结构域之间具有任选的接头结构域。

[0254] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体形成异二聚体。

[0255] 在一些实施方案中,如本文所述,本公开的可溶性干扰素受体包含Fc结构域或其变体或片段,从而增加了可溶性干扰素受体的血清半衰期和生物利用度。

[0256] 本领域技术人员将理解,干扰素受体结构域和Fc结构域的其他构型是可能的,在干扰素受体结构域和Fc结构域之间包括任选的接头。还应理解,可以改变结构域取向,只要干扰素受体结构域在所测试的特定构型中是活性的。

[0257] 在某些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体具有至少一个对介导生物学效应的靶分子特异性的干扰素受体结构域。在另一个实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体与靶分子如I型干扰素(例如,IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、 $\kappa$ 、 $\tau$ 、 $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ )的结合导致靶分子例如从细胞、组织或循环的减少或消除。

[0258] 在其他实施方案中,本公开的干扰素受体Fc构建体可以组装在一起或与其他干扰素受体Fc构建体或多肽组装以形成具有两个或更多个多肽的结合蛋白(“多聚体”),其中多聚体的至少一个多肽是本公开的干扰素受体Fc构建体。示例性的多聚体形式包括二聚的、三聚的、四聚的和六聚的变化的结合蛋白等。在一个实施方案中,多聚体的多肽是相同的(即,同聚结合蛋白,例如,同型二聚体、同型四聚体)。在另一个实施方案中,多聚体的多肽是不同的(例如,异聚结合蛋白,例如,异二聚体)。

[0259] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的血清半衰期相对于未与Fc结构域或其变体或片段融合的相应干扰素受体分子增加至少约1.5倍,例如至少3倍,至少5倍,至少10倍,至少约20倍,至少约50倍,至少约100倍,至少约200倍,至少约300倍,至少约400倍,至少约500倍,至少约600倍,至少约700倍,至少约800倍,至少约900倍,至少约1000倍,或者1000倍或更大。在其他实施方案中,可溶性干扰素受体的血清半衰期相对于未与Fc结构域或其变体或片段融合的相应干扰素受体分子降低至少约1.5倍,例如至少3倍,至少5倍,至少10倍,至少约20倍,至少约50倍,至少约100倍,至少约200倍,至少约300倍,至少约400倍,至少约500倍,或者500倍或更低。可以使用本领域公认的常规方法确定本公开的可溶性干扰素受体的血清半衰期。

[0260] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体中的干扰素受体(例如,IFNAR1或IFNAR2)的活性与天然存在的野生型干扰素受体分子的活性相比不小于低约10倍,例如低9倍,低8倍,低7倍,低6倍,低5倍,低4倍,低3倍或低2倍。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体中的干扰素受体的活性大约等于天然存在的野生型干扰素受体分子的活性。

[0261] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体可以结合干扰素并降低干扰素的作用。

[0262] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的活性在体外和/或体内可检测。在一些实

实施方案中,可溶性干扰素受体构建体与细胞、患病细胞、恶性细胞或癌细胞结合并干扰其生物学活性。

[0263] 在另一方面,提供了多功能可溶性干扰素受体,其与具有结合特异性的酶或抗体例如靶向I型干扰素的scFv连接。例如,I型干扰素包括IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、- $\kappa$ 、- $\tau$ 、- $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ 。

[0264] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的IFNAR结构域的靶标主要是细胞外I型干扰素。例如,IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、- $\kappa$ 、- $\tau$ 、- $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ 。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体在内吞小泡的酸性环境中是活性的。在一些实施方案中,包括Fc结构域或其变体或片段的可溶性干扰素受体适应于在细胞外和内吞环境中是活性的。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的IFNAR结构域在细胞的细胞质中不是活性的。

[0265] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括IFNAR1和IFNAR2两者。在一些实施方案中,这些可溶性干扰素受体改善SLE的治疗,因为它们结合干扰素(IFN),例如,IFN $\alpha$ 或IFN $\beta$ ,且消除或减少细胞因子的炎性效应。

[0266] 干扰素受体结构域

[0267] 在一些实施方案中,本公开的干扰素受体Fc构建体包含在具有或不具有接头结构域的情况下与免疫球蛋白Fc结构域或其变体或片段可操作地偶联的一个或多个干扰素受体结构域(IFNAR)或其变体或片段。在一些实施方案中,干扰素受体结构域是干扰素受体结构域的变体或片段。在一些实施方案中,干扰素受体结构域包括干扰素受体的细胞外结构域。例如,IFNAR1的细胞外结构域或IFNAR2的胞外结构域。在一些实施方案中,干扰素受体结构域包括前导序列。在一些实施方案中,干扰素受体结构域不包括前导序列。

[0268] 合适的IFNAR结构域是本领域公知的,且包括但不限于IFNAR1和IFNAR2。例如,IFNAR结构域在deWeerd等,Type I Interferon Receptors:Biochemistry and Biological Functions,J.of Biol.Chem.,Vol.282,No.28,20053-20057(2007)中讨论,其全部内容由此通过引用结合于此。

[0269] I型干扰素- $\alpha/\beta$ 受体(IFNAR)是由多种成分(称为IFNAR1和IFNAR2)组成的异聚细胞表面受体。INFAR复合物在细胞因子受体中是独特的,因为它与超过15种不同但相关的I型干扰素(IFN)配体结合和/或介导通过其的信号传导,包括例如IFN- $\alpha$ 和IFN- $\beta$ 、几种IFN $\alpha$ 亚型、IFN- $\omega$ 、IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\kappa$ 及其它。在I型IFN结合后,IFNAR激活JAK-STAT信号传导途径。

[0270] 在一些实施方案中,本公开的干扰素受体Fc构建体当以异二聚体形式与另一干扰素受体Fc构建体复合时结合干扰素(例如,IFN- $\alpha$ 、INF- $\beta$ 、IFN- $\epsilon$ 、- $\kappa$ 、- $\tau$ 、- $\zeta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\nu$ )。例如,能够结合干扰素的本公开的异二聚体包含第一干扰素受体Fc构建体(其中IFNAR是IFNAR1)和第二干扰素受体Fc构建体(其中IFNAR是IFNAR2)。

[0271] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域是天然存在的野生型IFNAR1蛋白,其氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示。在一些实施方案中,IFNAR结构域是IFNAR1蛋白的变体或片段。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的50-100、100-150、150-200、200-250、250-300、300-350、350-400、400-450、450-500或450-557个氨基酸。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的350-360、360-370、370-380、380-390、390-400、400-410、410-420、420-430、430-440、440-450、450-470、460-470、470-480、480-490或490-500个氨基酸。在一些实施方案中,IFNAR1结构

域包含SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的氨基酸28-436。

[0272] 在一些实施方案中,IFNAR结构域包含与SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列。

[0273] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域包含如SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含与SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列至少80%相同,例如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列。

[0274] 在一些实施方案中,IFNAR结构域是天然存在的人野生型IFNAR2蛋白,其氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示。在一些实施方案中,IFNAR结构域是IFNAR2蛋白的变体或片段。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的50-100、100-150、150-200、200-250、250-300、300-350、350-400、400-450、450-500或450-515个氨基酸。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的150-160、160-170、170-180、180-190、190-200、200-210、210-220、220-230、230-240、240-250、250-260、260-270、270-280、280-290、290-300个氨基酸。在一些实施方案中,IFNAR2结构域包含如SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的氨基酸27-243。

[0275] 在一些实施方案中,IFNAR结构域包含与SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列。

[0276] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域包含如SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,IFNAR结构域包含与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列至少80%相同,例如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列。

[0277] 在一些实施方案中,干扰素受体结构域包括干扰素受体的细胞外结构域。在一些实施方案中,干扰素受体结构域包含IFNAR1的细胞外结构域。在一些实施方案中,干扰素受体结构域包含IFNAR2的细胞外结构域。在一些实施方案中,干扰素受体(例如,IFNAR1或IFNAR2)的细胞外结构域基本上不含跨膜结构域和胞质结构域。在一些实施方案中,干扰素受体(例如,IFNAR1或IFNAR2)的细胞外结构域绝不是跨膜结构域和胞质结构域。

[0278] 在一些实施方案中,IFNAR1的细胞外结构域包含如SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,IFNAR1的细胞外结构域包含SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的氨基酸28-436。在一些实施方案中,IFNAR1的细胞外结构域包含SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的氨基酸1-436。

[0279] 在一些实施方案中,IFNAR2的细胞外结构域包含如SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,IFNAR2的细胞外结构域包含SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的氨基酸27-243。在一些实施方案中,IFNAR2结构域的细胞外结构域包含SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的氨基酸1-243。

[0280] 在一些实施方案中,IFNAR结构域例如通过导致氨基酸添加、删除或置换的突变被

改变或修饰。如本文所用,术语“IFNAR结构域变体”是指与该IFNAR结构域所来源的野生型IFNAR或其片段相比具有至少一个氨基酸修饰(如氨基酸置换)的IFNAR结构域。例如,在IFNAR结构域源自人野生型IFNAR的情况下,与人野生型IFNAR的相应位置处的野生型氨基酸相比,变体包含至少一个氨基酸突变(例如,置换)。例如,在IFNAR结构域源自人IFNAR的细胞外结构域的情况下,与在细胞外IFNAR的相应位置处的氨基酸相比,变体包含至少一个氨基酸突变(例如,置换)。

[0281] 在一些实施方案中,IFNAR变体包含位于IFNAR的细胞外结构域中的氨基酸位置处的一个或多个氨基酸置换。

[0282] 在本公开的一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括一个或多个IFNAR结构域。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括两个IFNAR结构域。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的IFNAR结构域是不同的(例如IFNAR1和IFNAR2)。

[0283] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括第一多肽和第二多肽。在一些实施方案中,第一多肽和第二多肽两者包含干扰素受体Fc构建体。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域是IFNAR1或其变体或片段。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域是IFNAR2或其变体或片段。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的第一多肽的IFNAR结构域包含IFNAR1或其变体或片段。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的第二多肽的IFNAR结构域包含IFNAR2或其变体或片段。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域是人IFNAR1或人IFNAR2。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域是IFNAR1的片段或变体或者IFNAR2的片段或变体。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的IFNAR结构域是人IFNAR1的细胞外结构域或人IFNAR2的细胞外结构域。

[0284] 接头结构域

[0285] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包括接头结构域。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包括多个接头结构域。在一些实施方案中,接头结构域是多肽接头。在某些方面,希望的是使用多肽接头将Fc或其变体或片段与一个或多个干扰素受体结构域融合以形成干扰素受体Fc构建体。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体不包括接头结构域。

[0286] 在一个实施方案中,多肽接头是合成的。如本文所用,关于多肽接头的术语“合成的”包括包含以线性的氨基酸序列连接至自然界中非与其自然连接的序列(其可以是或不是天然存在的)(例如Fc序列)的氨基酸序列(其可以是或不是天然存在的)的肽(或多肽)。例如,多肽接头可以包含非天然存在的多肽,其是天然存在的多肽的修饰形式(例如,包含突变如添加、置换或删除),或其包含第一氨基酸序列(其可以是或不是天然存在的)。可以使用本发明的多肽接头,例如以确保Fc或其变体或片段并置以确保功能性Fc或其变体或片段的正确折叠和形成。优选地,与本发明相容的多肽接头是相对非免疫原性的,并且不抑制结合蛋白的单体亚基之间的任何非共价结合。

[0287] 在某些实施方案中,干扰素受体Fc构建体采用如SEQ ID NO:18所示的NLG接头。

[0288] 在某些实施方案中,本公开的干扰素受体Fc构建体采用多肽接头以在单一多肽链中框内接合任何两个或更多个结构域。在一个实施方案中,两个或更多个结构域可以独立地选自本文讨论的任何Fc结构域或其变体或片段或者干扰素受体结构域。例如,在某些实施方案中,多肽接头可以用于将Fc结构域或其变体或片段与IFNAR融合。在一些实施方案中,本发明的多肽接头可用于将IFNAR的C末端与Fc结构域或其变体或片段的N末端遗传融

合以形成干扰素受体Fc构建体。在其他实施方案中,本发明的多肽接头可用于将Fc结构域或其变体或片段的C末端与IFNAR的N末端遗传融合以形成干扰素受体Fc构建体。在其他实施方案中,本发明的多肽接头可用于将IFNAR的C末端与Fc结构域或其变体或片段的C末端遗传融合以形成干扰素受体Fc构建体。在其他实施方案中,本发明的多肽接头可用于将IFNAR的N末端与Fc结构域或其变体或片段的N末端遗传融合以形成干扰素受体Fc构建体。

[0289] 在一个实施方案中,多肽接头包含Fc结构域或其变体或片段的一部分。例如,在一个实施方案中,多肽接头可包含Fc片段(例如,C或N结构域),或者Fc结构域或其变体的不同部分。

[0290] 在另一个实施方案中,多肽接头包含或由gly-ser接头组成。如本文所用,术语“gly-ser接头”是指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。示例性的gly/ser接头包含式 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 的氨基酸序列,其中n是正整数(例如,1-10、1、2、3、4或5)。优选的gly/ser接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_1$ 。另一优选的gly/ser接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_2$ 。另一优选的gly/ser接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ 。另一优选的gly/ser接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ 。另一优选的gly/ser接头是 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$ 。在某些实施方案中,gly-ser接头可以插入两个其他的多肽接头序列(例如,本文描述的任何多肽接头序列)之间。在其他实施方案中,gly-ser接头连接在多肽接头的另一序列(例如,本文描述的任何多肽接头序列)的一端或两端。在再其他的实施方案中,两个或更多个gly-ser接头串联地并入多肽接头中。

[0291] 在其他实施方案中,本发明的多肽接头包含生物学相关的肽序列或其序列部分。例如,生物学相关的肽序列可以包括但不限于源自抗排斥或抗炎性肽的序列。所述抗排斥或抗炎性肽可以选自细胞因子抑制肽、细胞粘附抑制肽、凝血酶抑制肽和血小板抑制肽。在优选的实施方案中,多肽接头包含选自IL-1抑制或拮抗肽序列、促红细胞生成素(EPO)模拟肽序列、促血小板生成素(TPO)模拟肽序列、G-CSF模拟肽序列、TNF拮抗剂肽序列、整联蛋白结合肽序列、选择素拮抗肽序列、抗病原性肽序列、血管活性肠肽(VIP)模拟肽序列、钙调蛋白拮抗肽序列、肥大细胞拮抗剂、SH3拮抗肽序列、尿激酶受体(UKR)拮抗肽序列、生长抑素或皮质抑素模拟肽序列以及巨噬细胞和/或T细胞抑制肽序列的肽序列。示例性的肽序列(其中任何一种可以用作多肽接头)公开于美国专利号6,660,843中,其通过引用并入本文中。

[0292] 适用于干扰素受体Fc构建体的其他接头是本领域已知的,例如,US 5,525,491中公开的富含丝氨酸的接头、Arai等,Protein Eng 2001;14:529-32中公开的螺旋形成肽接头(例如,A(EAAAK)<sub>n</sub>A(n=2-5))以及在Chen等,Mol Pharm 2011;8:457-65中公开的稳定接头,即二肽接头LE、凝血酶敏感的二硫环肽接头和 $\alpha$ -螺旋形成接头LEA(EAAAK)<sub>4</sub>ALEA(EAAAK)<sub>4</sub>ALE(SEQ ID NO:19)。

[0293] 其他示例性接头包括GS接头(即,(GS)<sub>n</sub>)、GGSG(SEQ ID NO:27)接头(即,(GGSG)<sub>n</sub>)、GSAT接头(SEQ ID NO:28)、SEG接头和GGG接头(即,(GGSGG)<sub>n</sub>),其中n是正整数(例如,1、2、3、4或5)。可使用公开的数据库,如Linker Database([ibi.vu.nl/programs/linkerdbwww](http://ibi.vu.nl/programs/linkerdbwww)),发现用于干扰素受体Fc构建体中的其他合适的接头。Linker Database是多功能酶中的结构域间接头的数据库,所述多功能酶充当新型融合蛋白中的潜在接头(参见,例如,George等,Protein Engineering 2002;15:871-9)。

[0294] 应理解的是,这些示例性的多肽接头的变体形式可以通过将一个或多个核苷酸取

代、添加或缺失引入编码多肽接头的核苷酸序列中以使得将一个或多个氨基酸置换、添加或删除引入多肽接头中来产生。突变可以通过标准技术例如定点诱变和PCR介导的诱变引入。

[0295] 本公开的多肽接头的长度为至少一个氨基酸,并且可以具有不同的长度。在一个实施方案中,本发明的多肽接头为约1至约50个氨基酸的长度。如这种情况中所用的,术语“约”表示+/-两个氨基酸残基。由于接头长度必须为正整数,因此长度约为1至50个氨基酸的长度意思是长度为1至48-52个氨基酸的长度。在另一个实施方案中,本公开的多肽接头为约5-10个氨基酸的长度。在另一实施方案中,本公开的多肽接头为约10-20个氨基酸的长度。在另一实施方案中,本公开的多肽接头为约15-30个氨基酸的长度。在另一实施方案中,本公开的多肽接头为约15至约50个氨基酸的长度。

[0296] 在另一实施方案中,本公开的多肽接头为约20至约45个氨基酸的长度。在另一实施方案中,本公开的多肽接头为约15至约25个氨基酸的长度。在另一实施方案中,本公开的多肽接头是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60或61个或者更多个氨基酸的长度。

[0297] 可以使用本领域已知的技术将多肽接头引入多肽序列中。修饰可以通过DNA序列分析确认。质粒DNA可用于转化宿主细胞用于稳定地产生所产生的多肽。

[0298] Fc结构域

[0299] 在一些实施方案中,包含一个或多个干扰素受体结构域或其变体或片段的多肽在有或没有接头结构域的情况下与Fc结构域可操作地偶联,该Fc结构域用作支架以及增加多肽的血清半衰期的手段。在一些实施方案中,一个或多个干扰素受体结构域和/或Fc结构域是非糖基化的、去糖基化的或低糖基化的。在一些实施方案中,Fc结构域是突变体或变体Fc结构域或者Fc结构域的片段。

[0300] 合适的Fc结构域是本领域众所周知的,并且包括但不限于Fc和Fc变体,例如在W02011/053982、W0 02/060955、W0 02/096948、W005/047327、W005/018572和US 2007/0111281中公开的那些(前述的内容通过引用合并于此)。使用常规方法将Fc结构域引入(例如,克隆、缀合)本文公开的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有改变的糖基化)中在技术人员的能力范围内。

[0301] 在一些实施方案中,Fc结构域是野生型人IgG1 Fc,如SEQ ID NO:26中所示的。在一些实施方案中,Fc结构域是野生型人IgG4 Fc,如在SEQ ID NO:112中所示的。

[0302] 在一些实施方案中,Fc结构域通过例如导致氨基酸的添加、缺失或置换的突变来改变或修饰。如本文所用,术语“Fc结构域变体”是指与该Fc结构域所来源的野生型Fc相比具有至少一个氨基酸修饰(例如氨基酸置换)的Fc结构域。例如,在Fc结构域源自人IgG1抗体的情况中,变体包含与人IgG1 Fc区的相应位置处的野生型氨基酸相比的至少一个氨基酸突变(例如,置换)。Fc变体的氨基酸置换可以位于Fc结构域内称为对应于该残基在抗体的Fc区中给出的位置编号(根据EU索引编号)的位置处。

[0303] 在一个实施方案中,Fc变体包含位于铰链区或其部分中的氨基酸位置处的一个或多个氨基酸置换。在另一实施方案中,Fc变体包含位于CH2结构域或其部分中的氨基酸位置处的一个或多个氨基酸置换。在另一实施方案中,Fc变体包含位于CH3结构域或其部分中的

氨基酸位置处的一个或多个氨基酸置换。在另一实施方案中, Fc变体包含位于CH4结构域或其部分中的氨基酸位置处的一个或多个氨基酸置换。

[0304] 在一些实施方案中, Fc变体包含以下氨基酸置换中的一个或多个: T350V、L351Y、F405A和Y407V。在一些实施方案中, Fc变体包含以下氨基酸置换中的一个或多个: T350V、T366L、K392L和T394W。在一些实施方案中, Fc区具有N83(即, Kabat编号的N297)处的突变, 从而产生非糖基化的Fc区(例如, Fc N83S)。

[0305] 在一些实施方案中, Fc结构域包括三个铰链区半胱氨酸(残基220、226和229, 根据EU索引编号)的一个或多个中的突变。在一些实施方案中, Fc结构域的三个铰链半胱氨酸中的一个或多个可以突变为SCC(SEQ ID NO:20)或SSS(SEQ ID NO:21), 其中“S”代表半胱氨酸替换为丝氨酸的氨基酸置换(其中CCC是指野生型铰链结构域中存在的三个半胱氨酸)。因此, “SCC”指示仅三个铰链区半胱氨酸(残基220、226和229, 根据EU索引编号)的第一半胱氨酸至丝氨酸的氨基酸置换, 而“SSS”指示在铰链区中的所有三个半胱氨酸被丝氨酸替换(残基220、226和229, 根据EU索引编号)。

[0306] 在一些方面, Fc结构域是突变人IgG1 Fc结构域。

[0307] 在一些方面, 突变Fc结构域包含铰链、CH2和/或CH3结构域中的一个或多个突变。

[0308] 在一些方面, Fc结构域是突变人IgG4 Fc结构域。在一些实施方案中, IgG4 Fc结构域中的突变包括选自以下突变的组的一个或多个突变: F296Y、E356K、R409K和H345R。在一些实施方案中, IgG4Fc结构域中的突变包括选自以下突变的组的一个或多个突变: F296Y、R409K和K439E。在一些实施方案中, 本文公开的可溶性干扰素受体包括包含突变IgG4 Fc结构域的第一多肽, 其中所述Fc结构域包括突变F296Y、E356K、R409K和H345R, 和第二多肽包含突变IgG4 Fc结构域, 其中CH3结构域包括突变F296Y、R409K和K439E。在一些实施方案中, 突变IgG4 Fc结构域包含铰链、CH2和和/或CH3结构域中的一个或多个突变。

[0309] A. CH2置换

[0310] 在一些方面, 突变Fc结构域包括P238S突变。在一些方面, 突变Fc结构域包括P331S突变。在一些方面, 突变Fc结构域包括P238S突变和P331S突变。在一些方面, 突变Fc结构域包含P238S和/或P331S, 并可能包括三个铰链半胱氨酸(残基220、226和229)中一个或多个的突变, 根据EU索引编号。在一些方面, 突变Fc结构域包含P238S和/或P331S和/或在三个铰链半胱氨酸(残基220、226和229)中的一个或多个突变, 根据EU索引编号。在一些方面, 突变Fc结构域包含P238S和/或P331S和/或铰链半胱氨酸中至SCC或三个铰链半胱氨酸中至SSS的突变。在一些方面, 突变Fc结构域包含P238S和P331S以及三个铰链半胱氨酸中至少一个的突变。在一些方面, 突变Fc结构域包含P238S和P331S以及SCC。在一些方面, 突变Fc结构域包含P238S和P331S以及SSS。在一些方面, 突变Fc结构域包括P238S及SCC或SSS。在一些方面, 突变Fc结构域包括P331S及SCC或SSS(所有编号均根据EU索引)。

[0311] 在一些方面, 突变Fc结构域包括在N-连接糖基化位点处的突变如N297, 例如, 天冬酰胺替代为另一氨基酸如丝氨酸, 例如, N297S。在一些方面, 突变Fc结构域包括在N-连接糖基化位点处的突变如N297, 例如, 天冬酰胺替代为另一氨基酸如丝氨酸, 例如, N297S, 及三个铰链半胱氨酸中一个或多个的突变。在一些方面, 突变Fc结构域包括在N-连接糖基化位点处的突变如N297, 例如, 天冬酰胺替代为另一氨基酸如丝氨酸, 例如, N297S, 以及三个铰链半胱氨酸之一的突变至SCC或所有三个半胱氨酸突变至SSS。在一些方面, 突变Fc结构域

包括N-连接糖基化位点处的突变如N297,例如,天冬酰胺替代为另一氨基酸如丝氨酸,例如,N297,及CH2结构域中减少Fc  $\gamma$  R结合和/或补体激活的一个或多个突变,例如P238或P331或两者的突变,例如,P238S或P331S或P238S和P331S两者。在一些方面,此类突变Fc结构域可进一步包括铰链区中的突变,例如,SCC或SSS(所有编号根据EU索引)。在一些方面,突变Fc结构域如本文中序列表格或序列列表所示。

#### [0312] B. CH3置换

[0313] 在一些实施方案中,异二聚体通过本文公开的干扰素受体Fc构建体上Fc结构域的CH3结构域中的突变形形成。首先使用“杵-臼”策略将重链工程化用于异二聚化(Rigway B等, *Protein Eng.*, 9(1996) pp.617-621,通过引用并入本文)。术语“杵-臼”是指针对通过在两个多肽相互作用的界面处将凸起(杵)引入一个多肽和将空腔(臼)引入另一多肽而在体外或体内将两种多肽配对在一起的技术。参见例如,WO 96/027011、WO 98/050431、US 5,731,168、US2007/0178552、WO2009089004、US20090182127。特别地,CH3结构域中的突变组合可用于形成异二聚体,例如,“杵”重链中的S354C、T366W及“臼”重链中的Y349C、T366S、L368A、Y407V。在另一实例中,“杵”重链中的T366Y和“臼”重链中的Y407T。在一些实施方案中,本文公开的可溶性干扰素受体包括具有杵突变T366W的第一CH3结构域和具有臼突变T366S、L368A和Y407V的第二CH3结构域(根据EU索引编号)。在一些实施方案中,本文公开的可溶性干扰素受体包括具有杵突变T366Y的第一CH3结构域和具有臼突变Y407T的第二CH3结构域。

[0314] 在一些实施方案中,CH3突变是在US 2012/0149876A1、US 2017/0158779、US 9574010和US 9562109(其各自通过引用整体并入本文);及Von Kreudenstein, T.S.等 mAbs, 5(2013), pp.646-654(通过引用并入本文)中描述的那些,并且包括以下突变:T350V、L351Y、F405A和Y407V(第一CH3结构域);及T350V、T366L、K392L、T394W(第二CH3结构域)。在一些实施方案中,本文公开的可溶性干扰素受体包括具有T350V、L351Y、F405A和Y407V突变的第一CH3结构域及具有T350V、T366L、K392L、T394W突变的第二CH3结构域(根据EU索引编号)。

[0315] 在一些实施方案中,异二聚体通过本文公开的干扰素受体Fc构建体上Fc结构域的CH3结构域中的突变形形成。特别地,CH3结构域中的突变组合可用于形成具有高异二聚体稳定性和纯度的异二聚体;例如,参见例如Von Kreudenstein等,mAbs 5:5,646-654,2013年9-10月,以及US 2012/0149876A1、US 2017/0158779、US 9574010和US 9562109,其各自通过引用将全部内容合并于此。在一些实施方案中,Fc结构域中的突变包括选自以下突变组的一个或多个突变:T350V、L351Y、F405A和Y407V。在一些实施方案中,Fc结构域中的突变包括选自以下突变组的一个或多个突变:T350V、T366L、K392L和T394W。在一些实施方案中,本文公开的干扰素受体Fc构建体包括具有突变T350V、L351Y、F405A和Y407V的CH3结构域。在一些实施方案中,本文公开的干扰素受体Fc构建体包括具有突变T350V、T366L、K392L和T394W的CH3结构域。在一些实施方案中,本文公开的可溶性干扰素受体包括包含突变Fc结构域(其中CH3结构域包含突变T350V、L351Y、F405A和Y407V)的第一多肽;以及包含突变Fc结构域(其中CH3结构域包含突变T350V、T366L、K392L和T394W)的第二多肽。

[0316] 预期Fc结构域的CH3结构域中的其他突变优先形成异二聚体。例如,参见例如Von Kreudenstein等,mAbs 5:5,646-654;2013年9-10月,通过引用并入本文。在一些实施方案中,第一多肽的Fc结构域中的突变包括选自以下突变组的一个或多个突变:T350V、L351Y、

F405A和Y407V,且第二多肽的Fc结构域中的突变包括选自以下突变组的一个或多个突变:T350V、T366L、K392M和T394W。在一些实施方案中,第一多肽的Fc结构域中的突变包括选自以下突变组的一个或多个突变:L351Y、F405A和Y407V,第二多肽的Fc结构域中的突变包括选自以下突变组的一个或多个突变:T366L、K392M和T394W。

[0317] 在一些实施方案中,CH3突变是Moore, G.L.等(mABs, 3(2011), pp. 546-557)中描述的那些,且包括以下突变:S364H和F405A(第一CH3结构域);及Y349T和T394F(第二CH3结构域)。在一些实施方案中,本文公开的干扰素受体Fc构建体包括具有S364H和F405A突变的第二CH3结构域和具有Y349T和T394F突变的第二CH3结构域(根据EU索引编号)。

[0318] 在一些实施方案中,CH3突变是由Gunasekaran, K.等(J. Biol. Chem., 285(2010), pp. 19637-19646)描述的那些,且包括以下突变:K409D和K392D(第一CH3结构域);及D399K和E365K(第二CH3结构域)。在一些实施方案中,本文公开的干扰素受体Fc构建体包括具有K409D和K392D突变的第二CH3结构域和具有D399K和E365K突变的第二CH3结构域(根据EU索引编号)。

[0319] 本公开的干扰素受体Fc构建体可以使用本领域公认的Fc变体,其已知赋予效应子功能和/或FcR结合的改变。例如,国际PCT公开W088/07089A1、W096/14339A1、W098/05787A1、W098/23289A1、W099/51642A1、W099/58572A1、W000/09560A2、W000/32767A1、W000/42072A2、W002/44215A2、W002/060919A2、W003/074569A2、W004/016750A2、W004/029207A2、W004/035752A2、W004/063351A2、W004/074455A2、W004/099249A2、W005/040217A2、W004/044859、W005/070963A1、W005/077981A2、W005/092925A2、W005/123780A2、W006/019447A1、W006/047350A2和W006/085967A2;US专利公开No. US2007/0231329、US2007/0231329、US2007/0237765、US2007/0237766、US2007/0237767、US2007/0243188、US20070248603、US20070286859、US20080057056;或美国专利No. 5,648,260;5,739,277;5,834,250;5,869,046;6,096,871;6,121,022;6,194,551;6,242,195;6,277,375;6,528,624;6,538,124;6,737,056;6,821,505;6,998,253;7,083,784;和7,317,091(其各自通过引用并入本文)中公开的一个或多个氨基酸位置处的变化(例如,置换)。在一个实施方案中,可以在所公开的一个或多个氨基酸位置处进行特异性改变(例如,本领域公开的一个或多个氨基酸位置的特定置换)。在另一个实施方案中,可以在一个或多个公开的氨基酸位置上进行不同的改变(例如,本领域公开的一个或多个氨基酸位置的不同置换)。

[0320] 预期Fc结构域中的其他氨基酸突变减少与Fc $\gamma$ 受体和Fc $\gamma$ 受体亚型的结合。氨基酸残基编号对Fc结构域的分配根据Kabat的定义。参见例如,Sequences of Proteins of Immunological Interest (Table of Contents, Introduction and Constant Region Sequences sections), 5th edition, Bethesda, MD: NIH vol. 1: 647-723(1991); Kabat等, "Introduction" Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept of Health and Human Services, NIH, 5th edition, Bethesda, MD vol. 1: xiii-xcvi(1991); Chothia&Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917(1987); Chothia等, Nature 342: 878-883(1989), 出于所有目的将其各自通过引用并入本文。

[0321] 例如, Fc区的位置238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、322、324、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、356、360、373、376、

378、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439处的突变可以改变结合,如2004年5月18日授权的美国专利6,737,056中所述的,其全部内容通过引用合并于此。该专利报道将IgG3中的Pro331改变为Ser导致与未突变的IgG3相比低六倍的亲和力,表明Pro331参与Fc  $\gamma$  RI结合。另外,在1997年4月29日授权且在此通过引用全文引入的美国专利5,624,821中公开了在位置234、235、236及237、297、318、320和322处的氨基酸修饰潜在地改变受体结合亲和力(根据EU索引编号)。

[0322] 预期使用的其他突变包括例如2006年10月19日公开且其全部内容通过引用合并于此的美国专利申请公开No. 2006/0235208中描述的那些。该公开描述了Fc变体,其表现出与Fc  $\gamma$  受体的结合降低、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性降低或补体依赖性细胞毒性降低,其包括在Fc区中的至少一个氨基酸修饰,包括232G、234G、234H、235D、235G、235H、236I、236N、236P、236R、237K、237L、237N、237P、238K、239R、265G、267R、269R、270H、297S、299A、299I、299V、325A、325L、327R、328R、329K、330I、330L、330N、330P、330R和331L(编号是根据EU索引),以及双重突变体236R/237K、236R/325L、236R/328R、237K/325L、237K/328R、325L/328R、235G/236R、267R/269R、234G/235G、236R/237K/325L、236R/325L/328R、235G/236R/237K和237K/325L/328R。如该公开中描述的预期使用的其他突变包括227G、234D、234E、234G、234I、234Y、235D、235I、235S、236S、239D、246H、255Y、258H、260H、264I、267D、267E、268D、268E、272H、272I、272R、281D、282G、283H、284E、293R、295E、304T、324G、324I、327D、327A、328A、328D、328E、328F、328I、328M、328N、328Q、328T、328V、328Y、330I、330L、330Y、332D、332E、335D,在位置235和236之间插入G,在位置235和236之间插入A,在位置235和236之间插入S,在位置235和236之间插入T,在位置235和236之间插入N,在位置235和236之间插入D,在位置235和236之间插入V,在位置235和236之间插入L,在位置235和236之间插入G,在位置235和236之间插入A,在位置235和236之间插入S,在位置235和236之间插入T,在位置235和236之间插入N,在位置235和236之间插入D,在位置235和236之间插入V,在位置235和236之间插入L,在位置297和298之间插入G,在位置297和298之间插入A,在位置297和298之间插入S,在位置297和298之间插入D,在位置326和327之间插入G,在位置326和327之间插入A,在位置326和327之间插入T,在位置326和327之间插入D,及在位置326和327之间插入E(编号是根据EU索引)。另外,美国专利申请公开No. 2006/0235208中描述的突变包括227G/332E、234D/332E、234E/332E、234Y/332E、234I/332E、234G/332E、235I/332E、235S/332E、235D/332E、235E/332E、236S/332E、236A/332E、236S/332D、236A/332D、239D/268E、246H/332E、255Y/332E、258H/332E、260H/332E、264I/332E、267E/332E、267D/332E、268D/332D、268E/332D、268E/332E、268D/332E、268E/330Y、268D/330Y、272R/332E、272H/332E、283H/332E、284E/332E、293R/332E、295E/332E、304T/332E、324I/332E、324G/332E、324I/332D、324G/332D、327D/332E、328A/332E、328T/332E、328V/332E、328I/332E、328F/332E、328Y/332E、328M/332E、328D/332E、328E/332E、328N/332E、328Q/332E、328A/332D、328T/332D、328V/332D、328I/332D、328F/332D、328Y/332D、328M/332D、328D/332D、328E/332D、328N/332D、328Q/332D、330L/332E、330Y/332E、330I/332E、332D/330Y、335D/332E、239D/332E、239D/332E/330Y、239D/332E/330L、239D/332E/330I、239D/332E/268E、239D/332E/268D、239D/332E/327D、239D/332E/284E、239D/268E/330Y、239D/332E/268E/330Y、239D/332E/327A、239D/332E/268E/327A、239D/332E/330Y/327A、332E/330Y/268E/327A、239D/

332E/268E/330Y/327A、插入G>297-298/332E、插入A>297-298/332E、插入S>297-298/332E、插入D>297-298/332E、插入G>326-327/332E、插入A>326-327/332E、插入T>326-327/332E、插入D>326-327/332E、插入E>326-327/332E、插入G>235-236/332E、插入A>235-236/332E、插入S>235-236/332E、插入T>235-236/332E、插入N>235-236/332E、插入D>235-236/332E、插入V>235-236/332E、插入L>235-236/332E、插入G>235-236/332D、插入A>235-236/332D、插入S>235-236/332D、插入T>235-236/332D、插入N>235-236/332D、插入D>235-236/332D、插入V>235-236/332D和插入L>235-236/332D(根据EU索引编号),其考虑使用。突变体L234A/L235A例如在2003年6月12日公开且其全部内容通过引用合并于此的美国专利申请公开No.2003/0108548中描述。在实施方案中,所描述的修饰单独地或组合地包括(根据EU索引编号)。

### [0323] C. 替代支架

[0324] 免疫球蛋白的模块化结构可用于产生替代支架。例如,替代支架可以是替代Fc形式。在一些实施方案中,可以使用替代支架以产生异二聚体构建体。

[0325] 在本公开的一些实施方式中,可溶性干扰素受体包括替代Fc结构域。在一些实施方案中,替代Fc结构域是本领域已知的任何合适的替代Fc形式。例如,Fc结构域可包含在Spiess等Molecular Immunology,2015,Oct;67(2Pt A)95-106中讨论的任何替代Fc形式,其全部内容通过引用合并于此。例如,替代Fc形式可以选自以下形式中的任何一种:(i) 双特异性IgG(BsIgG),(ii) 附接的IgG,(iii) 双特异性片段,(iv) 双特异性融合蛋白,(v) 双特异性缀合物,(vi) 和IgG4 Fab臂交换以及(vii) 替代支架。

[0326] 在一些实施方案中,本公开的异二聚体可以通过利用替代Fc形式形成。在一些实施方案中,可以对Fc结构域进行工程化以促进异二聚化。在一些实施方案中,异二聚体通过本文公开的可溶性干扰素受体的Fc结构域的CH3结构域中的突变形成。

#### [0327] (i) 双特异性IgG(BsIgG)

[0328] 双特异性IgG是可用于促进两个Fc结构域的异二聚化并克服同型二聚化的替代Fc形式。在一些实施方案中,可以将Fc的CH3结构域突变以促进异二聚化。

[0329] 在一些实施方案中,“杵-臼”可用于促进Fc结构域的异二聚化。CH3结构域中的突变组合可用于形成异二聚体。在一些实施方案中,“杵”通过将CH3结构域之间的界面处的小氨基酸侧链替换为较大的氨基酸侧链而产生,且“臼”通过将CH3结构域之间的界面处的较大氨基酸侧链替换为较小氨基酸侧链而产生。在一些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体包括包含具有杵突变T366W的第一CH3结构域的第一干扰素受体Fc构建体和包含具有臼突变T366S、L368A和Y407V的第二CH3结构域的第二干扰素受体Fc构建体(Ridgeway等,(1996)Prot.Eng.9,617-621和Atwell等,(1997)J.Mol.Biol.270,26-35,两者均通过引用并入本文)。在一些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体包括包含具有杵突变T366Y的第一CH3结构域的第一干扰素受体Fc构建体和包含具有臼突变Y407V的第二CH3结构域的第二干扰素受体Fc构建体(Ridgeway等,(1996)Prot.Eng.9,617-621)。“臼”突变提供与“杵”突变的高效配对以促进Fc结构域的异二聚化。

[0330] 在某些实施方案中,“双特异性抗体(duobody)”也可用于促进Fc结构域的异二聚化(Labrijn等,(2013)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.110,5145-5150,其全部内容通过引用并入本文)。例如,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以包括F405L突变,而第二干扰素

受体Fc构建体的Fc结构域可以包括K409R突变。

[0331] 在其他实施方案中,可以将“azymetric突变”引入干扰素受体Fc构建体中以促进异二聚体的形成(Von Kreudenstein等,(2013)mAbs 5,646-654,其全部内容通过引用并入本文;以及US 2012/0149876 A1、US 2017/0158779、US 9574010和US 9562109,其各自通过引用在此全文并入)。在一些实施方案中,azymetric突变包括在第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域中的T350V、L351Y、F405A和Y407V,以及在第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域中的T350V、T366L、K392L和T394W。

[0332] 在一些实施方案中,通过合理设计静电转向突变(electrostatic steering mutation)确定的“电荷对”突变也可以引入干扰素受体Fc构建体中以促进异二聚化(Gunasekaran等,(2010) J. Biol. Chem. 285, 19637-19646和Strop等,(2012) J. Mol. Biol. 420, 204-219,两者均通过引用并入本文)。“电荷对”突变在Fc二聚体界面上产生改变的电荷极性,使得静电匹配的Fc链的共表达支持有利的吸引相互作用,从而促进Fc异二聚体的形成。不利的排斥电荷相互作用抑制同型二聚体的形成(Gunasekaran等,(2010))。例如,在一些实施方案中,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以包括K409D和K392D,而第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以包括D399K和E356K。在其他实施方案中,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以包括D221E、P228E、L368E,并且第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以包括D221R、P228R和K409R。

[0333] 至少两个干扰素受体Fc构建体的Fc结构域的异二聚化也可以通过引入“HA-TF”突变来促进(Moore等,(2011)mAbs 3, 546-557,其全部内容通过引用合并在此)。例如,在一些实施方案中,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域包括S364H和F405A,而第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域包括Y349T和T394F。

[0334] 异二聚可溶性干扰素受体的形成也可以通过利用不同类别的免疫球蛋白之间的结构相似性和序列趋异性来促进。例如,SEED平台利用IgG和IgA的CH3结构域的序列趋异性但结构相似性(Davis等,(2010) Protein Eng. Des. Sel. 23, 195-202,其全部内容通过引用并入本文中)。在一些实施方案中,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域包括IgG/A嵌合体,和第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域包括IgA/G嵌合体。

[0335] 在其他实施方案中,IgG3与蛋白A结合的无能可以用于Fc结构域的差异标记,以使得能够有效纯化异二聚体(Davis等,2013,美国专利号8,586,713,其全部内容通过引用并入本文)。例如,在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体的Fc结构域包括H354R突变。

[0336] 在一些实施方案中,可以将CH3结构域突变引入IgG1、IgG2和IgG4恒定区中以促进异二聚化。在一些实施方案中,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可包括407A置换,而第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可包括366V或366M置换和409V置换。在一些实施方案中,第一干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可以包括407A置换以及选自以下置换组的一个或多个置换:356G、357D、360D、364Q、364R和399M。在一些实施方案中,第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可包括366V或366M置换和409V置换以及选自以下置换组的一个或多个置换:345R、347R、349S、366V、370Y和399M。在一些实施方案中,第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可包括366V和409V置换以及选自以下置换组的一个或多个置换:345R、347R、349S、366V、370Y和399M。在一些实施方案中,第二干扰素受体Fc构建体的Fc结构域可包括366M和409V置换以及选自以下置换组的一个或多个置换:345R、347R、349S、366V、370Y和399M(参

见US2018/0009908和Lewis等,nature Biotechnology (2014) 32 (2) ,191-198,两者均通过引用整体并入本文)。

[0337] (ii) 附接IgG

[0338] 在一些实施方案中,可以通过将Fc结构域的氨基和/或羧基末端附接一个或多个结合结构域对Fc结构域工程化以包括两个不同的结合结构域。在一些实施方案中,该一个或多个结合结构域可通过肽接头附接至Fc结构域。

[0339] 在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR (例如,IFNAR1或IFNAR2) 或其变体或片段。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR1或IFNAR2的细胞外结构域。

[0340] (iii) 双特异性片段

[0341] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体可以缺少部分或全部Fc结构域。在一些实施方案中,缺乏部分或全部Fc结构域的可溶性干扰素受体的结合结构域和部分Fc结构域可以通过肽接头连接。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体可以使用多肽接头产生以连接可溶性干扰素受体的每个结构域(例如,结合结构域、Fc结构域)且由此生成单一多肽链。

[0342] 在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR (例如,IFNAR1或IFNAR2) 或其变体或片段。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR1或IFNAR2的细胞外结构域。

[0343] (iv) 双特异性融合蛋白

[0344] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的结合结构域与其他蛋白质连接以增加额外的功能性或特异性。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR (例如,IFNAR1或IFNAR2) 或其变体或片段。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR1或IFNAR2的细胞外结构域。

[0345] (v) 双特异性缀合物

[0346] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的结合结构域彼此化学缀合和/或与Fc结构域缀合。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR (例如,IFNAR1或IFNAR2) 或其变体或片段。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR1或IFNAR2的细胞外结构域。

[0347] (vi) IgG4 Fab臂交换

[0348] 在一些实施方案中,Fab臂交换可用于促进Fc结构域的异二聚化。Fab臂交换是IgG4抗体的翻译后修饰,其除IgG4的铰链区外还包括IgG4的第三恒定域且需要还原性环境以被激活(van der Neut Kolfshoten等(2007)Science 317,1554-1557,其全部内容通过引用并入本文)。IgG4抗体通过将重链和连接的轻链与另一分子的重链对交换来交换Fab臂,这产生双特异性抗体(van der Neut Kolfshoten等(2007))。在一些实施方案中,可以通过将IgG1 Fc中的CH3结构域替换为IgG4 Fc中的CH3结构域以及将IgG1核心铰链序列替换为IgG4序列(即通过用Ser替代Pro228(P228S))来促进本公开的可溶性干扰素受体的异二聚化。

[0349] (vii) 另外的替代支架

[0350] 在一些实施方案中,工程化蛋白质支架(例如,Affibody、DARPin、Adnectins)可用于生成具有至少两个IFNAR结合结构域分子。在一些实施方案中,结合结构域是IFNAR1或IFNAR2的细胞外结构域。

[0351] PK部分

[0352] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体与PK部分可操作地偶联,该PK部分用作支架以及增加可溶性干扰素受体的血清半衰期的手段。

[0353] 合适的PK部分是本领域众所周知的,且包括但不限于白蛋白、转铁蛋白、Fc及它们的变体,以及聚乙二醇(PEG)及其衍生物。合适的PK部分包括但不限于HSA或其变体或片段,例如在US 5,876,969、WO 2011/124718和WO 2011/0514789中公开的那些;Fc和Fc变体,例如在WO2011/053982、WO 02/060955、WO 02/096948、W005/047327、W005/018572和US 2007/0111281中公开的那些;转铁蛋白或其变体或片段,如US 7,176,278和US 8,158,579中所公开的;及PEG或衍生物,例如Zalipsky等(“Use of Functionalized Poly(Ethylene Glycols) for Modification of Polypeptides” in Polyethylene Glycol Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications, J.M.Harris, Plenus Press, New York (1992))、Zalipsky等(Advanced Drug Reviews 1995:16:157-182), 和美国专利No.4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192、4,179,337和5,932,462中公开的那些(上述的内容通过引用并入本文)。使用常规方法将PK部分引入(例如,克隆、缀合)本发明的可溶性干扰素受体中是在技术人员的能力范围内。

[0354] 在一些实施方案中,PK部分是HSA,其是天然非糖基化的。

[0355] 在一些实施方案中,PK部分是野生型Fc(SEQ ID NO:26)。

[0356] 在某些实施方案中,Fc结构域通过例如氨基酸突变(例如,添加、删除或置换)被改变或修饰。如本文所用,术语“Fc结构域变体”是指与Fc结构域所来源的野生型Fc相比具有至少一个氨基酸修饰如氨基酸置换的Fc结构域。例如,在Fc结构域源自人IgG1抗体的情况中,与人IgG1 Fc区的相应位置处的野生型氨基酸相比,变体包含至少一个氨基酸突变(例如,置换)。

[0357] 在一些实施方案中,PK部分是本文所述的任何Fc变体。

[0358] 在一些实施方案中,PK部分是野生型HST。在其他实施方案中,PK部分是具有N413和/或N611和/或S12的突变的HST(S12是潜在的O-连接的糖基化位点),从而产生具有改变的糖基化的HST(即,HST N413S、HST N611S、HST N413S/N611S和HST S12A/N413S/N611S)。

[0359] 示例性可溶性干扰素受体

[0360] 本公开的可溶性干扰素受体可以配置为并入各种干扰素受体Fc构建体。同样,本发明的干扰素受体Fc构建体可以配置为并入各种结构域。

[0361] 例如,在一个实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括(SEQ ID NO:11)中所示的IFNAR1结构域。在另一个实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括(SEQ ID NO:12)中所示的IFNAR2结构域。在另一个实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括接头结构域。在另一个实施方案中,IFNAR1结构域在具有接头结构域(例如,多肽接头)的情况下可操作地偶联至突变Fc结构域。在一些实施方案中,IFNAR2结构域在具有接头结构域(例如,多肽接头)的情况下可操作地偶联至突变Fc结构域。在一些实施方案中,接头结构域是多肽接头(例如,Gly/ser接头,例如,(G<sub>4</sub>S)<sub>n</sub>,其中n是1-10、2-5、1、2、3、4或5)。在一些实施方案中,多肽接头的长度为约1-50、约5-40、约10-30或约15-20个氨基酸。在一些方面,多肽接头的长度为约20个或更少的氨基酸、约15个或更少的氨基酸、约10个或更少的氨基酸或约5个或更少的氨基酸。在一些方面,多肽接头是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸的长度。在另一个实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括SEQ ID NO:15中所示的(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域。在另一个实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括如SEQ ID NO:38中所示的(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域。在另一个实施方案

中,干扰素受体Fc构建体不包括接头结构域。

[0362] 在另一个实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括SEQ ID NO:13中所示的前导序列。

[0363] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括包含如(SEQ ID NO:10)中所示的突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体可包括包含如(SEQ ID NO:9)中所示的突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc受体构建体可包括包含如SEQ ID NO:106所示的突变T366Y,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc受体构建体可包括包含如SEQ ID NO:107所示的突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc受体构建体可包括包含如SEQ ID NO:108所示的突变T366W,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc构建体可包括包含如SEQ ID NO:109所示的突变T366S、L368A和Y407V,并且任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域。

[0364] 在一些实施方案中,干扰素Fc受体构建体包含突变IgG4 Fc结构域,其包含根据EU编号的突变S228P、F296Y、E356K、R409K、H435R和L445P。在一些实施方案中,异二聚体包含突变IgG4 Fc结构域,其包含根据EU编号的突变T366S、L368A和Y407V。在一些实施方案中,干扰素Fc构建体包含IgG4 Fc结构域,其包含如SEQ ID NO:113所示的突变S228P、F234A、L235A、L445P(EU)和K478del(Kabat)。在一些实施方案中,干扰素Fc构建体包含具有如SEQ ID NO:116所示的突变F296Y、E356K、R409K和H435R(EU)的IgG4Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc构建体包含具有如SEQ ID NO:117所示的突变F296Y、R409K和K439E(EU)的IgG4 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc构建体包含具有如SEQ ID NO:118所示的突变S228P、F296Y、E356K、R409K、H435R、L445P、G446del(EU)和K478del(Kabat)的IgG4 Fc结构域。在一些实施方案中,干扰素Fc构建体包含具有如SEQ ID NO:119所示的突变S228P、F296Y、R409K、K439E、L445P、G446del(EU)和K478del(Kabat)的IgG4 Fc结构域。

[0365] 本领域技术人员将理解,这些单个结构域可以以任何顺序彼此可操作地偶联以形成具有酶活性的干扰素受体Fc构建体。例如,如在下面的具体实例中详述的,IFNAR1细胞外结构域可以经由(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地与Fc结构域偶联。在另一个实例中,IFNAR2细胞外结构域可以通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联至Fc结构域。在另一个实例中,IFNAR1细胞外结构域可以通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地与Fc结构域偶联。在另一个实例中,IFNAR2细胞外结构域可以通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地与Fc结构域偶联。在另一个实例中,IFNAR1细胞外结构域可以可操作地与Fc结构域偶联。在另一个实例中,IFNAR2细胞外结构域可以可操作地与Fc结构域偶联。各种其他构型是可能的,具有本文中在图1和序列表格中公开的非限制性示例性构型。

[0366] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域,具有或没有前导序列。

[0367] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、

T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0368] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域,所述IgG1 Fc结构域包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W,有或没有前导序列。

[0369] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0370] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0371] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下可操作地偶联至IgG1 Fc结构域的IFNAR2细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W,有或没有前导序列。

[0372] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0373] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0374] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下可操作地偶联至包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域的IFNAR1细胞外结构域,有或没有前导序列。

[0375] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0376] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0377] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V,有或没有前导序列。

[0378] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366Y,以及任选地一个或多个选自C220S、P238S和P331S的突变的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0379] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366Y,以及任选地一个或多个选自C220S、P238S和P331S的突变的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0380] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在不具有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变T366Y,以

及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0381] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366Y,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0382] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366Y,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,有或没有前导序列。

[0383] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在不具有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变T366Y,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,有或没有前导序列。

[0384] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0385] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0386] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在不具有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0387] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0388] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0389] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在不具有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变Y407T,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0390] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366W,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0391] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366W,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0392] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在不具有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变T366W,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0393] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366W,以及任选地选自C220S、

P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0394] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366W,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0395] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在不具有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变T366W以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0396] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,该IFNAR1细胞外结构域通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0397] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1细胞外结构域,该IFNAR1细胞外结构域通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0398] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变T366S、L368A和Y407V,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0399] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或没有前导序列。

[0400] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2细胞外结构域,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变T366S、L368A和Y407V,以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变的IgG1 Fc结构域,具有或没有前导序列。

[0401] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域,该IgG1 Fc结构域包含突变T366S、L368A和Y407V以及任选地选自C220S、P238S和P331S的一个或多个突变,具有或不具有前导序列。

[0402] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域,具有或没有前导序列。

[0403] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0404] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下可操作地偶联至IgG4 Fc结构域的IFNAR1,该IgG4 Fc结构域包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R,具有或不具有前导序列。

[0405] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域,具有或没有前导序列。

[0406] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0407] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2,该IgG4 Fc结构域包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R,具有或不具有前导序列。

[0408] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0409] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR1,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0410] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1,该IgG4 Fc结构域包含突变F296Y、R409K和K439E,具有或没有前导序列。

[0411] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0412] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含IFNAR2,其通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域可操作地偶联于包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域,具有或不具有前导序列。

[0413] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含在没有接头结构域的情况下与IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2,该IgG4 Fc结构域包含突变F296Y、R409K和K439E,具有或不具有前导序列。

[0414] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列的核酸。

[0415] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列的核酸。

[0416] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列的核酸。

[0417] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列的核酸。

[0418] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列的核酸。

[0419] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的核酸。

[0420] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列的核酸。

[0421] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有或不具有前导序列的SEQ ID

NO:58所示的氨基酸序列,以及编码如SEQ ID NO:58所示的氨基酸序列的核酸。

[0422] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体二聚化以形成可溶性干扰素受体,例如异二聚可溶性干扰素受体。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0423] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有经由接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括异二聚体,其包含含有经由接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0424] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或没有前导序列),以及含有在没有接头结构域的情况下与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或没有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、T366L、K392L和T394W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有在没有接头结构域的情况下与包含突变C220S、P238S、P331S和T350V、L351Y、F405A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或没有前导序列)。

[0425] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变T366Y的IgG1Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞

外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变Y407T的IgG1 Fc结构域的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变Y407T的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变T366Y的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不带有前导序列)。

[0426] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变T366Y的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变Y407T的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体Fc构建体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变Y407T的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变T366Y的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0427] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变T366Y的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有在没有接头结构域的情况下与包含突变Y407T的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体Fc构建体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变Y407T的Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),和含有在没有接头结构域的情况下与包含突变T366Y的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0428] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变T366W的IgG1Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变T366S、L368A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变T366S、L368A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变T366W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或没有前导序列)。

[0429] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变T366W的IgG1Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如

(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变T366S、L368A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变T366S、L368A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变T366W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0430] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变T366W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有在没有接头结构域的情况下与包含突变T366S、L368A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变T366S、L368A和Y407V的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有在没有接头结构域的情况下与包含突变T366W的IgG1 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2细胞外结构域的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0431] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),和含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2的干扰素受体Fc构建体(具有或没有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头结构域与包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0432] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包括异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),和含有经由接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体Fc构建体包含异二聚体,其包含含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),以及含有通过接头结构域如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头结构域与包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0433] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),和含有在没有接头结构域的情况

下与包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。例如,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体Fc构建体包含异二聚体,其包含含有在没有接头结构域的情况下与包含突变F296Y、R409K和K439E的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR1的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列),和含有在没有接头结构域的情况下与包含突变F296Y、E356K、R409K和H435R的IgG4 Fc结构域可操作地偶联的IFNAR2的干扰素受体Fc构建体(具有或不具有前导序列)。

[0434] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的多肽。

[0435] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的多肽。

[0436] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:54所示氨基酸序列的多肽。

[0437] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:56所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:58所示氨基酸序列的多肽。

[0438] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:40所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:43所示氨基酸序列的多肽。

[0439] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:41所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:42所示氨基酸序列的多肽。

[0440] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:53所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:55所示氨基酸序列的多肽。

[0441] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体是异二聚体,其包含含有SEQ ID NO:57所示氨基酸序列的多肽和含有SEQ ID NO:59所示氨基酸序列的多肽。

[0442] 在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:1的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同性的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:52的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:54的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:56的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%

相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:58的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:40的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含具有与SEQ ID NO:42的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:53的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:55的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:57的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体包含与SEQ ID NO:59的氨基酸序列至少70%相同,例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或至少99.5%相同的氨基酸序列的多肽。在一些实施方案中,多肽包含选自SEQ ID NO:1-4、52、54、56、58、40、43、41、42、43、55、57或59中任一氨基酸序列。

[0443] 在一些实施方案中,上述干扰素受体Fc构建体具有前导序列。在一些实施方案中,上述干扰素受体Fc构建体不具有前导序列。

[0444] 本领域普通技术人员将理解,前导序列和接头序列是任选的,并且不限于以上实施方案中描述的那些。例如,可以将IFNAR结构域(例如,IFNAR1、IFNAR2)直接融合至Fc结构域或其变体或片段的N-和/或C-末端;前导结构域可以是本领域已知可用于其预期目的的那些前导结构域中的任何一种,例如以增加蛋白质表达和/或分泌(例如,MDWTWRILFLVAAATGTHA;SEQ ID NO:13);接头可以是本领域已知的任何接头,例如,(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>、NLG(VDGASSPVNVSSPSVQDI;SEQ ID NO:18)、LE、凝血酶敏感的二硫环肽接头、LEA(EAAAK)<sub>4</sub>ALEA(EAAAK)<sub>4</sub>(SEQ ID NO:19)或如本文所述的体内可裂解的二硫化物接头。还应理解,使用常规的克隆和重组方法对干扰素受体Fc构建体的氨基酸序列进行相应的改变在技术人员的能力之内。

[0445] 制备可溶性干扰素受体的方法

[0446] 可使用重组DNA技术在转化或转染的宿主细胞中大量制备本公开的干扰素受体Fc构建体。为此,制备了编码该肽的重组DNA分子。制备此类DNA分子的方法是本领域众所周知的。例如,可以使用合适的限制酶从DNA中切割编码干扰素受体Fc构建体的序列。或者,可以

使用化学合成技术,例如氨基磷酸酯方法合成DNA分子。而且,可以使用这些技术的组合。

[0447] 本发明还包括能够在合适的宿主中表达干扰素受体Fc构建体的载体。载体包含与合适的表达控制序列可操作地偶联的编码干扰素受体Fc构建体的DNA分子。在将DNA分子插入载体中之前或之后,实现这种有效连接的方法是众所周知的。表达控制序列包括启动子、激活子、增强子、操纵子、核糖体核酸酶结构域、起始信号、终止信号、帽信号、聚腺苷酸化信号和其他涉及转录或翻译的控制的信号。

[0448] 所得到的其上具有该DNA分子的载体用于转化或转染合适的宿主。在一些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体可以通过将包含编码干扰素受体Fc构建体的DNA的两个或更多个表达载体共转染或共转化到合适的宿主中来制备。可以使用本领域众所周知的方法进行这种转化或转染。

[0449] 大量可用的和众所周知的宿主细胞中的任何一种可以用于实施本发明。特定宿主的选择取决于本领域公认的许多因素。这些包括例如与所选表达载体的相容性、由DNA分子编码的干扰素受体Fc构建体的毒性、转化或转染的速率、干扰素受体Fc构建体的回收便利性、表达特性、生物安全性和成本。在理解并非所有宿主对于特定DNA序列的表达可能同样有效的前提下,必须在这些因素之间取得平衡。在这些通用准则内,有用的微生物宿主包括细菌(例如大肠杆菌)、酵母(例如酿酒酵母)和其他真菌、昆虫、植物、培养中的哺乳动物(包括人类)细胞或本领域已知的其他宿主。在一些实施方案中,干扰素受体Fc构建体在CHO细胞中产生。

[0450] 接下来,培养并纯化转化或转染的宿主。可以在常规发酵或培养条件下培养宿主细胞使得表达所需化合物。这样的发酵和培养条件是本领域众所周知的。最后,通过本领域熟知的方法从培养物中纯化干扰素受体Fc构建体。

[0451] 化合物也可以通过合成方法制备。例如,可以使用固相合成技术。合适的技术在本领域中是众所周知的,且包括在Merrifield(1973),*Chem. Polypeptides*, pp. 335-61 (Katsoyannis和Panayotis eds.); Merrifield(1963), *J. Am. Chem. Soc.* 85:2149; Davis等, *Biochem Intl* 1985; 10:394-414; Stewart和Young(1969), *Solid Phase Peptide Synthesis*; 美国专利No. 3,941,763; Finn等(1976), *The Proteins* (3rd ed.) 2:105-253; 和 Erickson等(1976), *The Proteins* (3rd ed.) 2:257-527中所述的那些技术。在一些实施方案中,可以通过众所周知的有机化学技术合成含有衍生的肽或含有非肽基团的化合物。

[0452] 分子表达/合成的其他方法是本领域普通技术人员通常已知的。

[0453] 具有改变的糖基化的可溶性干扰素受体

[0454] 糖基化(例如,0-连接或N-连接糖基化)可以例如通过甘露糖和去唾液酸糖蛋白受体以及其他凝集素样受体最小化其从循环中的去除来影响本公开的可溶性干扰素受体的血清半衰期。因此,在一些实施方案中,本公开的可溶性干扰素受体以非糖基化、去糖基化或低糖基化的形式制备。优选地,N-连接的糖基化被改变并且可溶性干扰素受体非糖基化。

[0455] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体中所有符合Asn-X-Ser/Thr(X可以是Pro以外的任何其他天然存在的氨基酸)共有序列的天冬酰胺残基被突变为不用作N-连接糖基化的受体的残基(例如丝氨酸、谷氨酰胺),从而在使蛋白质糖基化的细胞中合成时消除可溶性干扰素受体的糖基化。

[0456] 在一些实施方案中,缺乏N-连接的糖基化位点的可溶性干扰素受体在哺乳动物细

胞中产生。在一个实施方案中,哺乳动物细胞是CHO细胞。因此,在具体的实施方案中,在CHO细胞中产生无糖基化的可溶性干扰素受体。

[0457] 在其他实施方案中,N-糖基化的减少或缺乏通过例如在宿主(例如,诸如大肠杆菌的细菌)、经工程化以缺乏一种或多种对糖基化重要的酶的哺乳动物细胞或用防止糖基化的药剂如衣霉素(Dol-PP-GlcNAc形成的抑制剂)处理的哺乳动物细胞中产生可溶性干扰素受体来实现。

[0458] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体在经工程化以产生具有复杂N-聚糖而不是高甘露糖型糖的糖蛋白的低等真核生物中产生(参见,例如,US2007/0105127)。

[0459] 在一些实施方案中,糖基化的可溶性干扰素受体(例如,在哺乳动物细胞如CHO细胞中产生的那些)进行化学或酶处理以去除一个或多个糖残基(例如,一个或多个甘露糖、岩藻糖和/或N-乙酰基葡萄糖胺残基)或者修饰或掩蔽一个或多个糖残基。这样的修饰或掩蔽可减少可溶性干扰素受体与甘露糖受体,和/或去唾液酸糖蛋白受体,和/或其他凝集素样受体的结合。化学去糖基化可以通过,如在例如,Sojar等,JBC 1989;264:2552-9和Sojar等,Methods Enzymol 1987;138:341-50中所公开的,用三氟甲烷磺酸(TFMS)处理可溶性干扰素受体,或者通过如Sojar等(1987,同上)所公开的,用氟化氢处理来实现。如Thotakura等(Methods Enzymol 1987;138:350-9)中所公开的,可以通过用蛋白N-糖苷酶(PNGase) A或F处理可溶性干扰素受体从可溶性干扰素受体酶促去除N-连接的碳水化合物。其他适用的本领域公认的可商购的去糖基化酶包括:内- $\alpha$ -N-乙酰基半乳糖胺酶、内切糖苷酶F1、内切糖苷酶F2、内切糖苷酶F3和内切糖苷酶H。在一些实施方案中,这些酶中的一种或多种可以用于将本公开的可溶性干扰素受体去糖基化。例如,US 8,198,063中公开了用于去糖基化的替代方法。

[0460] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体被部分去糖基化。可以通过用内切糖苷酶(例如,内切糖苷酶H)处理可溶性干扰素受体来实现部分去糖基化,该内切糖苷酶切割N-连接的高甘露糖碳水化合物,但不切割复杂类型的碳水化合物,从而留下与天冬酰胺连接的单一GlcNAc残基。用内切糖苷酶H处理的可溶性干扰素受体将缺乏高甘露糖碳水化合物,从而导致减少与肝甘露糖受体的相互作用。尽管该受体识别末端GlcNAc,但与蛋白质表面上的单一GlcNAc的生产性相互作用的概率却不如完整的高甘露糖结构高。

[0461] 在其他实施方案中,例如通过氧化、还原、脱水、取代、酯化、烷基化、唾液酸化、碳-碳键裂解等来修饰可溶性干扰素受体的糖基化以减少可溶性干扰素从血液的清除。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体用高碘酸盐和硼氢化钠处理以修饰碳水化合物结构。高碘酸盐处理使邻位二醇氧化,从而裂解碳-碳键并用醛基取代羟基;硼氢化物将醛还原为羟基。许多糖残基包括邻位二醇,且因此被这一处理裂解。用高碘酸盐和硼氢化钠延长血清半衰期通过用这些试剂对溶酶体酶 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶进行顺序处理来例示说明(参见,例如,Houba等(1996)Bioconjug Chem 1996;7:606-11;Stahl等PNAS 1976;73:4045-9;Achord等Pediat.Res 1977;11:816-22;Achord等Cell 1978;15:269-78)。Hickman等,BBRC 1974;57:55-61中公开了用高碘酸盐和硼氢化钠处理的方法。Thorpe等Eur J Biochem 1985;147:197-206中公开了用高碘酸盐和氰基硼氢化物处理的方法,其增加了蓖麻毒蛋白的血清半衰期和组织分布。

[0462] 在一个实施方案中,可溶性干扰素受体的碳水化合物结构可通过添加一个或多个

干扰甘露糖或去唾液酸糖蛋白受体或其他凝集素样受体识别该结构的附加部分(例如,碳水化合物基团、磷酸酯基团、烷基基团等)来掩蔽。

[0463] 在一些实施方案中,一个或多个潜在的糖基化位点通过编码可溶性干扰素受体的核酸的突变被去除,从而减少在使蛋白质糖基化的细胞,例如,哺乳动物细胞如CHO细胞中合成时可溶性干扰素受体的糖基化(低糖基化)。在一些实施方案中,如果例如低糖基化的可溶性干扰素受体表现出增加的活性或造成血清半衰期增加,可能需要通过使其中潜在的N-连接糖基化位点突变来选择性地使该可溶性干扰素受体低糖基化。在其他实施方案中,如果例如低糖基化改善了可溶性干扰素受体的血清半衰期,则可能希望对可溶性干扰素受体的部分进行这种修饰,以使得某些结构域缺乏N-糖基化。或者,可以修饰糖基化受体附近的其他氨基酸,从而破坏糖基化的酶的识别基序而不必改变通常被糖基化的氨基酸。

[0464] 在一些实施方案中,可以通过引入糖基化位点来改变可溶性干扰素受体的糖基化。例如,可以修饰可溶性干扰素受体的氨基酸序列以引入Asn-X-Ser/Thr(X是脯氨酸以外的任何氨基酸)的用于N-连接糖基化的共有位点。可以在可溶性干扰素受体的整个氨基酸序列中的任何位置添加另外的N-连接糖基化位点。优选地,糖基化位点在基本上不降低可溶性干扰素受体活性的氨基酸序列中的位置处引入。

[0465] 据报道添加O-连接的糖基化位点改变蛋白质的血清半衰期,例如生长激素、促卵泡激素、IGFBP-6、因子IX以及许多其他蛋白质(例如,如Okada等,Endocr Rev 2011;32:2-342;Weenen等,J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5204-12;Marinero等,European Journal of Endocrinology 2000;142:512-6;US 2011/0154516中公开的)。因此,在一些实施方案中,可溶性干扰素受体的O-连接糖基化(在丝氨酸/苏氨酸残基上)被改变。改变O-连接糖基化的方法是本领域常规的,并且可以例如通过 $\beta$ -消除(参见,例如,Huang等,Rapid Communications in Mass Spectrometry 2002;16:1199-204;Conrad,Curr Protoc Mol Biol 2001;Chapter 17:Unit17.15A;Fukuda,Curr Protoc Mol Biol 2001;Chapter 17;Unit 17.15B;Zachara等,Curr Protoc Mol Biol2011;Unit 17.6);通过使用市售试剂盒(例如,GlycoProfile™ Beta-Elimination Kit,Sigma);或通过对可溶性干扰素受体进行一系列糖苷外切酶的处理,例如但不限于 $\beta$ 1-4半乳糖苷酶和 $\beta$ -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶,直到只剩下Gal $\beta$ 1-3GalNAc和/或GlcNAc $\beta$ 1-3GalNAc,然后用例如内- $\alpha$ -N-乙酰氨基半乳糖苷酶(即O-糖苷酶)处理来实现。这样的酶可从例如New England Biolabs商购获得。在再其他的实施方案中,改变可溶性干扰素受体以在可溶性干扰素受体中引入O-连接糖基化,如在例如,Okada等(同上)、Weenen等(同上)、US2008/0274958和US2011/0171218中所公开的。在一些实施方案中,一个或多个O-连接的糖基化共有位点引入到可溶性干扰素受体中,例如CXXGGT/S-C(SEQ ID NO:29)(van den Steen等,Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology,Michael Cox,ed.,1998;33:151-208)、NST-E/D-A(SEQ ID NO:30)、NITQS(SEQ ID NO:31)、QSTQS(SEQ ID NO:32)、D/E-FT-R/K-V(SEQ ID NO:33)、C-E/D-SN(SEQ ID NO:34)和GGSC-K/R(SEQ ID NO:35)。可以在可溶性干扰素受体的整个氨基酸序列中的任何位置添加另外的O-连接糖基化位点。优选地,糖基化位点在基本上不降低可溶性干扰素受体活性的氨基酸序列中的位置处引入。或者,通过例如在WO 87/05330和Aplin等,CRC Crit Rev Biochem 1981;259-306中所述,通过化学修饰可溶性干扰素受体中的氨基酸来引入O-连接的糖部分。

[0466] 在一些实施方案中,N-连接的和O-连接的糖基化位点两者引入到可溶性干扰素受体中,优选在基本上不降低可溶性干扰素受体活性的氨基酸序列的位置中。

[0467] 在可溶性干扰素受体中引入、减少或消除糖基化(例如,N-连接或O-连接的糖基化)并使用本领域的常规方法确定糖基化状态的这种改变是否增加或降低可溶性干扰素受体的活性或血清半衰期在技术人员的能力范围内。

[0468] 在一些实施方案中,可溶性干扰素受体可包含改变的糖型(例如,低岩藻糖基化或无岩藻糖的聚糖)。

[0469] 在一些实施方案中,糖基化改变的可溶性干扰素受体的血清半衰期相对于相应的糖基化可溶性干扰素受体(例如,其中潜在的N-连接的糖基化位点不突变的可溶性干扰素受体)增加至少约1.5倍,例如至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少约20倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约200倍、至少约300倍、至少约400倍、至少约500倍、至少约600倍、至少约700倍、至少约800倍、至少约900倍、至少约1000倍或者1000倍或更大。本领域公认的常规方法可用于确定糖基化状态改变的可溶性干扰素受体的血清半衰期。

[0470] 在一些实施方案中,糖基化改变的可溶性干扰素受体(例如,无糖基化、去糖基化或低糖基化的可溶性干扰素受体)保留相应的糖基化可溶性干扰素受体(例如,其中潜在的N-连接糖基化位点没有突变的可溶性干扰素受体)的活性的至少50%,例如至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或100%。

[0471] 在一些实施方案中,改变可溶性干扰素受体的糖基化状态可以通过直接增加活性或增加生物利用度(例如,血清半衰期)来增加其活性。因此,在一些实施方案中,糖基化改变的可溶性干扰素受体的活性相对于相应的糖基化可溶性干扰素受体(例如,其中潜在的N-连接糖基化位点没有突变的可溶性干扰素受体)增加了至少1.3倍,例如至少1.5倍、至少2倍、至少2.5倍、至少3倍、至少3.5倍、至少4倍、至少4.5倍、至少5倍、至少5.5倍、至少6倍、至少6.5倍、至少7倍、至少7.5倍、至少8倍、至少8.5倍、至少9倍、至少9.5倍或者10倍或更大。

[0472] 技术人员可以使用本领域公认的方法容易地确定可溶性干扰素受体的糖基化状态。在优选的实施方案中,使用质谱法确定糖基化状态。在其他实施方案中,可以评估与伴刀豆球蛋白A(Con A)的相互作用以确定可溶性干扰素受体是否低糖基化。与相应的糖基化可溶性干扰素受体相比,低糖基化的可溶性干扰素受体预期表现出与Con A-琼脂糖的结合减少。SDS-PAGE分析也可用于比较低糖基化的蛋白质和相应糖基化蛋白质的迁移率。与糖基化蛋白相比,低糖基化的蛋白质预期在SDS-PAGE中具有更大的迁移率。例如,Roth等, *International Journal of Carbohydrate Chemistry* 2012;1-10中公开了用于分析蛋白质糖基化状态的其他合适的本领域公认的方法。

[0473] 可以使用常规方法,例如通过在小鼠中引入可溶性干扰素受体(例如,静脉内),在预先确定的时间点获取血样,以及测定和比较样品中可溶性干扰素受体的水平和/或活性来测定具有不同糖基化状态的可溶性干扰素受体的药代动力学如血清半衰期。

[0474] 药物组合物

[0475] 在某些实施方案中,可溶性干扰素受体单独施用。在某些实施方案中,在施用至少一种其他治疗剂之前施用可溶性干扰素受体。在某些实施方案中,可溶性干扰素受体与至

少一种其他治疗剂的施用同时施用。在某些实施方案中,可溶性干扰素受体在施用至少一种其他治疗剂之后施用。在其他实施方案中,可溶性干扰素受体在施用至少一种其他治疗剂之前施用。如本领域技术人员将理解的,在一些实施方案中,将可溶性干扰素受体与其它药剂/化合物组合。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体和其他药剂是同时施用的。在一些实施方案中,可溶性干扰素受体和其他药剂不同时施用,而是可溶性干扰素受体在该药剂施用之前或之后施用。在一些实施方案中,受试者在预防、疾病发生和/或治疗期的同一时期内接受可溶性干扰素受体和其他药剂两者。

[0476] 本公开的药物组合物可以在联合疗法中施用,即与其他药剂组合。在某些实施方案中,联合疗法包括与至少一种其他药剂组合的可溶性干扰素受体。药剂包括但不限于体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区及其组合和缀合物。在某些实施方案中,药剂可以充当激动剂、拮抗剂、变构调节剂或毒素。

[0477] 在某些实施方案中,本公开提供了包含可溶性干扰素受体以及药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或助剂的药物组合物。

[0478] 在某些实施方案中,本发明提供了包含可溶性干扰素受体和治疗有效量的至少一种其他治疗剂,以及药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或助剂的药物组合物。

[0479] 在某些实施方案中,可接受的制剂材料优选在所采用的剂量和浓度下对接受者无毒。在一些实施方案中,制剂材料用于s.c.和/或I.V.施用。在某些实施方案中,药物组合物可包含用于改变、维持或保持例如组合物的pH、重量克分子渗透浓度、粘度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解率或释放速率、吸附或渗透的制剂材料。在某些实施方案中,合适的制剂材料包括但不限于氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(例如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(例如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其他有机酸);增量剂(例如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(例如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 $\beta$ -环糊精或羟丙基- $\beta$ -环糊精);填充剂;单糖;二糖;和其他碳水化合物(例如葡萄糖、甘露糖或糊精);蛋白质(例如明胶);着色、调味和稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(例如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐抗衡离子(例如钠);防腐剂(例如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢);溶剂(例如甘油、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(例如甘露醇或山梨糖醇);悬浮剂;表面活性剂或湿润剂(如普鲁尼克、PEG、脱水山梨糖醇酯、聚山梨酯如聚山梨酯20、聚山梨酯80、triton、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、替洛沙泊);稳定性增强剂(如蔗糖或山梨糖醇);张力增强剂(例如碱金属卤化物,优选氯化钠或氯化钾、甘露醇、山梨糖醇);递送媒介;稀释剂;赋形剂和/或药物助剂(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995))。在一些实施方案中,制剂包含PBS; 20mM NaOAc, pH 5.2, 50mM NaCl; 和/或10mM NaOAc, pH 5.2, 9%蔗糖。

[0480] 在某些实施方案中,可溶性干扰素受体和/或治疗性分子与本领域已知的半衰期延长媒介连接。这样的媒介物包括但不限于聚乙二醇、糖原(例如,可溶性干扰素受体的糖基化)和葡聚糖。例如,这样的媒介在美国申请序列号09/428,082,现美国专利第6,660,843号和公开的申请W0 99/25044号中描述。

[0481] 在某些实施方案中,最佳药物组合物由本领域技术人员根据例如预期的施用途径、递送形式和所需剂量来确定。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,同上。在某些实施方案中,此类组合物可影响本发明抗体的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除率。

[0482] 在某些实施方案中,药物组合物中的主要媒介物或载体性质上可以是水性的或非水性的。例如,在某些实施方案中,合适的媒介物或载体可以是注射用水、生理盐水溶液或人工脑脊液,其可能补充了用于肠胃外施用的组合物中常见的其他物质。在一些实施方案中,盐水包括等渗的磷酸盐缓冲盐水。在某些实施方案中,药物组合物包含约pH 7.0-8.5的Tris缓冲液,或约pH 4.0-5.5的乙酸盐缓冲液,其可以进一步包括山梨糖醇或其合适的替代物。在某些实施方案中,包含可溶性干扰素受体的组合物(具有或不具有至少一种其他治疗剂)可以通过将具有所需纯度水平的所选组合物与任选的制剂试剂(Remington's Pharmaceutical Sciences,同上)混合而以冻干饼或水溶液的形式制备用于储存。此外,在某些实施方案中,包含可溶性干扰素受体的组合物(具有或不具有至少一种其他治疗剂)可以使用适当的赋形剂例如蔗糖配制为冻干物。

[0483] 在某些实施方案中,药物组合物可以选择用于肠胃外递送。在某些实施方案中,组合物可以选择用于吸入或用于通过消化道递送,例如口服。这种药学上可接受的组合物的制备在本领域技术人员的能力范围内。

[0484] 在某些实施方案中,制剂组分以施用部位可接受的浓度存在。在某些实施方案中,使用缓冲剂将组合物维持在生理pH或稍低的pH,通常在约5至约8的pH范围内。

[0485] 在某些实施方案中,当考虑肠胃外施用,治疗组合物可以是在药学上可接受的载体中的无热原的、肠胃外可接受的水溶液的形式,其在药学可接受的媒介中包含所需的可溶性干扰素受体,具有或不具有另外的治疗剂。在某些实施方案中,用于肠胃外注射的媒介是无菌蒸馏水,其中可溶性干扰素受体(具有或不具有与至少一种另外的治疗剂)配制成适当保存的无菌等渗溶液。在某些实施方案中,制备可以包括将所需分子与试剂如可注射的微球、生物蚀解颗粒、聚合化合物(如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂质体一起配制,其可用于然后通过长效注射进行递送的产品的受控或持续释放。在某些实施方案中,还可以使用透明质酸,且可以具有促进循环中的持续时间的的作用。在某些实施方案中,可植入药物递送装置可用于引入所需分子。

[0486] 在某些实施方案中,药物组合物可以配制用于吸入。在某些实施方案中,可溶性干扰素受体可在具有或不具有至少一种另外的治疗剂的情况下配制成用于吸入的干粉。在某些实施方案中,包含可溶性干扰素受体而具有或不具有至少一种另外的治疗剂的吸入溶液可以用推进剂配制用于气雾剂递送。在某些实施方案中,溶液可以被雾化。肺部施用进一步描述在PCT申请No. PCT/US94/001875中,其描述了化学修饰蛋白质的肺部递送。

[0487] 在某些实施方案中,预期制剂可以口服施用。在某些实施方案中,以这种方式施用的具有或不具有至少一种另外的治疗剂的可溶性干扰素受体可以在有或没有通常用于固体剂型例如片剂和胶囊剂配制的那些载体的情况下配制。在某些实施方案中,胶囊可以设计为在胃肠道中生物利用度最大化并且系统前降解最小化时的点释放制剂的活性部分。在某些实施方案中,可包括至少一种另外的试剂以促进可溶性干扰素受体和/或任何其他治疗剂的吸收。在某些实施方案中,也可以使用稀释剂、调味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、助

悬剂、片剂崩解剂和粘合剂。

[0488] 在某些实施方案中,药物组合物可以涉及在与适合于制造片剂的非毒性赋形剂的混合物中的有效量的可溶性干扰素受体而具有或不具有至少一种另外的治疗剂。在某些实施方案中,通过将片剂溶解在无菌水或另一合适的媒介中,可以将溶液制备成单位剂量形式。在某些实施方案中,合适的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙;或诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶的粘合剂;或润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。

[0489] 对于本领域技术人员而言,另外的药物组合物将是明显的,包括在持续递送或受控递送的制剂中包括可溶性干扰素受体而具有或不具有至少一种另外的治疗剂的制剂。在某些实施方案中,用于配制多种其他持续或受控递送方式,例如脂质体载体、生物蚀解的微粒或多孔珠和贮库注射剂的技术也是本领域技术人员已知的。参见例如,PCT申请号PCT/US93/00829,其描述了用于递送药物组合物的多孔聚合物微粒的受控释放。在某些实施方案中,持续释放制剂可以包括成型制品形式(例如,薄膜或微胶囊)的半透性聚合物基质。缓释基质可包括聚酯、水凝胶、聚丙交酯(美国专利No. 3,773,919和EP 058,481)、L-谷氨酸和 $\gamma$ -乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等,Biopolymers,22:547-556(1983))、聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)(Langer等,J Biomed Mater Res,15:167-277(1981)和Langer,Chem Tech,12:98-105(1982))、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等,同上)或聚-D(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988)。在某些实施方案中,持续释放组合物还可包括脂质体,其可通过本领域已知的几种方法中的任何一种来制备。参见,例如,Eppstein等,PNAS,82:3688-3692(1985);EP 036,676;EP 088,046和EP 143,949。

[0490] 用于体内施用的药物组合物通常是无菌的。在某些实施方案中,这可以通过无菌滤膜过滤来完成。在某些实施方案中,在将组合物冻干的情况下,可以在冻干和重构之前或之后使用该方法进行灭菌。在某些实施方案中,用于肠胃外施用的组合物可以冻干形式或溶液形式储存。在某些实施方案中,肠胃外组合物通常被放置在具有无菌入口的容器中,例如,具有皮下注射针可刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶。

[0491] 在某些实施方案中,一旦配制了药物组合物,其可以作为溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体或者脱水或冻干粉末的形式存储在无菌小瓶中。在某些实施方案中,这样的制剂可以以即用形式或在施用前重构的形式(例如,冻干的形式)存储。

[0492] 在某些实施方案中,提供了用于产生单剂量施用单位的试剂盒。在某些实施方案中,试剂盒可以包含具有干燥蛋白质的第一容器和具有水性制剂的第二容器两者。在某些实施方案中,包括含有单腔室和多腔室预填充注射器(例如,液体注射器和冻干剂注射器(lyosyringe))的试剂盒。

[0493] 在某些实施方案中,治疗性使用的包含有可溶性干扰素受体而有或没有至少一种另外的治疗剂的药物组合物的有效量取决于例如治疗背景和目标。本领域技术人员将理解,根据某些实施方案,用于治疗合适剂量水平因此部分地根据所递送的分子、具有或不具有至少一种另外的治疗剂的可溶性干扰素受体所使用的适应症、施用途径以及患者的身材(体重、体表面积或器官尺寸)和/或状况(年龄和总体健康状况)而变化。在某些实施方案中,临床医生可以滴定剂量并改变施用途径以获得最佳治疗效果。在某些实施方案中,取决于上述因素,典型剂量的范围可以为约0.1 $\mu$ g/kg至高达约100mg/kg或更高。在某些实施方

案中,剂量可以在0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最高约100 $\text{mg}/\text{kg}$ ;或1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最高约100 $\text{mg}/\text{kg}$ ;或5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最高约100 $\text{mg}/\text{kg}$ 的范围内。

[0494] 在某些实施方案中,给药的频率将考虑所用制剂中的可溶性干扰素受体和/或任何另外的治疗剂的药代动力学参数。在某些实施方案中,临床医生施用组合物直至达到实现所需效果的剂量。因此,在某些实施方案中,组合物可以以单剂量,或随时间以两个或更多个剂量(其可以包含或不包含相同量的所需分子)或通过植入装置或套管的连续输注施用。适宜剂量的进一步优化由本领域普通技术人员常规地进行,并且在他们常规执行的任务的范围内。在某些实施方案中,可以通过使用适当的剂量反应数据来确定适宜的剂量。

[0495] 在某些实施方案中,药物组合物的施用途径依据已知方法,例如口服;通过静脉内、腹膜内、脑内(实质内)、脑室内、肌内、皮下、眼内、动脉内、门脉内或病灶内途径的注射;通过持续释放系统;或通过植入装置。在某些实施方案中,组合物可以通过浓注或连续地通过输注或通过植入装置来施用。

[0496] 在某些实施方案中,组合物可通过植入所需分子已被吸收或包封在其上的膜、海绵或另一种合适的材料来局部施用。在某些实施方式中,在使用植入装置的情况下,该装置可以被植入任何合适的组织或器官中,并且期望的分子的递送可以通过扩散、定时释放的浓注或连续施用来进行。

[0497] 在某些实施方案中,可能期望的是以离体方式使用包含可溶性干扰素受体(具有或不具有至少一种另外的治疗剂)的药物组合物。在这些情况下,从患者移除的细胞、组织和/或器官暴露于含有可溶性干扰素受体而具有或不具有至少一种另外的治疗剂的药物组合物,之后细胞、组织和/或器官植入回到患者体内。

[0498] 在某些实施方案中,可溶性干扰素受体和/或任何另外的治疗剂可通过植入已经使用如本文所述的那些方法遗传工程化以表达和分泌多肽的某些细胞来递送。在某些实施方案中,此类细胞可以是动物或人类细胞,并且可以是自体的、异源的或异种的。在某些实施方案中,细胞可以被永生。在某些实施方案中,为了减少免疫反应的可能,可以将细胞包封以避免周围组织的浸润。在某些实施方案中,包封材料通常是生物相容的、半透性的聚合物外壳或膜,其允许蛋白质产物的释放,但防止细胞被患者的免疫系统或来自周围组织的其他有害因子破坏。

[0499] 体外分析

[0500] 本领域已知的各种体外测定法可用于评估本发明的可溶性干扰素受体的功效。

[0501] 例如,可以评估可溶性干扰素受体在HEK-Blue $\alpha/\beta$ 细胞中抑制IFN- $\alpha$ 和/或IFN- $\beta$ 诱导的分泌碱性磷酸酶(SEAP)产生的能力。HEK-Blue IFN- $\alpha/\beta$ 细胞(Invivogen,目录号hkb-ifnab)响应于IFN- $\alpha$ 或IFN- $\beta$ 的刺激而产生和分泌SEAP。

[0502] 为了评估可溶性干扰素受体抑制IFN- $\alpha$ 和/或IFN- $\beta$ 活性的能力,可以将IFN- $\alpha$ 和/或IFN- $\beta$ 添加到组织培养板中的抑制剂(例如,可溶性干扰素受体(例如,RSLV-601-604,RSLV-602-603)以及对照分子(例如抗IFN- $\alpha$ 、抗IFN- $\beta$ 和人IgG)。然后将HEK-Blue IFN- $\alpha/\beta$ 细胞添加到平板中并在37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育预定的时间。为了评估SEAP活性,然后将细胞上清液添加到QUANTI-Blue试剂中,并在37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育预定的时间。可通过测量620nm处的吸光度来检测SEAP活性。

[0503] 通过将用本文公开的可溶性干扰素受体处理的细胞的测定结果与用对照处理的

细胞的测定结果进行比较证明可溶性干扰素受体的有效性。用有效的可溶性干扰素受体处理后,IFN- $\alpha$ 和/或IFN- $\beta$ 的水平通常与抗IFN- $\alpha$ 或抗IFN- $\beta$ 对照处理后测量的水平相当。用有效的可溶性干扰素受体处理后,IFN- $\alpha$ 和/或IFN- $\beta$ 的水平通常相对于用阴性对照(例如人IgG)处理后测量的水平降低。

#### [0504] 治疗方法

[0505] 本公开的可溶性干扰素受体对自身免疫性障碍或异常免疫反应的治疗特别有效。在这方面,应当理解,本公开的可溶性干扰素受体可用于控制、抑制、调节、治疗或消除因干扰素过量产生而引起的免疫反应失调。

[0506] 在另一方面,通过以治疗有效量或足够量对需要的哺乳动物施用可溶性干扰素受体使可溶性干扰素受体适应于在哺乳动物中预防(预防性的)或治疗(治疗性的)疾病或障碍,例如自身免疫性疾病,其中疾病被预防或治疗。本发明考虑了适合于实现所需效果的任何施用途径(例如,静脉内、肌肉内、皮下)。疾病状况的治疗可能导致与该状况相关的症状减轻,这可能是长期或短期的,甚至是瞬时的有益效果。

[0507] 许多疾病状况适合使用本公开的可溶性干扰素受体进行治疗。例如,在一些方面,疾病或障碍是自身免疫性疾病或癌症。在一些这样的方面中,自身免疫性疾病是胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化、实验性自身免疫性脑脊髓炎、类风湿性关节炎、实验性自身免疫性关节炎、重症肌无力、甲状腺炎、实验形式的葡萄膜视网膜炎、桥本氏甲状腺炎、原发性粘膜炎、甲状腺毒症、恶性贫血、自身免疫性萎缩性胃炎、艾迪生氏病、过早绝经、男性不育、青少年糖尿病、古德帕斯丘综合征、寻常性天疱疮、天疱疮、交感性眼炎、晶状体源性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、特发性白血球减少症、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎Hbs-ve、隐源性肝硬化、溃疡性结肠炎、干燥综合征、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、多肌炎、皮炎、盘状LE、SLE或结缔组织病。

[0508] 在具体的实施方案中,可溶性干扰素受体用于预防或治疗SLE或干燥综合征。通过比较用本文公开的可溶性干扰素受体治疗的哺乳动物与用对照制剂治疗的哺乳动物中某些已知的IFN调节基因的表达水平来证明可溶性干扰素受体的有效性。在一些实施方案中,测量了一种、两种、三种、四种、五种或更多种IFN调节基因的表达水平。例如,在一些实施方案中,测量了三种或更多种IFN调节基因(例如,HERC5、EPSTI、CMPK2)的表达水平。在一些实施方案中,IFN调节的基因包括由Bennett等,J. Exp. Med., Vol. 197, No. 6, 711-723, March 2003和Kennedy等Lupus Science and Medicine, 2015; 2: e00080. Doi: 10.1136/lupus-2014-000080中描述的那些基因,两者均通过引用并入本文。

[0509] 例如,选择或鉴别需要治疗的人类受试者(例如,符合American College of Rheumatology对于SLE的标准的患者,或符合American-European Consensus Sjogren's Classification Criteria的患者)。受试者可能需要例如减少SLE或干燥综合征的病因或症状。受试者的鉴别可以在临床环境中或者在其他情况下,例如,在受试者的家中通过受试者自己使用自我测试试剂盒进行。

[0510] 在零时,向受试者施用合适的第一剂量的可溶性干扰素受体。可溶性干扰素受体如本文所述配制。在第一剂量后的一段时间后,例如7天、14天和21天,通过例如测量IFN调节基因的表达来评估受试者的状况。例如,可以评估作为干扰素刺激基因的HERC5、EPSTI和CMPK2中的一种或多种的表达。其他相关标准也可以测量。剂量的数量和强度可根据受试者

的需要进行调整。可以通过测定IFN调节基因的表达的变化来监测治疗的进展。治疗后,相对于治疗前IFN调节基因的表达或相对于类似患病但未治疗的/对照的受试者中所测量的水平,可以在受试者的IFN调节基因的表达中观察到降低和/或改善。例如,作为干扰素刺激基因的HERC5、EPSTI和/或CMPK2的表达相对于治疗前这三种基因的表达或相对于类似患病但未治疗的/对照的受试者中这些基因的水平降低。

[0511] 在一些实施方案中,通过从受试者抽取全血,提取RNA并使用本领域公知的技术如PCR分析干扰素调节基因(例如,HERC5、EPSTI和/或CMPK2)的表达来测量IFN调节基因的表达。用于测定IFN调节基因表达的方法描述于Kennedy等Lupus Science and Medicine, 2015;2:e00080. Doi:10.1136/lupus-2014-000080和Furie等,Arthritis&Rheumatology, Vo.69, No.2, Feb 2017, 376-386中,两者通过引用并入本文。

[0512] 在另一个实例中,选择或鉴定需要治疗的啮齿动物受访者。可以在实验室环境或其他地方对受试者进行鉴定。在零时,向受试者施用合适的第一剂量的可溶性干扰素受体。可溶性干扰素受体如本文所述配制。在第一剂量后的一段时间,例如7天、14天和21天,通过例如测量IFN调节基因的表达来评估受试者的状况。也可以测量其他相关标准。剂量的数量和强度根据受试者的需要进行调整。可以通过测定IFN调节基因表达的变化来监测治疗的进展。

[0513] 治疗后,受试者的IFN调节基因的表达相对于治疗前IFN调节基因的表达或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者中测量的水平降低和/或改善。

[0514] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病(例如,SLE)中可能上调的IFN调节基因包括IFP35 IFN诱导型、IRF7B、MX1、MX2、XIAP ass. 因子、GS3686、P69 2'5'oligoA合成酶、hep-C ass. 微管agg. prot.、RIGE/TSA1 sim于小鼠Ly6、agrin prec、IFI-56IFN诱导型、EST sim. 于IFN ind 17kD蛋白、cig 5、ISG 15、TRIP 14 2'5'oligoA合成酶样、cig49、MCP-1单核细胞趋化剂、具有PCTAIRE的Tudor rpt ass、MMTRA 1B磷脂爬行酶、FACL 1脂肪酸辅酶-A连接酶、TRAIL、2'5'oligoA合成酶E18亚型、GBP-1鸟苷酸结合蛋白1、C1-INH CC1抑制剂、IgG的Fc片段的CD64 rec、C2补体成分、hPD-ECGF end. 血小板der. GF1、ISGF3、EST hute1、TSC403 DC LAMP、MAC2-BP清道夫受体、1-8U、TAP1、IFI 6-16、新型phorbolin样基因、G6PD鸟苷monoP还原酶、HERC5、EPSTI和CMPK2。

[0515] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病(例如,SLE)中可能下调的IFN调节基因包括TCR  $\gamma$  T细胞受体 $\delta$ 、LEU 1白血病ass. 基因1、COX11P cyt C氧化酶ass. Prot、JKTBP nuc核糖核酸蛋白D样、TPRD tetra tricopeptide rpt、DAP3死亡ass. 蛋白、mRNA U90916、PRIP朊病毒、ANT 3ADP. ATP转位酶、E1F-4B transl. initiation fac、PABP4polyA结合蛋白、RAB 4A GTP结合蛋白和CD3  $\gamma$ 。

[0516] 在一些实施方案中,通过在用本文公开的可溶性干扰素受体治疗的哺乳动物中与用对照制剂治疗的哺乳动物相比评估Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)、British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) 指数、Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index (SRI-4) 和/或Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) 疲劳量表证明可溶性干扰素受体的有效性。在一些实施方案中,在与治疗之前哺乳动物的CLASI严重性指数、BILAG指数、SRI-4指数和/或FACIT疲劳量表进行比较时或在与使用对照制剂治疗的哺乳动物进行比较时,用可

溶性干扰素受体治疗的哺乳动物表现出CLASI严重性指数、BILAG指数、SRI-4指数和/或FACIT疲劳量表的改善。

[0517] 在一些实施方案中,通过评估用本文公开的可溶性干扰素受体治疗的哺乳动物中与用对照制剂治疗的哺乳动物相比时类固醇使用的减少证明可溶性干扰素受体的有效性。在一些实施方案中,与在治疗前哺乳动物的类固醇使用相比时或与用对照制剂治疗的哺乳动物相比时,用可溶性干扰素受体治疗的哺乳动物显示类固醇使用的减少。

[0518] 例如,选择或鉴定需要治疗的人类受试者(例如,符合American College of Rheumatology的SLE标准的患者,或符合American-European Consensus Sjogren's Classification Criteria的患者)。该受试者可能需要例如减少SLE或干燥综合症的病因或症状。受试者的鉴定可以在临床环境中或其他情况下,例如,在受试者的家中通过受试者自己使用自我测试试剂盒进行。

[0519] 在零时,向受试者施用合适的第一剂量的可溶性干扰素受体。可溶性干扰素受体如本文所述配制。在第一剂量后的一段时间,例如7天、14天和21天,通过例如CLASI严重性指数、BILAG指数、SRI-4指数、FACIT疲劳量表和/或类固醇使用的减少来评估受试者的状况。也可以测量其他相关标准。剂量的数量和强度根据受试者的需要进行调整。治疗后,可以注意到以下一项或多项结果的改善:(1)相对于治疗前的CLASI严重性指数或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,CLASI严重性指数的改善;(2)相对于治疗前的BILAG指数或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,BILAG指数的改善;(3)相对于治疗前的SRI-4指数或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,SRI-4指数的改善;(4)相对于治疗前的FACIT疲劳量表或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,可以注意到FACIT疲劳量表的改善;(5)相对于治疗前的类固醇使用或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,类固醇使用的减少。

[0520] 在另一个实例中,选择或鉴定需要治疗的啮齿动物受试者。可以在实验室环境或其他地方进行受试者的鉴定。在零时,向受试者施用合适的第一剂量的可溶性干扰素受体。可溶性干扰素受体如本文所述配制。在第一剂量后的一段时间,例如7天、14天和21天,通过例如CLASI严重性指数、BILAG指数、SRI-4指数、FACIT疲劳量表和/或类固醇使用的减少来评估受试者的状况。也可以测量其他相关标准。剂量的数量和强度根据受试者的需要进行调整。

[0521] 治疗后,可以注意到以下一项或多项结果的改善:(1)相对于治疗前的CLASI严重性指数或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,CLASI严重性指数的改善;(2)相对于治疗前的BILAG指数或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,BILAG指数的改善;(3)相对于治疗前的SRI-4指数或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,SRI-4指数的改善;(4)相对于治疗前的FACIT疲劳量表或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,可以注意到FACIT疲劳量表的改善;(5)相对于治疗前的类固醇使用或相对于类似患病但未治疗/对照的受试者,类固醇使用的减少。

[0522] 本发明的另一方面是使用基因治疗方法,其用于使用一种或多种可溶性干扰素受体治疗或预防障碍、疾病和病症。基因治疗方法涉及将干扰素受体Fc构建体核酸(DNA、RNA和反义DNA或RNA)序列引入需要的动物中以实现本公开的一种或多种多肽的表达。该方法可以包括引入一种或多种编码本公开的干扰素受体Fc构建体的多核苷酸,该多核苷酸可操

作地与启动子以及靶组织表达多肽所必需的任何其他遗传元件偶联。

[0523] 在基因治疗应用中,将干扰素受体Fc构建体基因引入细胞中以实现治疗有效基因产物的体内合成。“基因疗法”包括常规的基因疗法(其中通过单次治疗实现持久的效果)和基因治疗剂的施用(其涉及一次或重复施用治疗有效的DNA或mRNA)两者。寡核苷酸可以被修饰以增强其摄取,例如,通过用不带电基团取代其带负电的磷酸二酯基团。

[0524] 其它实施方案

[0525] 本公开还涉及以下实施方案,其特征在于本公开的异二聚体及其用途。在整个本节中,术语“实施方案”缩写为“E”,后跟序数。例如,E1等同于实施方案1。

[0526] E1.一种包含第一多肽和第二多肽的异二聚体,其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于变体Fc结构域的干扰素受体1(IFNAR1)结构域,且其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于变体Fc结构域的干扰素受体2(IFNAR2)结构域。

[0527] E2.所述E1的异二聚体,其中第一或第二多肽的变体Fc结构域包含与野生型相比增加异二聚体的形成的一个或多个氨基酸置换。

[0528] E3.所述E2的异二聚体,其中第一或第二多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换。

[0529] E4.所述E2的异二聚体,其中第一或第二多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换。

[0530] E5.所述E1的异二聚体,其中第一或第二多肽的变体Fc结构域包含人免疫球蛋白Fc结构域,如人IgG1 Fc结构域。

[0531] E6.所述E5的异二聚体,其中第一或第二多肽的Fc结构域包含铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域。

[0532] E7.所述E5的异二聚体,其中Fc结构域包含具有氨基酸置换P238S、P331S、SCC、SSS(残基220、226和229)、G236R、L328R、L234A和L235A中的一个或多个的氨基酸序列。

[0533] E8.所述E1的异二聚体,其中第一或第二多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸置换。

[0534] E9.所述E1-E4中任一项的异二聚体,其中变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸置换。

[0535] E10.所述E1的异二聚体,其中第一多肽的干扰素受体1(IFNAR1)结构域通过接头结构域可操作地偶联于变体Fc结构域。

[0536] E11.所述E1的异二聚体,其中第二多肽的干扰素受体2(IFNAR2)结构域通过接头结构域可操作地偶联于变体Fc结构域。

[0537] E12.所述E10或E11的异二聚体,其中接头结构域是多肽接头。

[0538] E13.所述E12的异二聚体,其中接头结构域是Gly-Ser接头。

[0539] E14.所述E1的异二聚体,其中第一多肽的变体Fc结构域不同于第二多肽的变体Fc结构域。

[0540] E15.所述E14的异二聚体,其中第一多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换,且其中第二多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换。

[0541] E16.所述E14的异二聚体,其中第一多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换,且其中第二多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换。

[0542] E17.所述E15或E16任一项的异二聚体,其中第一多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸置换,且其中第二多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸置换。

[0543] E18.一种包含第一多肽和第二多肽的异二聚体,

[0544] 其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换的变体Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2) 结构域,和

[0545] 其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换的变体Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1) 结构域。

[0546] E19.一种包含第一多肽和第二多肽的异二聚体,

[0547] 其中第一多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换的变体Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1) 结构域,和

[0548] 其中第二多肽包含在具有或不具有接头结构域的情况下可操作地偶联于包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换的变体Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2) 结构域。

[0549] E20.所述E18-E19任一项的异二聚体,其中第一多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸突变,且其中第二多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸突变。

[0550] E21.一种异二聚体,包含

[0551] 第一多肽和第二多肽,

[0552] 其中第一多肽包含通过Gly-Ser接头结构域可操作地偶联于变体Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2),其中第一多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换,且其中第一多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸突变;和

[0553] 其中第二多肽包含通过Gly-Ser接头结构域可操作地偶联于变体Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1),其中第二多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换,且其中第二多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸突变。

[0554] E22.一种异二聚体,包含

[0555] 第一多肽和第二多肽,

[0556] 其中第一多肽包含通过Gly-Ser接头结构域可操作地偶联于变体Fc结构域的干扰素受体1 (IFNAR1) 结构域,其中第一多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、L351Y、F405A和Y407V的一个或多个氨基酸置换,且其中第一多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸突变;和

[0557] 其中第二多肽包含通过Gly-Ser接头结构域可操作地偶联于变体Fc结构域的干扰素受体2 (IFNAR2), 其中第二多肽的变体Fc结构域包含选自T350V、T366L、K392L和T394W的一个或多个氨基酸置换, 且其中第二多肽的变体Fc结构域还包含选自C220S、P238S和P331S的一个或多个氨基酸突变。

[0558] E23. 一种组合物, 其包含前述权利要求中任一项所述的异二聚体和药学上可接受的载体。

[0559] E24. 一种核酸, 其编码根据所述E1的异二聚体的第一多肽。

[0560] E25. 一种核酸, 其编码根据所述E1的异二聚体的第二多肽。

[0561] E26. 一种重组表达载体, 其包含根据所述E24的核酸。

[0562] E27. 一种重组表达载体, 其包含根据所述E25的核酸。

[0563] E28. 一种宿主细胞, 其用所述E26的重组表达载体和所述E27的重组表达载体转化。

[0564] E29. 一种制备所述E1的异二聚体的方法, 包括: 提供包含编码第一多肽的核酸序列和编码第二多肽的核酸的宿主细胞; 和将宿主细胞保持在其中第一和第二多肽被表达的条件下。

[0565] E30. 所述E1的异二聚体, 其用于治疗或预防与异常的免疫反应相关的病症。

[0566] E31. 所述E30的异二聚体, 其中所述病症是自身免疫性疾病。

[0567] E32. 所述E31的异二聚体, 其中所述自身免疫性疾病是SLE。

[0568] E33. 所述E1的异二聚体, 其用于制备用于治疗或预防与异常的免疫反应相关的病症的药物。

[0569] E34. 所述E33的异二聚体, 其中所述病症是自身免疫性疾病。

[0570] E35. 所述E34的异二聚体, 其中所述自身免疫性疾病是SLE。

[0571] E36. 所述E1的异二聚体, 其中异二聚体结合I型干扰素。

[0572] E37. 所述E36的异二聚体, 其中I型干扰素是干扰素 $\alpha$ 。

[0573] E38. 所述E36的异二聚体, 其中I型干扰素是干扰素 $\beta$ 。

[0574] E39. 所述E1的异二聚体, 其中所述异二聚体结合干扰素 $\alpha$ 达到与对照抗IFN $\alpha$ 抗体相似的程度。

[0575] E40. 所述E1的异二聚体, 其中所述异二聚体结合干扰素 $\beta$ 达到与对照抗IFN $\beta$ 抗体相似的程度。

[0576] 实施例

[0577] 以下是用于实施本发明的具体实施方案的实例。所提供的实施例仅出于说明目的, 而无意以任何方式限制本发明的范围。已经尽力确保所使用的数字 (例如, 数量、温度等) 的准确性, 但是, 当然应该允许一些实验误差和偏差。

[0578] 除非另有说明, 否则本发明的实施采用本领域技术范围内的蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。文献中对这些技术进行了充分的解释。参见, 例如, T.E.Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W.H.Freeman and Company, 1993); A.L.Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Sambrook等, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd Edition, 1989); Methods In Enzymology (S.Colowick和N.Kaplan eds., Academic Press, Inc.);

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry 3<sup>rd</sup> Ed. (Plenum Press) Vols A and B (1992)。

[0579] 实施例1

[0580] 产生可溶性干扰素受体

[0581] 可溶性干扰素受体的各种实施方案如图1所示,各自的氨基酸序列列于表1中。构建了以下干扰素受体细胞外结构域(ECD)-免疫球蛋白Fc融合蛋白:RSLV-601、RSLV-602、RSLV-603、RSLV-604、RSLV-606、RSLV-608、RSLV-611和RSLV-613(图1)。使用市售服务通过直接合成生成构建体。氨基酸序列提供给GeneArt;且优化密码子利用并且合成基因和将其插入表达载体pcDNA3.1<sup>+</sup>的哺乳动物细胞中。

[0582] RSLV-601 (SEQ ID NO:1) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W,其中IFNAR1 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>序列与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0583] RSLV-602 (SEQ ID NO:2) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W,其中,IFNAR2 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>序列与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0584] RSLV-603 (SEQ ID NO:3) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V,其中IFNAR1 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>序列与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0585] RSLV-604 (SEQ ID NO:4) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V,其中IFNAR2 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>序列与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0586] RSLV-606 (SEQ ID NO:52) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W,其中IFNAR1 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>序列与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0587] RSLV-608 (SEQ ID NO:56) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR1 ECD-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W,其中IFNAR1 ECD与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/T366L/K392L/T394W的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0588] RSLV-611 (SEQ ID NO:54) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-IFNAR2 ECD-(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V,其中IFNAR2 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>序列与具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V的Fc结构域(216-447)可操作地偶联。

[0589] RSLV-613 (SEQ ID NO:58) 具有以下构型:前导序列(MDWTWRILFLVAAATGTHA)-

IFNAR2 ECD-Fc结构域(216-447),具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V,其中IFNAR2 ECD通过(Gly<sub>4</sub>Ser)序列可操作地偶联于具有突变C220S/P238S/P331S/T350V/L351Y/F405A/Y407V的Fc结构域(216-447)。

[0590] 还可以使用本领域公知的常规克隆技术来产生本发明的干扰素受体Fc构建体,例如,通过制备具有相容的限制性酶切位点的干扰素受体Fc构建体的每种组分的模块盒(例如,INFAR ECD、接头结构域、Fc)以允许穿梭和结构域交换。可以通过使用聚合酶链反应(PCR)从合适的cDNA文库扩增目标组分容易地获得编码干扰素受体Fc构建体的各组分(例如,INFAR ECD、接头结构域、免疫球蛋白Fc)的多核苷酸。例如,人INFAR ECD、接头结构域和免疫球蛋白Fc的全长核苷酸序列可以使用基于所扩增组分的公开序列的序列特异性5'和3'引物,从源自市售人胰腺总RNA的随机引发和寡dT引发的cDNA扩增。

[0591] 接头(例如,(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头)可以使用常规方法通过重叠PCR生成,或使用市售服务通过直接合成来生成,并设计为具有突出端或平端以利于随后的克隆而允许与其他目标结构域融合。

[0592] 实施例2

[0593] 可溶性干扰素受体的瞬时表达

[0594] 为了瞬时表达,将含有来自实施例1的干扰素受体ECD-Fc构建体的表达载体对共转染到CHO-S细胞中。例如,RSLV-601和RSLV-604;RSLV-602和RSLV-603;RSLV-606和RSLV-611;及RSLV-608和RSLV-613共转染到CHO-S细胞中。

[0595] 将获自GeneArt的质粒转化到DH10B感受态大肠杆菌中,并且培养物在氨苄青霉素选择下扩增。随后使用QIAGEN质粒plus maxi试剂盒从培养物分离质粒DNA。

[0596] 使用获自Life Technologies的FreeStyle MAX CHO表达系统进行转染。转染前一天,将CHO-S细胞以 $5 \times 10^5$ 细胞/ml的密度接种在100ml补充有8mM L-谷氨酰胺的FreeStyle CHO表达培养基中;随后将烧瓶置于以120-135rpm旋转的定轨振荡器上,并在8%CO<sub>2</sub>培养箱中于37°C下孵育过夜。转染当天,收获CHO-S细胞,然后以 $1 \times 10^6$ 细胞/ml的密度重新接种在100ml补充有8mM L-谷氨酰胺的FreeStyle CHO表达培养基中。进行1:1共转染。62.5μg的RSLV-601和62.5μg的RSLV-604;及62.5μg的RSLV-602和62.5μg的RSLV-603添加到最终体积2ml的OptiPRO SFM中,并通过反复倒置进行混合。在单独的试管中,将125微升的FreeStyle MAX转染试剂与1875微升的OptiPRO SFM混合,并通过反复倒置进行混合。然后将稀释的FreeStyle MAX转染试剂立即添加到稀释的质粒DNA溶液(总体积=4ml)中;通过倒置将所得溶液温和混合,并且允许复合物在室温下形成10分钟。然后将转染混合物缓慢加入到CHO-S细胞的100ml培养物中,同时轻轻摇动烧瓶。类似地,37.5μg RSLV-606和37.5μg RSLV-611;及37.5μg RSLV-608和37.5μg RSLV-613共转染到60ml CHO-S培养物中。

[0597] 将培养物在8%CO<sub>2</sub>培养箱中于37°C下在定轨振荡器平台上(120-135rpm)进行孵育。生长7天后,通过离心(1000rpm,10分钟)收获细胞,并回收条件培养基和通过0.22μm膜进行过滤。

[0598] 每种澄清的培养基(共转染的RSLV-601/604、RSLV-602/603、RSLV-606/611和RSLV-608/613)通过经过蛋白A柱(Bio-Rad BioScale Mini Protein A,目录号7324600)进行纯化,并用10倍柱体积的pH 7.2的PBS缓冲液洗涤。用5倍柱体积的pH 3.6的柠檬酸盐缓冲液洗脱结合的材料,每个级分用pH 11的TRIS中和。合并含蛋白质的级分,并使用10k

MWCO透析装置通过透析平衡到PBS中。

[0599] 蛋白质印迹分析:通过标准蛋白质印迹分析测定可溶性干扰素受体的表达。根据估计的蛋白质浓度,将4 $\mu$ g蛋白质加载到每个泳道中,并在变性条件+/-还原剂(R,NR)下将样品在Novex 4-20%Tris Glycine梯度凝胶上电泳。纯化的rhu IFNAR1和rhu IFNAR2样品(Sino Biological,目录号13222-H08H和10359-H08H)用作对照。制备重复的凝胶,且每个凝胶包含单个分子量标准品泳道。电泳后,将蛋白质印迹到硝酸纤维素上,且随后通过在Odyssey封闭缓冲液中孵育1小时来封闭印迹。然后将印迹1顺序暴露于:0.1 $\mu$ g/ml多克隆山羊抗人IFNAR1抗体(R&D Systems,目录号AF245)和1:10,000稀释的Dylight 800偶联的驴抗山羊IgG(Rockland,目录号605-745-002)。印迹2顺序暴露于1 $\mu$ g/ml多克隆绵羊抗人IFNAR2(R&D Systems,目录号AF4015)和1:50,000稀释的Alexa Fluor 680偶联的AffiniPure驴抗绵羊IgG(Jackson,目录号713-625-147)。使用Licor Odyssey对印迹进行成像。

[0600] RSLV 601-604和RSLV 602-603可溶性干扰素受体的表达观察到略高于预测的分子量,这可能是由于蛋白质的糖基化(数据未显示)。

[0601] SDS-PAGE,考马斯蓝:可溶性干扰素受体进行纯化、电泳和使用考马斯蓝可视化。通过具有考马斯蓝染色的SDS-PAGE可视化从CHO-S细胞中的RSLV 601-604、RSLV 602-603和RSLV 608-613共转染收获的条件培养基进行蛋白A纯化期间产生的级分。用5 $\mu$ l 4X蛋白质上样缓冲液稀释15 $\mu$ l的每个样品并热变性。将样品应用于Novex 4-20%Tris Glycine梯度凝胶,并在电泳后用Simply Blue Safe染料染色,且使用Licor Odyssey成像。每个凝胶具有单个MW标准的泳道供参考。

[0602] 合并鉴定的阳性级分,并使用10k MWCO透析盒通过透析平衡到PBS中。通过OD<sub>280</sub>值确定蛋白质浓度估计值。将500ng的每种可溶性干扰素受体(RSLV 601-604、RSLV 602-603和RSLV 608-613)+/-还原剂应用于Novex 4-20%Tris甘氨酸梯度凝胶并在电泳后用Simply Blue Safe染料染色,和使用Licor Odyssey成像。

[0603] 主条带在起始原料中和纯化的RSLV 602-603可溶性干扰素受体的级分2-5中检测到(数据未显示)。RSLV-602-603可溶性干扰素受体的理论质量为130,754道尔顿,并且可能由于糖基化而高于SDS-PAGE上的预测值。同样,主条带在起始原料中和纯化的RSLV601-604可溶性干扰素受体的级分2-4中检测到(数据未显示)。RSLV-601-604可溶性干扰素受体的理论质量为130,754道尔顿,并且可能由于糖基化而高于SDS-PAGE上的预测值。对于RSLV-608-613以及RSLV-606和RSLV-611也获得了类似的结果(数据未显示)。对蛋白A纯化的RSLV 608-613的还原和非还原级分进行SDS-PAGE分析,并使用抗IFNAR抗体通过蛋白质印迹验证在CHO上清液中表达的RSLV 608-613的身份和分子量(数据未显示)。

[0604] 实施例3

[0605] IFN $\alpha$ 活性的抑制

[0606] 评估可溶性干扰素受体在HEK-Blue $\alpha/\beta$ 细胞中抑制IFN $\alpha$ 诱导的分泌性碱性磷酸酶(SEAP)产生的能力。

[0607] HEK-Blue IFN- $\alpha/\beta$ 细胞(Invivogen,目录号hkb-ifnab)响应于IFN- $\alpha$ 或IFN- $\beta$ 的刺激而产生和分泌SEAP。为了评估对IFN- $\alpha$ 活性的抑制,在96孔板中制备抑制剂(RSLV 601-604、RSLV 602-603和抗人IFN $\alpha$ 对照)的重复滴定。将固定浓度的IFN $\alpha$ (0.2ng/ml终浓度)加

至孔中。然后将HEK-Blue IFN- $\alpha$ / $\beta$ 细胞以50,000个细胞/孔加入板中,并将平板在37°C下5%CO<sub>2</sub>中孵育20-24小时。然后将20 $\mu$ l的细胞上清液添加到96孔组织培养板中的180 $\mu$ l QUANTI-Blue试剂中,并在37°C下孵育1-3小时。然后通过测量620nm处的吸光度来检测SEAP活性。

[0608] 一式三份进行IFN $\alpha$ 活性的抑制测定。如图2所示,RSLV 601-604和RSLV 602-603两者能够以与抗IFN $\alpha$ 对照分子相似的程度抑制IFN $\alpha$ 诱导的SEAP产生。RSLV 601-604的IC<sub>50</sub>值为0.534nM,RSLV602-603的IC<sub>50</sub>值为0.461nM,且抗IFN $\alpha$ 对照的IC<sub>50</sub>值为0.138nM。

[0609] 实施例4

[0610] IFN $\beta$ 活性的抑制

[0611] 评估可溶性干扰素受体在HEK-Blue $\alpha$ / $\beta$ 细胞中抑制IFN $\beta$ 诱导的分泌性碱性磷酸酶(SEAP)产生的能力。

[0612] HEK-Blue IFN- $\alpha$ / $\beta$ 细胞(Invivogen,目录号hkb-ifnab)响应于IFN- $\alpha$ 或IFN- $\beta$ 的刺激而产生和分泌SEAP。为了评估对IFN- $\beta$ 活性的抑制,在96孔板中制备了抑制剂(RSLV 601-604、RSLV 602-603和抗人IFN $\beta$ 对照)的重复滴定。固定浓度的IFN $\beta$ (5pg/ml终浓度)加到孔中。然后将HEK-Blue IFN- $\alpha$ / $\beta$ 细胞以50,000个细胞/孔加入板中,并将平板在37°C下5%CO<sub>2</sub>中孵育20-24小时。然后将20 $\mu$ l细胞上清液添加到96孔组织培养板中的180 $\mu$ l QUANTI-Blue试剂中,并在37°C下孵育1-3小时。然后通过测量620nm处的吸光度来检测SEAP活性。

[0613] 进行了IFN $\beta$ 活性抑制试验的四个重复。如图3所示,RSLV601-604和RSLV 602-603两者能够比抗-IFN $\beta$ 对照分子更大程度地抑制IFN $\beta$ 诱导的SEAP产生。RSLV 601-604的IC<sub>50</sub>值为0.020nM,RSLV602-603的IC<sub>50</sub>值为0.015nM,和抗IFN $\beta$ 对照的IC<sub>50</sub>值为0.059nM。

[0614] 实施例5

[0615] 接头长度对IFN- $\alpha$ 活性抑制的影响

[0616] 根据实施例3中所述的方法测定了接头长度对可溶性干扰素受体抑制IFN- $\alpha$ 的能力的影响。该测定中使用的抑制剂为RSLV 601-604、RSLV 606-611、RSLV 608-613和抗人IFN $\alpha$ 对照。RSLV 601-604具有(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头;RSLV 606-611具有(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头;和RSLV608-613不包括接头结构域。

[0617] 进行两次IFN $\alpha$ 活性的抑制试验。如图4所示,所有构建体均能抑制IFN $\alpha$ 诱导的SEAP产生,尽管没有接头或缩短的接头的构建体似乎更有效。例如,RSLV 601-604的IC<sub>50</sub>值为1.051nM,RSLV 606-611的IC<sub>50</sub>值为0.835nM,和RSLV 608-613的IC<sub>50</sub>值为0.375。抗人IFN $\alpha$ 对照的IC<sub>50</sub>值为0.640nM。当将具有不同接头的构建体相互比较时,观察到随着接头长度缩短,IFN- $\alpha$ 的结合亲和力和效力增加。

[0618] 实施例6

[0619] 接头长度对IFN- $\beta$ 活性抑制的影响

[0620] 根据实施例4中所述的方法测定了接头长度对可溶性干扰素受体抑制IFN- $\beta$ 的能力的影响。该测定中使用的抑制剂为RSLV 601-604、RSLV 606-611、RSLV 608-613和抗人IFN $\alpha$ 对照。RSLV 601-604具有(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>4</sub>接头;RSLV 606-611具有(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>2</sub>接头;和RSLV608-613不包括接头结构域。

[0621] 进行两次IFN $\beta$ 活性的抑制试验。如图5所示,所有构建体能够与抗-IFN $\beta$ 对照分子相比更大程度地抑制IFN $\beta$ 诱导的SEAP产生。RSLV 601-604的IC<sub>50</sub>值为0.011nM,RSLV 606-

611的 $IC_{50}$ 值为0.015nM,和RSLV 608-613的 $IC_{50}$ 值为0.010。抗人IFN $\beta$ 对照的 $IC_{50}$ 值为0.043nM。当将具有不同接头的构建体彼此比较时,观察到接头长度对IFN- $\beta$ 结合亲和力和效力没有影响。

[0622] 实施例7

[0623] 可溶性干扰素受体构建体对PBMC中SLE血清诱导的干扰素基因表达抑制的影响

[0624] 为了评估可溶性干扰素受体构建体是否可抑制干扰素 (IFN) 基因的表达,在从健康志愿者获得的外周血单核细胞 (PBMC) 中使用来自先前被鉴定为IFN基因印记阳性的患者的系统性红斑狼疮 (SLE) 血清诱导干扰素调节基因。例如,用于干扰素印记 (interferon signature) (IS) 的三基因 (HERC5、EPSTI和CMPK2) 代理 (干扰素印记度量 (ISM)) 可以用作以血清学特征区分SLE患者的生物标志物 (Kennedy等Lupus Science and Medicine,2015;2:e000080. Doi10.1136/lupus-2014-000080,其全部内容通过引用合并于此)。

[0625] PBMC的解冻

[0626] 根据以下方案将来自单个健康志愿者的PBMC解冻:通过添加10%热灭活的FBS和1%pen/strep制备RPMI完全培养基。对于待解冻的每个冷冻小瓶,将9ml的完全RPMI等分到15ml锥形管中。将每个冷冻小瓶部分浸没在37°C水浴中,且来回移动以部分解冻小瓶。然后将小瓶从水浴中取出,并用70%乙醇喷洒外部。然后将冷冻小瓶开盖,并将1ml RPMI完全培养基滴加到小瓶中。然后将解冻的PBMC转移至9ml等份的RPMI完全培养基中。然后将RPMI完全培养基中的PBMC细胞在室温下以300x g离心7-10分钟。从细胞除去上清液,并将细胞悬浮在RPMI完全培养基中至 $2 \times 10^6$ 细胞/ml。然后将细胞转移至25ml组织培养瓶中,并在37°C下于5%CO<sub>2</sub>中静置过夜。

[0627] PBMC用SLE患者血清+/-RSLV抑制剂的刺激

[0628] 根据以下方案用来自6名患者的SLE患者血清 (有或没有RSLV608-613抑制剂,或者有或没有RSLV601-604抑制剂) 刺激PBMC:通过在24孔板的重复孔中添加15 $\mu$ g RSLV 608-613 (27 $\mu$ l的555 $\mu$ g/ml RSLV-608-613) 或15 $\mu$ g RSLV 601-604 (50 $\mu$ l的306 $\mu$ g/ml RSLV 601-604) 至200 $\mu$ l SLE患者血清中将SLE患者血清与RSLV抑制剂预孵育。对于没有抑制剂的SLE患者血清,将27 $\mu$ l RPMI完全培养基加入24孔板的重复孔中的200 $\mu$ l SLE患者血清中。将样品温和混合,并在37°C下孵育30分钟。在30分钟孵育期间,从25ml的组织培养瓶收获PBMC,将其离心以沉淀。计数PBMC,并在RPMI完全培养基中重悬至 $2 \times 10^7$ 细胞/ml。将重悬的PBMC添加到含有SLE血清的孔中,并在37°C下5%CO<sub>2</sub>中孵育6小时。

[0629] 使用RNeasy Plus Mini试剂盒从刺激的PBMC制备RNA

[0630] PBMC在具有或不具有RSLV构建体的情况下孵育后,根据制造商的方案使用来自Qiagen®的RNeasy® Plus Mini试剂盒从刺激的PBMC制备RNA。从24孔板的每个孔收集PBMC到1.5ml Eppendorf管中,并以1000xg离心2分钟以沉淀细胞。从管中吸出上清液,并保留沉淀的细胞。用350ml缓冲液RLT plus裂解24孔板的孔中任何剩余的PBMC。然后将细胞裂解物加入适当的细胞沉淀中并涡旋30秒。将均质化的裂解产物转移至gDNA Eliminator旋转柱,并置于2ml收集管中。将试管以 $\geq 8000xg$  ( $\geq 10,000rpm$ ) 离心30秒。保存流通液,并弃去柱。将350 $\mu$ l的70%乙醇加入到流通液中,并通过移液器充分混合。立即将700 $\mu$ l样品 (包括任何沉淀物) 转移到RNeasy离心柱中,并置于2ml收集管中。将试管以 $\geq 8,000xg$ 离心15秒,并丢弃流通液。将700 $\mu$ l缓冲液RW1添加到RNeasy Mini离心柱中 (在2ml收集管中),关

上盖子,并将管以 $\geq 8,000xg$ 离心15秒。流通液被丢弃。将500 $\mu$ l缓冲液RPE添加到RNeasy Mini离心柱中(在2ml收集管中),关上盖子,并且管以 $\geq 8,000xg$ 离心15秒。流通液被丢弃。500 $\mu$ l缓冲液RPE添加到RNeasy Mini离心柱中(在2ml收集管中),关上盖子,并将管以 $\geq 8,000xg$ 离心2分钟。流通液被丢弃。然后将RNeasy离心柱置于新的2ml收集管中,并全速离心1分钟以进一步干燥膜。然后将RNeasy离心柱放入新的1.5ml收集管中,并将30 $\mu$ l无RNase水直接添加到离心柱膜上。关上盖子,然后将管以 $\geq 8,000xg$ 离心1分钟以洗脱RNA。

[0631] cDNA合成

[0632] 将源自经过或未经过RSLV构建体处理的PBMC的RNA如下转化为cDNA:使用SuperScript VILO cDNA合成试剂盒(Life Technologies)从分离的RNA(如上所述)生成第一链cDNA。cDNA从20 $\mu$ l反应中的10ng RNA合成。还对每个样品进行没有逆转录酶的对照。在Nanodrop 2000分光光度计(ThermoFisher)上基于260nm处的吸光度使用 $1_{A_{260}} = 40\mu g/ml$ 的转换因子对RNA进行定量。将10ng RNA用作cDNA合成的输入。

[0633] 对所有待运行的反应制备cDNA反应混合物。用于单一反应的混合物由以下组成:4 $\mu$ l 5X VILO反应混合物、2 $\mu$ l 10X SuperScript酶混合物和10 $\mu$ l分子级水。对于每个样品(带有或不带有RSLV抑制剂的患者样品、IFN阳性RNA对照和IFN阴性RNA对照)制备缺乏10X酶混合物的足够的反应混合物用于一个RNA样品。将cDNA反应板置于冰上,且对于每个反应,将16 $\mu$ l的适宜反应混合物添加到96孔QPCR板的所需孔中。向每个反应孔中加入4 $\mu$ l RNA,并通过上下吸打几次进行混合。孔加盖,且将平板转移到热循环仪上和在25 $^{\circ}C$ 下孵育10分钟,然后在42 $^{\circ}C$ 下孵育1小时,然后在80 $^{\circ}C$ 下孵育5分钟。将80 $\mu$ l无RNase水添加到每个cDNA反应中,并通过上下吸打几次进行混合。

[0634] 干扰素印记的QPCR测量

[0635] QPCR(Taqman)用于测量上述制备的cDNA中存在的三个干扰素诱导基因(HERC5、EPSTI1和CMPK2)和三个参考基因(HPRT1、GUSB和TFRC)的水平。将1 $\mu$ l的1mM ROX参考染料(由Brilliant Multiplex Masters Mix提供)添加到500 $\mu$ l水中以产生2 $\mu$ M储备液。对于所有反应制备QPCR反应混合物。

[0636] 将QPCR反应混合物分为七个等分试样,其中对于六个引物/探针组(如下所示的序列)中的每一个具有足够的反应混合物,加对于一组无RT对照的另外的混合物等分试样。将单个引物/探针组添加到每个等分试样中。引物探针组的原液浓度为40X。因此,每25 $\mu$ l反应使用0.625 $\mu$ l的引物/探针。对于六个基因的每一个制备了引物和探针组,且对于无RT对照孔制备单一引物/探针组。将20 $\mu$ l的每种反应混合物转移至QPCR 96孔板的孔中。将5 $\mu$ l的每个cDNA样品加载至包含每个引物/探针混合物的QPCR孔中,并通过上下吸打彻底混合。所有孔用QPCR条带帽加盖,且平板以1000rpm短暂离心。将平板装载到Mx3005p QPCR仪器中,并根据以下循环条件运行:95 $^{\circ}C$ 下10分钟,随后以下40个循环:95 $^{\circ}C$ 下15秒和60 $^{\circ}C$ 下1分钟。使用了以下检测设置:使用FAM收集数据,并在每个60 $^{\circ}C$ 步骤结束时设置ROX过滤器(过滤器增益设置:ROX x 1,FAM x 8)。

	/56-FAM/CCA TTG TCA /ZEN/TAT ACC CGG TTC
TFRC 探针	AGC CT/3IABkFQ/
TFRC 引物 1	ATC TAC AGC AAG TTT CAT CTC CA
TFRC 引物 2	TCA AGC TAG ATC AGC ATT CTC TAA C
HPRT1 探针	/56-FAM/TCC ATT CCT /ZEN/ATG ACT GTA GAT TTT ATC AGA CTG AAG A/3IABkFQ/
HPRT1 引物 1	CCA ATT ACT TTT ATG TCC CCT GTT
[0637] HPRT1 引物 2	CAT CAA AGC ACT GAA TAG AAA TAG TGA
	/56-FAM/TGC AGG GTT /ZEN/TCA CCA GGA TCC
GUSB 探针	AC/3IABkFQ/
GUSB 引物 1	GTT TTT GAT CCA GAC CCA GAT G
GUSB 引物 2	GCC CAT TAT TCA GAG CGA GTA
	/56-FAM/ATG CCA CGG /ZEN/GTA AAA CCA CGG
CMPK2 探针	T/3IABkFQ/
CMPK2 引物 1	AGG ACA GCC TTA AGT GAA TCT G
CMPK2 引物 2	GCC CAA AAC AGA TCC AGA AAG
	/56-FAM/ATA CCC AAC /ZEN/AAG CTC AGC CAC
HERC5 探针	CA/3IABkFQ/
HERC5 引物 1	CCC AAA TCA GAA ACA TAG GCA AG
[0638] HERC5 引物 2	TCA ACA CAG AAT GAG CTA AGA CC
	/56-FAM/AGA GCC AAA /ZEN/ATC CAC CAG ACT
EPSTI1 探针	GAA CA/3IABkFQ/
EPSTI1 引物 1	TCC AAC AGC CTC CAG ATT G
EPSTI1 引物 2	GTG AAT TAC TGG AAC TGA AAC GG

[0639] 数据分析

[0640] 然后分析QPCR数据。使用MxPro 4.10版软件获得每个QPCR反应的循环阈值(Ct)的值。阈值荧光值利用基于扩增的阈值、适应性基线和检查的移动平均值选项由软件自动设置。对于每个样品,将IFN调节基因的 $\log_2$ 标度相对表达计算为3个IFN调节基因(CMPK2、

HERC5和EPSTI1)的平均Ct减去3个参考基因(GUSB、HPRT1和TFRC)的平均Ct。将此量乘以-1以得出对该值的正确方向性。

[0641] 总结

[0642] 如图6所示,RSLV-601-604抑制来自6名SLE患者每一个的PBMC中SLE血清诱导的干扰素基因的表达。类似地,RSLV 608-613也抑制SLE患者血清诱导的干扰素基因刺激(图7)。这些数据表明,可溶性干扰素受体构建体有效地抑制负责诱导干扰素基因表达的SLE血清中的细胞因子。

[0643] \*\*\*\*\*

[0644] 尽管已经参照优选实施例和各种替代实施例具体显示和描述了本发明,但是相关领域的技术人员将理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

[0645] 出于所有目的,在本说明书的主体内引用的所有参考文献、授权专利和专利申请均通过引用全文结合于此。

[0646] 表1:序列表

[0647]

SEQ ID NO:	说明	序列
1	RSLV-601  前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc (aa216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDSVGNVTFSTFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPFKQIGPPEVHLEAEDKAIIVI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KIIKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGSGGGG SGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPRE PQVYVLPISRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2	RSLV-602  前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L,	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGG GGSGGGSGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPA PELLGGSSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIE

[0648]

	T394W	KTISKAKGQPREPQVYVLPSPSRDELTKNQVSLLC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK
3	RSLV-603  前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDES VGNVTFSFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEPKSSDKTHTCPCPAPPELLGGSSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPRE PQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVD KSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
4	RSLV-604  前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, 及 ZW1 链 A 突变 T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESA KGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPCPA PELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIE KTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNNH YTQKSLSLSPGK
5	IFNAR1 登录 NP_000620	MMVVLLGATTLVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPQ KVEVDIIDDNFILRWNRSDES VGNVTFSFDYQKT GMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKL RIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLE AEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIW

[0649]

		KNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVS VQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGN HLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLR VQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIR SLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFW ENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARA HTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWLIVG ICIALFALPFVIYAAKVFLRCINYVFFPSLKPSS SIDEYFSEQPLKNLLLSTSEEQIEKCFIENIST IATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDES ESKTSEELQQDFV
6	IFNAR2 登录 NP_997468	MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFGISYDSPDY TDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL LYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP PEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVI EEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNT NYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESSES AESAKIGGIITVFLIALVLTSTIVTLKWIGYICL RNSLPKVLNFHNFLAWFPNLPPEAMDMVEVIY INRKKKVDYNYDDES DSDTEAAPRTSGGGYTMH GLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEEEPDLPEDV VELPTMPKDSPQQLELLSGPCERRKSPLQDPFPE EDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVFLRVLDDESDDD LEAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSNHLLASGEG TQPTFSPSPSEGLWSEDAPSDQSDTSESDVDLGD GYIMR
7	IFNAR1 细胞外结构域 (具有信号序列)	MMVLLGATTLVLA VAVAPWVLSAAAGGKNLKSPO KVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKT GMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKL RIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKRAQIGPPEVHLE AEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLLIW KNSSGVEERIEENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVS VQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFKRNPGN HLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLR VQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIR SLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFW ENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARA HTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSK
8	IFNAR2 细胞外结构域	MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFGISYDSPDY TDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTL LYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRST

[0650]

	(具有信号序列)	HEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP PEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVI EEQSEGIVKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQES AESAK
9	IgG1 Fc (aa 216-447), 具有 突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYVY PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10	IgG1 Fc (aa216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYVY PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYLTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
11	IFNAR1 (aa28-436)	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIG PPEVHLEAEDKAIIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS K
12	IFNAR2 (aa27-243)	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC D LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVI EEQSEGIVKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQES ESAESAK
13	前导序列	MDWTWRILFLVAAATGTHA
14	VK3LP 前导序 列	METPAQLLFLLLLWLPDTTG
15	(Gly4Ser)4	GGGGSGGGSGGGSGGGGS

16	(Gly4Ser)3	GGGSGGGSGGGGS
17	(Gly4Ser)5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
18	NLG 接头	VDGASSPVNVSSPSVQDI
19	接头	LEA (EAAAK) <sub>4</sub> ALEA (EAAAK) <sub>4</sub> ALE
20	IgG1 Fc (SCC 铰链)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
21	IgG1 Fc 结构域 (SSS 铰链)	EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
22	IgG1 Fc 结构域, 具有 P238S (SCC 铰链)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
23	IgG1 Fc 结构域, 具有 P331S	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
24	IgG1 Fc 结构域, 具有 SSS, P238S 和 P331S	EPKSSDKTHTSPPSPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
25	IgG1 Fc 结构域, 具有 SCC, P238S 和 P331S	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPASIEKTIISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0651]

[0652]

26	人 IgG1 Fc 结构域(野生型)	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
27	接头	GGSG
28	接头	GSAT
29	O-连接的糖基化共有位点	CXXGGT/S-C
30	O-连接的糖基化共有位点	NST-E/D-A
31	O-连接的糖基化共有位点	NITQS
32	O-连接的糖基化共有位点	QSTQS
33	O-连接的糖基化共有位点	D/E-FT-R/K-V
34	O-连接的糖基化共有位点	C-E/D-SN
35	O-连接的糖基化共有位点	GGSC-K/R
36	IFNAR1(没有信号序列)	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNI TSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFT PFRKAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS KIWLIVGICIALFALPFVIYAAKVFLRCINIVVF PSLKPSSSIDEYFSEQPLKNLLLSTSEEQIEKCF I IENISTIATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGN YSNEDESESKTSEELQQDFV
37	IFNAR2(没有信号序列)	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCD

[0653]

		<p>LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL                  AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL                  QFDLSLVIEEQSEGIVKHKPEIKGNMSGNFYI                  IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL                  PPGQESESAESAIGGIITVFLIALVLTSTIVTL                  KWIGYICLRNSLPKVLNFHNFLAWPFPNLPPLA                  MDMVEVIYINRKKKVDYNYDDES DSDTEAAPRT                  SGGGYTMHGLTVRPLGQASATSTESQLIDPESEE                  EPDLPEVDVELPTMPKDSPQQLELLSGPCERRKS                  PLQDPFPEEDYSSTEGSGGRITFNVDLNSVFLRV                  LDDEDSDDLEAPLMLSSHLEEMVDPEDPDNVQSN                  HLLASGEGTQPTFPSPSSEGLWSEDAPSDQSDTS                  ESDVDLGDGYIMR</p>
38	(Gly4Ser)2	GGGGSGGGGS
39	(Gly4Ser)1	GGGS
40	RSLV-601 没有前导序列	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF                  SFDYQKTGMNWI KLSGCQNTSTKCNFSSLKLN                  VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIG                  PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF                  TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT                  YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP                  PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF                  LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ                  KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL                  PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL                  IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVVPNLKPLTV                  YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS                  KGGGGSGGGSGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPP                  CPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV                  VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY                  NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA                  SIEKTISKAKGQPREPQVYVLP PPSRDELTKNQVS                  LLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVL                  DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEAL                  HNHYTQKSLSLSPGK</p>
41	RSLV-602 没有前导序列	<p>ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS                  IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC                  LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL                  AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL                  QFDLSLVIEEQSEGIVKHKPEIKGNMSGNFYI                  IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL                  PPGQESESAESAIGGGSGGGSGGGSGGGGSE                  PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDT                  LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV</p>

[0654]

		HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTIISKAKGQPREPQVYVLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSAFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
42	RSLV-603 没有前导序列	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNIITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIG PPEVHLEAEDKAIIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGNHLKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPP CPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA SIEKTIISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSAFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
43	RSLV-604 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCD LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGIKVKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQSESAESAESAKGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGSE PKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIIEKTIISKAKGQPREPQVYVYPP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSAFALVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
44	前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc (aa 216-447),	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI

[0655]

	具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGG GGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVF LFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKF NRYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQP REPQVYVLPSPRDELTKNQVSLCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
45	IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W, 没有前 导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCD LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGIVKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQSESESAESAKGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTC PPCPAPELLGGSSVFLFPKPKDTLMISRTPVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLPSPRDELTKNQ VSLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
46	前导-IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有 突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKEP KSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPKPKDTL MISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLP SRDELTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
47	IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有 突变 C220S,	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCD LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGIVKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL

[0656]

	<p>P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W, 没有前导序列</p>	<p>PPGQESESAESAKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG GSSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLP PPSRDELTKNQVSL LCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPV LSDGSSFLLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>48</p>	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDI IDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDN WIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKL RIRAEKENTSSWYEVDSFT PFRKAQIGP PEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALD GLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKI YKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPV HCIKTTVENELPPENIEVSVQNQNYV LK WDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEI QAFLLPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGN TPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKS SDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PASIEKTI SKAKGQPREPQVYVYPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTT PPVLDSDGSFALVSKLTVDK SRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK</p>
<p>49</p>	<p>IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V, 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDI IDDNFILRWNRSDSVGN VTF SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTK CNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSW YEVDSFT PFRKAQIGPPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVI WKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTT VENELPPENIEVSVQNQNYV LKWDYTY ANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEI QAFLLPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGN TPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIEK KTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGG SEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGS SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVY PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFALV SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK</p>

[0657]

		SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
50	前导-IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有 突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDI ID DNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSSDKTHTCPPC PAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
51	IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc (aa 216-447), 具有 突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V, 没有前导序列	KNLKSPQKVEVDI IDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKII EKKTDVTVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS KEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYV YPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
52	RSLV-606	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDI ID DNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL

[0658]

	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-Fc (aa216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W</p>	<p>SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAI VHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSW KIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQ NQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGNHLKWKQIPDCENVKTTQCVFP QNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIK FDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAP KQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDE KLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGSGGG GSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFL FPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAS IEKTI SKAKGQPREPQVYVLP PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK</p>
<p>53</p>	<p>RSLV-606 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSD ESVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGC QNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAE KENTSSWYEVDSTPFRKAQIG PPEVH LEAEDKAI VHIHISPGTKDSVMWALD GLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSR HKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIG VYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQ NQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGNHLKWKQIPDCENVKTTQCV FPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFW SEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSD SFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEI IFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPL TVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAV CEKTKPGNTSKGGGSGGGGSEPKSSDK THTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKD TLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPASIEKTI SKAKGQPREPQVYVLP PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>54</p>	<p>RSLV-611 前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-Fc (aa 216-447), 具有 突变 C220S,</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSD PDYTDSECTFKISLRNFRSILSWELKN HSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKN CANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEP PEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQ FDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNM SGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQES ESAESAAGG</p>

	P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V	GGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
55	RSLV-611 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESA KGGGGSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
56	RSLV-608 前导-IFNAR1 (aa28-436)-Fc (aa216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, T366L, K392L, T394W	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEADKAI VHI SPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GYVSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYV LKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TFSWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYVLP SRDELTKNQVSL LCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
57	RSLV-608	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTKCNFSSLKLN

[0659]

[0660]

	<p>没有前导序列</p>	<p>VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRRKAQIG PPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQONQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPK DTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYV LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>58</p>	<p>RSLV-613 前导-IFNAR2 (aa27-243)-Fc (aa 216-447), 具有突变 C220S, P238S, P331S, T350V, L351Y, F405A, Y407V</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKEP KSSDKTHTCPPCPAPELLGGSSVFLFPPKPKDTL MISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPASIIEKTISKAKGQPREPQVYVYPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>59</p>	<p>RSLV-613 没有前导序列</p>	<p>ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC DLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQSESESAESAKEPKSSDKTHTCPPCPAPELLG GSSVFLFPPKPKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIIEKTISK AKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFAL VSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>

<p>60</p>	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV D KSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>[0661]</p>	<p>61 IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPF RKAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHC IKT TVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKII EKKT DVTVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>62</p>	<p>前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKN CANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG</p>

[0662]

	结构域, 具有 T366Y 突变	FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKLSLSLSPGK
63	IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQSESESAESAKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL P PSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
64	前导-IFNARI (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVD KSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0663]

<p>65</p>	<p>IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIG PPEVHLEAEDKAIIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DSDGSFFLTSLKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>66</p>	<p>前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLTSLKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNH YTQKSLSLSPGK</p>
<p>67</p>	<p>IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变 没有前导序列</p>	<p>ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC DLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAAGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE</p>

		YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRLSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSR DELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV F SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
69	IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变 没有前导序列	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRLSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKII EKKT DVTVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFY P SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[0664]

[0665]

<p>70</p>	<p>前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPHTHYTLLYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESAKGG GGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWyVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
<p>71</p>	<p>IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366Y 突变 没有前导序列</p>	<p>ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPHTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQSESESAESAKGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWyVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>72</p>	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDES VGNVTFSFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWyVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK</p>

[0666]

		KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLT <u>SKLT</u> VDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
73	IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变 没有前导序列	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNI TSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLT <u>S</u> KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
74	前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGG GGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLT <u>SKLT</u> VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
75	IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCD LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYI

	<p>Y407T 突变 没有前导序列</p>	<p>IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESA KGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP VLDS DGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>76</p>	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366Y 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDI ID DNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFT PFRKAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTC PPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL YCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNV FSC SVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>77</p>	<p>IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366Y 突变 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDI IDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFT PFRKAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHC IKT TVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKII EKKT DVTVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS KEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT</p>

[0667]

[0668]

		LPPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
78	前导-IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366Y 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
79	IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366Y 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLYCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
80	前导-IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 Y407T 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPC

[0669]

		PAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变 没有前导序列	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIG PPEVHLEAEDKAIIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	前导-IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具有 Y407T 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAKEP KSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLTSKLTVDKSRWQQGN VVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
82	IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL

[0670]

	<p>有 Y407T 突变 没有前导序列</p>	<p>QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG GPSVFLFPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL TSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKS LSLSPGK</p>
<p>83</p>	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL SGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFT PFRKAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPV IQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>84</p>	<p>IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFT PFRKAQIG PPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHC IKT TVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPV IQDYPL IYEIIFWENTSNAERKII EKKT DVTVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPKPKD TLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY</p>

[0671]

		NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESA KGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
85	IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQSESESAESA KGGGGGGGGGGGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
86	前导-IFNARI (aa28-436)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKAI VHI SPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGV EER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI G VYSPVHC I KTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN T SFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI

[0672]

		<p>YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER                  KIIIEKKTDTVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN                  KSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSGGGG                  SGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF                  PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW                  YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ                  DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE                  PQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAV                  EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVD                  KSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
87	<p>IFNAR1                  (aa28-436)-(Gly                  4Ser)4-IgG1 Fc                  结构域, 具有                  T366S, L368A                  和 Y407V 突变                  没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF                  SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLKLN                  VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFKAQIG                  PPEVHLEAEDKAIIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF                  TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT                  YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP                  PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF                  LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ                  KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL                  PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL                  IYEIIFWENTSNAERKIIIEKKTDTVTPNLKPLTV                  YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS                  KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPP                  CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV                  VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY                  NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA                  PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS                  LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD                  DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL                  HNHYTQKSLSLSPGK</p>
88	<p>前导-IFNAR2                  (aa27-243)-                  (Gly4Ser)4-                  IgG1 Fc 结构                  域, 具有                  T366S, L368A                  和 Y407V 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF                  KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK                  PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV                  LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG                  FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI                  VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNYCVSVY                  LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGG                  GGGGGGGGGGGGGGGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPA                  PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD                  VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST                  YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE                  KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSC                  AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD                  GSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNH                  YTQKSLSLSPGK</p>

<p>89</p>	<p>IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)4-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变 没有前导序列</p>	<p>ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLIPTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>90</p>	<p>前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDSVGNVTFSDYQKTGMDNWI KLSGCQNTSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSS GVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKA ALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPPPENIE VSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPNGHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQ NVFQKGIYLLRVQASDGNTSFWSEEIKFDTE IQAFLLPPVFNIRLSLSDSFHIYIGAPKQSG NTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKII EKKTDVTPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>91</p>	<p>IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIG PPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLS FTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPE TTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENEL PPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWL HAF LKRNPNGHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFP QNVFQKGIYLLRVQASDGNTSFWSEEIKFDTE IQAFLLPPVFNIRLSLSDSFHIYIGAPKQSGN TPVIQDYPL</p>

[0673]

[0674]

		IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
92	前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGG GGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
93	IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAAGGGGGGSEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
94	前导-IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2 IgG1 Fc 结构域, 具有	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDES VGNVTFSFDYQKTGMDNWIKL SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN TSSWYEVD SFTPF RKAQIGPPEVHLEAEDKAI VI HISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE

[0675]

	T366S, L368A 和 Y407V 突变	RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN KSSVFSDAVCEKTKPGNTSKGGGGSGGGGSEP CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK KVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	IFNAR1 (aa28-436)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变 没有前导序列	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNTSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRKAQIG PPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMWALDGLSF TYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETT YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKII EKKT DVTVPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFS SCSVMHEALHNHYTQKSL LSPGK
96	前导-IFNAR2 (aa27-243)-(Gly 4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESA GGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWXVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL

[0676]

		HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
97	IFNAR2 (aa27-243)-(Gly4Ser)2-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPTNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAAGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98	前导-IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI GYVSPVHC IKT TVENELPPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQC VFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKII EKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
99	IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366W 突变	KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLN VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI VIHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETT

[0677]

	没有前导序列	YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQ KGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLL PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL IYEIIFWENTSNAERKIEKKTDTVTPNLKPLTV YCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTS KEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTT LPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100	前导-IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366W 突变	MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSPDYTDESCTF KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK PEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAKEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
101	IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366W 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGI VKKHKPEIKGNMSGNFTYI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
102	前导-IFNAR1	MDWTWRILFLVAAATGTHAKNLKSPQKVEVDIID DNFILRWNRSDES VGNVTF SFDYQKTGMDNWI KL

[0678]

	<p>(aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变</p>	<p>SGCQNITSTKCNFSSLKLNVEEIKLRIRAEKEN  TSSWYEVDSFTPFRAQIGPPEVHLEAEDKAI  VHISPGTKDSVMWALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEE  RIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKI  GVYSPVHCIKTTVENELPPPENIEVSVQNQNYVL  KWDYTYANMTFQVQWLHAF LKRNP GNHLYKWKQI  PDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNN  TSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNIRSLSDSFHI  YIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAER  KII EKKT DVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLN  KSSVFS DAVCEKTKPGNTSKEPKSCDKTHTCPPC  PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVV  VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN  STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  IEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL  SCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLD  SDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH  NHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>103</p>	<p>IFNAR1 (aa28-436)-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变 没有前导序列</p>	<p>KNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDSVGNVTF  SFDYQKTGMDNWI KLSGCQNITSTKCNFSSLKLN  VYEEIKLRIRAEKENTSSWYEVDSFTPFRAQIG  PPEVHLEAEDKAI VHIHISPGTKDSVMWALDGLSF  TYSLVIWKNSSGVEER IENIYSRHKIYKLSPETT  YCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENELPP  PENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAF  LKRNP GNHLYKWKQI PDCENVKTTQCVFPQNVFQ  KGIYLLRVQASDGNN TSFWSEEIKFDTEIQAFLL  PPVFNIRSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPL  IYEIIFWENTSNAERKII EKKT DVTVPNLKPLTV  YCVKARAHTMDEKLNKSSVFS DAVCEKTKPGNTS  KEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK  DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG  EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG  KEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTL  LPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN  GQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ  QGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>
<p>104</p>	<p>前导-IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具有 T366S, L368A 和 Y407V 突变</p>	<p>MDWTWRILFLVAAATGTHAISYDSDPYTDESCTF  KISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLTYTIMSK  PEDLKVVKN CANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTV  LEGFSGNTTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVG  FTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGI  VKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLI PNTNYCVSVY  LEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPGQESESAESAKEP  KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL</p>

[0679]

		MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	IFNAR2 (aa27-243)-IgG1 Fc 结构域, 具 有 T366S, L368A 和 Y407V 突变 没有前导序列	ISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHS IVPTHYTLTYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFC LTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGNTTLFSCSHNFWL AIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEEL QFDLSLVIEEQSEGIVKHKHKEIKGNMSGNFYTI IDKLI PNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLL PPGQESESAESAKEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
106	IgG1 Fc 结构 域, 具有 T366Y 突变 (杵白 1)	EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	IgG1 Fc 结构 域, 具有 Y407T 突变 (杵白 1)	EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
108	IgG1 Fc 结构 域, 具有 T366W 突变 (杵白 2)	EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	IgG1 Fc 结构 域, 具有 T366S, L368A	EPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL

[0680]

	和 Y407V 突变 (杵白 2)	PPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	人 IgG4	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
111	人 IgG4 Fc 结构域	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
112	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
113	源自度拉糖肽的代表性 Fc 结构域 (S228P, F234A, L235A, L445P (EU)和 K478del (Kabat))	AESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG-
114	人 IgG4, 具有突变 K196Q, S228P, F296Y, E356K, R409K 和 H435R  来自 emicizumab 的突变	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEKEMTKNQVSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSLGK

[0681]

115	人 IgG4, 具有突变 K196Q, S228P, F296Y, R409K 和 K439E  来自 emicizumab 的突变	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTS <sup>Q</sup> GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGT <sup>Q</sup> TYTCNV <sup>D</sup> HKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCV <sup>V</sup> VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSLGGK
116	人 IgG4 Fc 结构域, 具有突变 F296Y, E356K, R409K 和 H435R  来自 emicizumab 的突变	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV <sup>V</sup> VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NRYTQKSLSLSLGGK
117	人 IgG4 Fc 结构域, 具有突变 F296Y, R409K 和 K439E  来自 emicizumab 的突变	PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV <sup>V</sup> VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALH NHYTQESLSLSLGGK
118	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有突变 S228P, F296Y, E356K, R409K, H435R, L445P, G446del (EU)和 K478del(Kabat)  来自 emicizumab 的突变	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCV <sup>V</sup> VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYIT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSP--
119	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有突变 S228P, F296Y, R409K,	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCV <sup>V</sup> VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYIT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

[0682]

	K439E, L445P, G446del(EU)和 K478del(Kabat) 来自 emicizumab 的 突变	NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQESLSLSP--
120	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 T350V, T366L, K392L, T394W (zymeworks)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYV LPPSQEEMTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
121	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具 有突变 T350V, L351Y, F405A, Y407V (zymeworks)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYV YPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFALVSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
122	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 T366Y (杵白 1)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLYCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
123	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 Y407T (杵白 1)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
124	人 IgG4 铰链+ Fc 结构域, 具有 突变 T336W (杵白 2)	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
125	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具 有突变 T366S, L368A, Y407V	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES

	(杵白 2)	NGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSR <sub>L</sub> TVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
126	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 S228P (稳定性: 减少 的 Fab 臂交换)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSR <sub>L</sub> TVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
127	人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 L235E (降低 FcR 结合)  (Alegre 等 1992)	ESKYGPPCPSCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSR <sub>L</sub> TVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
[0683]	128 人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具 有突变 F234A, L235A (降低 FcR 结合)  Xu 等 Cell Immunol 2000 200(1):16-26)	ESKYGPPCPSCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSR <sub>L</sub> TVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	129 人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 S228P, L235E (降低 FcR 结合)  Reddy 等, J Immunol 2000 164(4):1925-33)	ESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSR <sub>L</sub> TVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	130 人 IgG4 铰链 + Fc 结构域, 具有 突变 N297A (影 响糖基化, 因此 FcR 结合)  Borrok 等 ACS Chem Biol 2012 7(9):1596-1602	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVY LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLVSR <sub>L</sub> TVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
[0684]		

[0685] 参考文献

[0686] Von Kreudenstein等, mAbs 5:5, 646-654; September-October 2013.

- [0687] Bennett等, *J. Exp. Med.*, Vol.197, No.6, 711-723, March 2003.
- [0688] Kennedy等 *Lupus Science and Medicine*, 2015; 2: e00080.
- [0689] Doi:10.1136/lupus-2014-000080.
- [0690] Spiess等 *Molecular Immunology*, 2015, Oct; 67(2Pt A) 95-106.
- [0691] Ridgeway等, (1996) *Prot. Eng.* 9, 617-621.
- [0692] Atwell等, (1997) *J. Mol. Biol.* 270, 26-35.
- [0693] Labrijn等, (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 5145-5150.
- [0694] Gunasekaran等, (2010) *J. Biol. Chem.* 285, 19637-19646.
- [0695] Strop等, (2012) *J. Mol. Biol.* 420, 204-219.
- [0696] Moore等, (2011) *mAbs* 3, 546-557.
- [0697] Davis等, (2010) *Protein Eng. Des. Sel.* 23, 195-202
- [0698] Davis等, (2013), 美国专利 No. 8, 586, 713
- [0699] Doedens等, *J. Immunol.*, August 17, 2016, doi:10.4049/jimmunol.1601142.
- [0700] Khamashta等, *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-8. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-208562.
- [0701] deWeerd等, *J. Biol. Chem.*, (2007) Vol. 282, No. 28, 20053-20057. Furie等, *Arthritis & Rheumatology*, Vol. 69, No. 2, Feb 2017, 376-386.
- [0702] 等同
- [0703] 本领域技术人员将认识到或能够仅通过常规实验确定本文所描述的特定实施方案的许多等同方案。这些等同方案旨在由所附权利要求书涵盖。

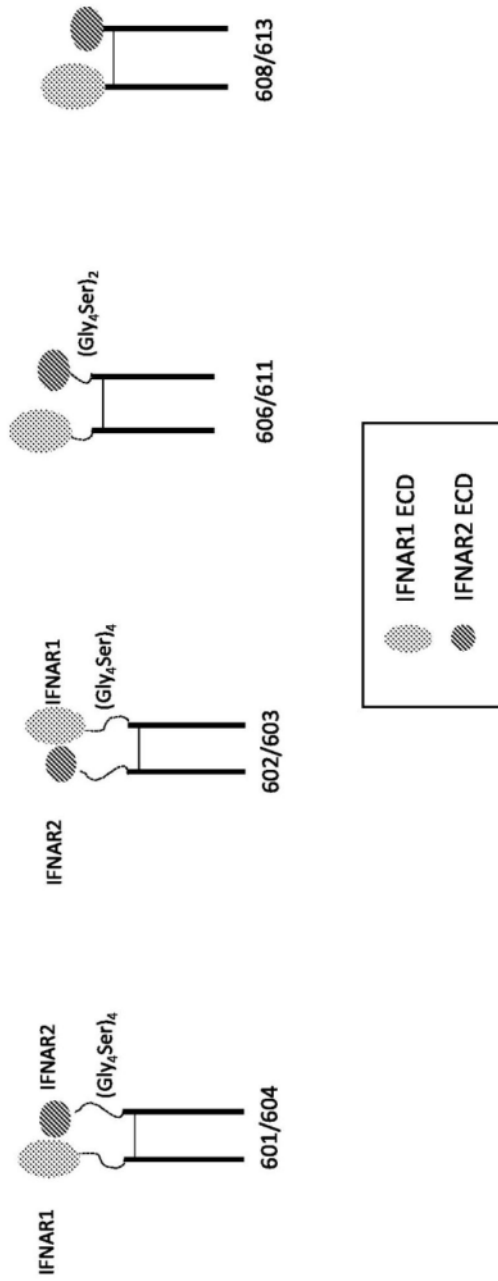


图1

接头长度对HEK-Blue IFN- $\alpha$  /  $\beta$  细胞中IFN  $\alpha$  诱导的SEAP产生的影响

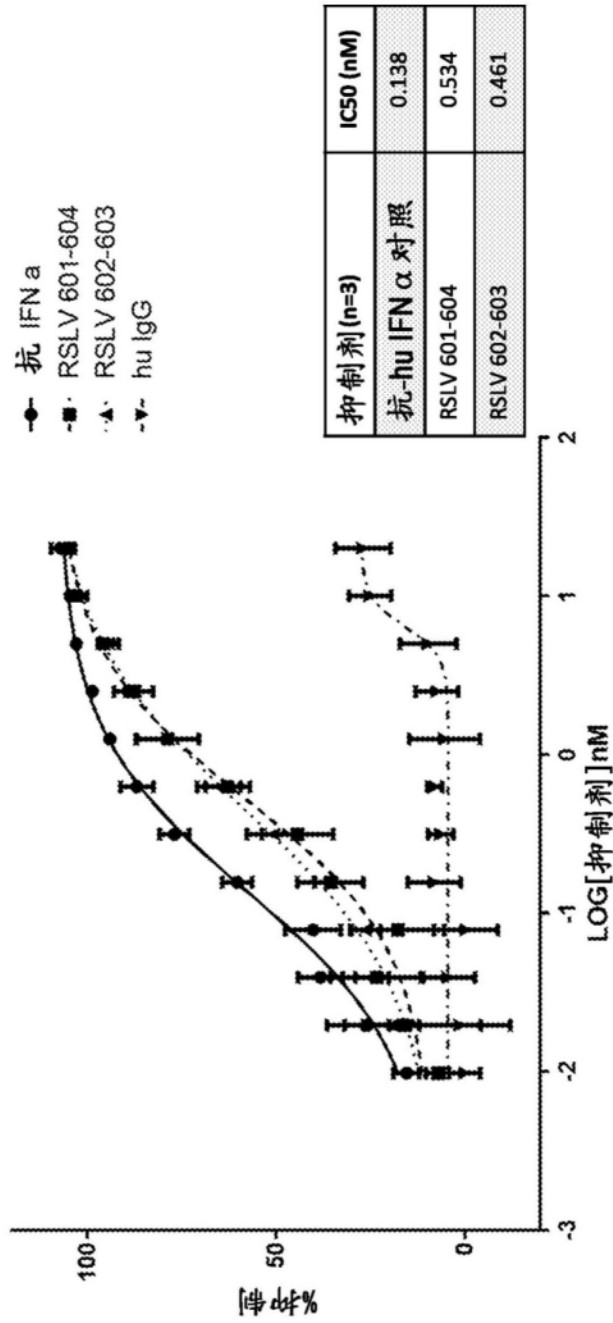


图2

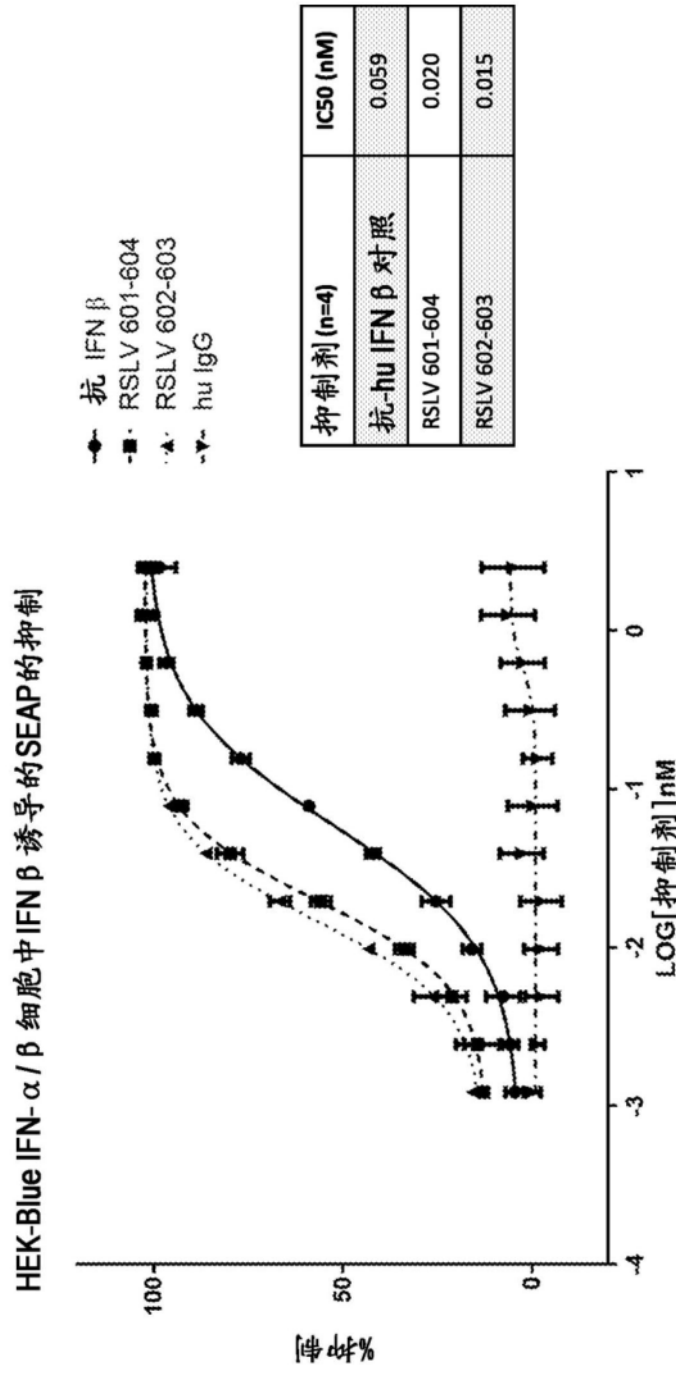


图3

接头长度对HEK-Blue IFN- $\alpha$ / $\beta$  细胞中IFN  $\alpha$  诱导的SEAP 产生的影响

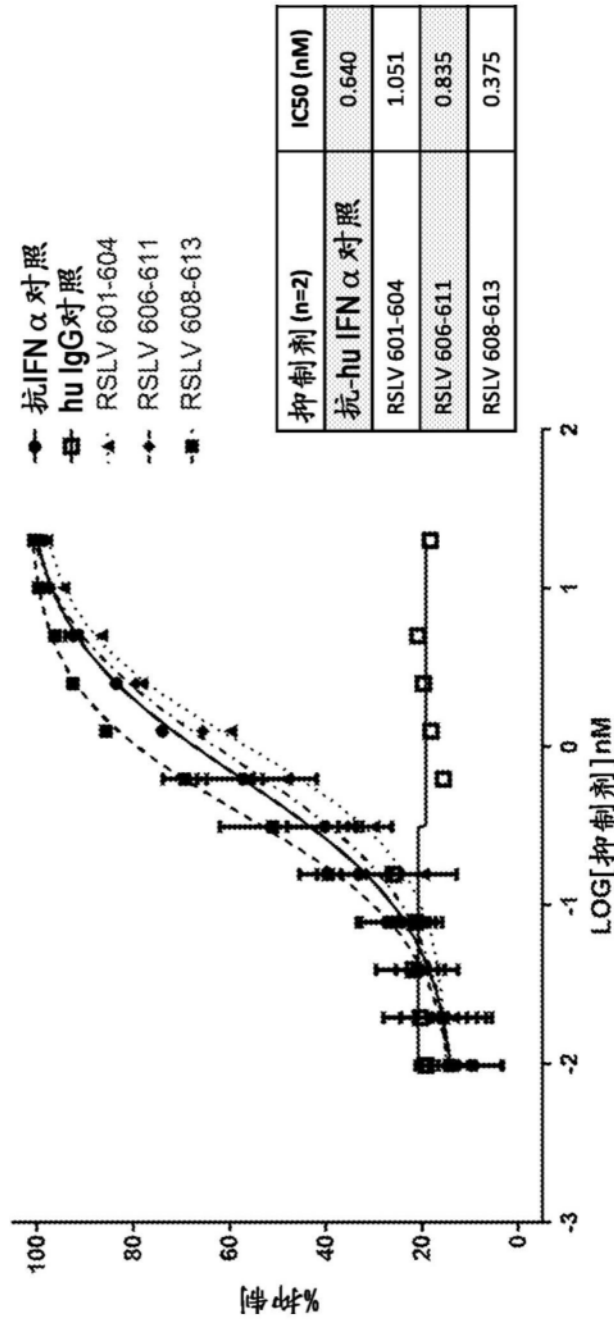


图4

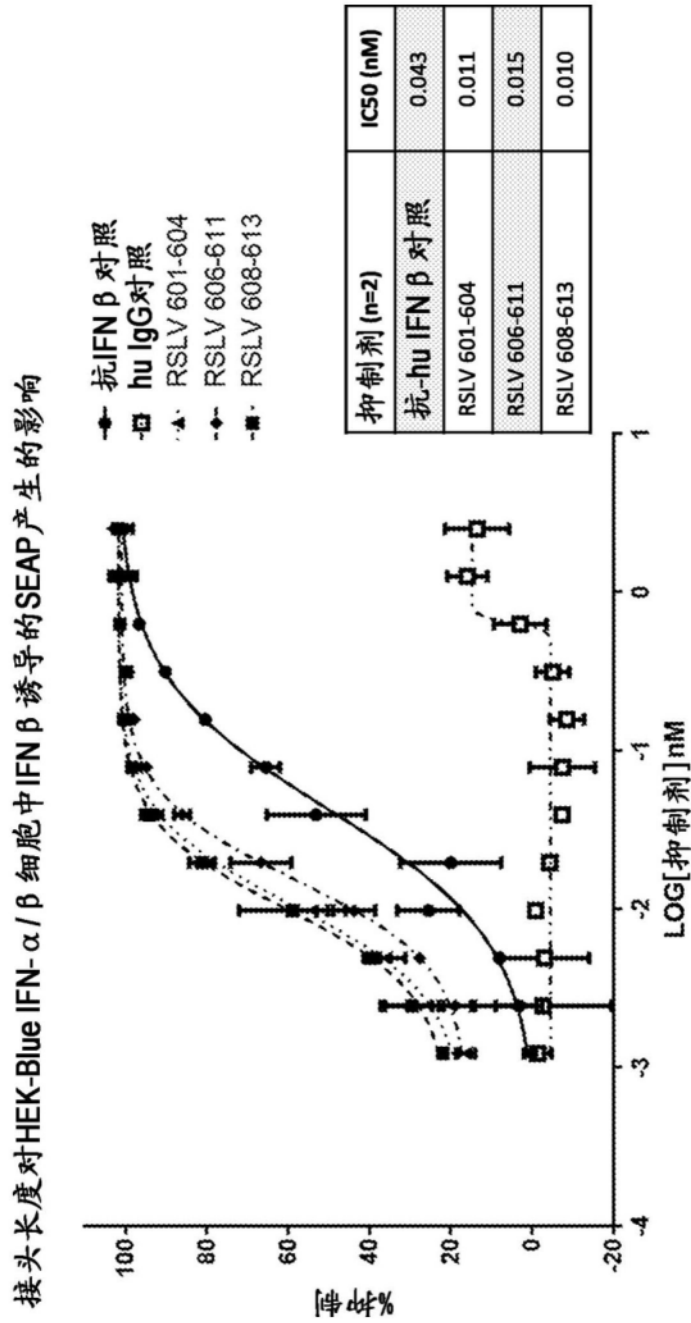


图5

用RSLV 601-604对冷冻的PBMC中SLE血清诱导的干扰素基因表达的抑制

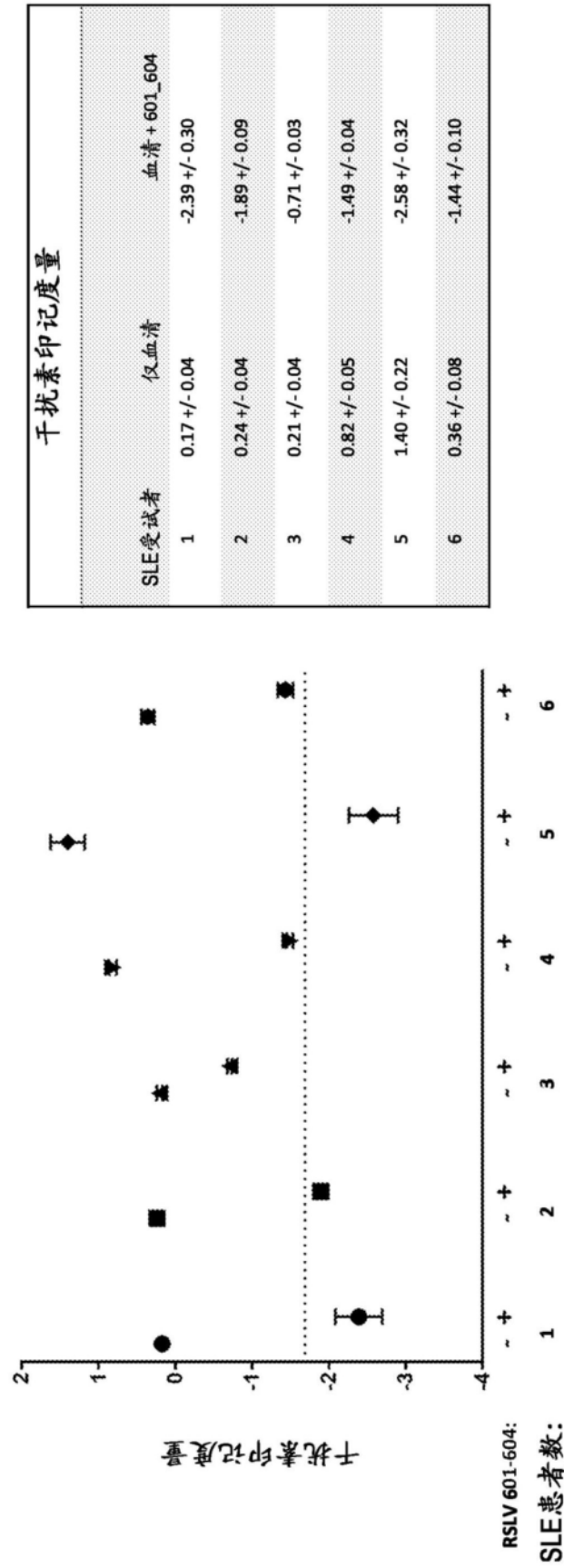


图6

用RSLV 608-613对PBMC中SLE血清诱导的干扰素基因表达的抑制

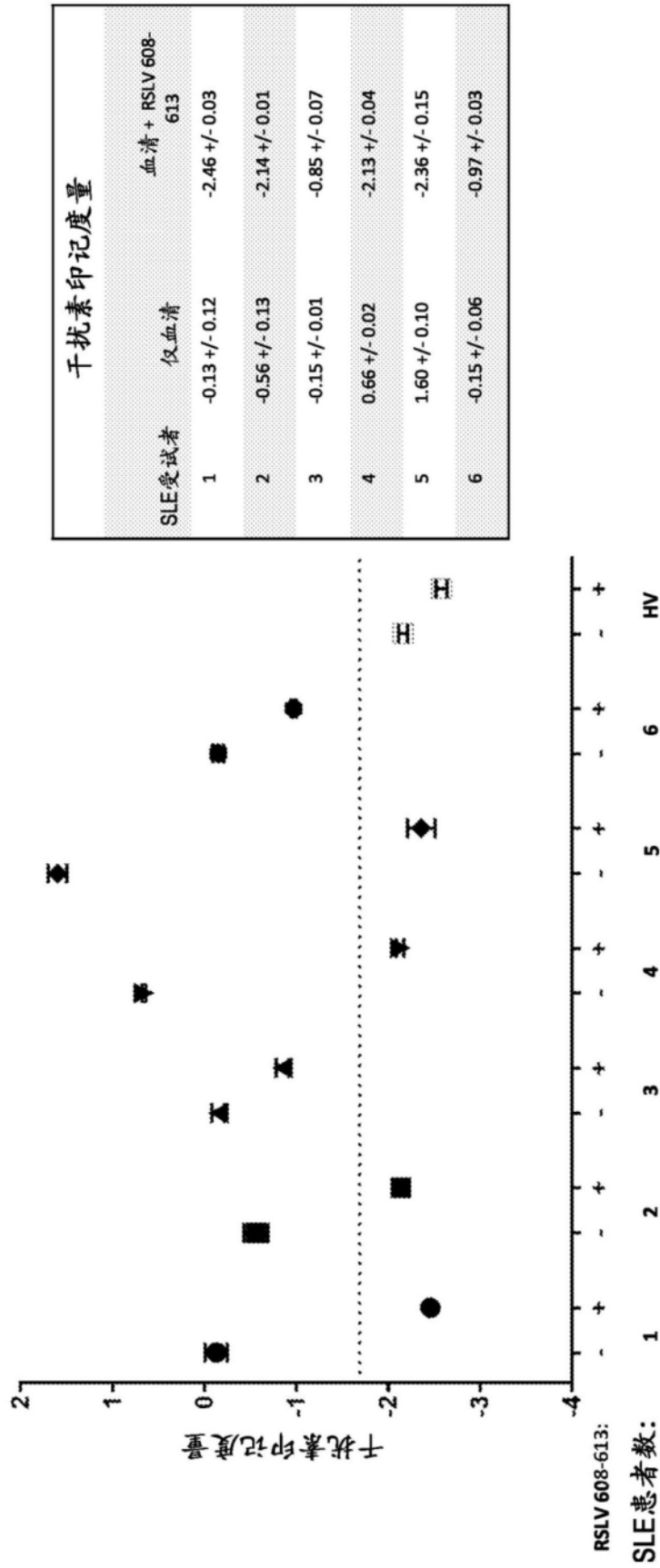


图7