



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114174336 B

(45) 授权公告日 2024.10.11

(21) 申请号 202080050832.8
(22) 申请日 2020.07.15
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114174336 A

(43) 申请公布日 2022.03.11
(30) 优先权数据
62/874,287 2019.07.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.12

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/069924 2020.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/009188 EN 2021.01.21

(73) 专利权人 英特维特国际股份有限公司
地址 荷兰博克斯梅尔

(72) 发明人 M·莫尔塞耶 张远征 I·塔佩
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
专利代理师 陈文平

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/85 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 103547595 A, 2014.01.29
US 2016311902 A1, 2016.10.27

审查员 高雅

权利要求书1页 说明书57页
序列表85页 附图3页

(54) 发明名称

针对人和犬CTLA-4的犬源化抗体

(57) 摘要

本发明提供具有特定序列和对犬CTLA-4具有高结合亲和力的犬源化抗人CTLA-4抗体。本发明还涉及这些抗体在治疗犬科动物和其它伴侣动物癌症中的用途。

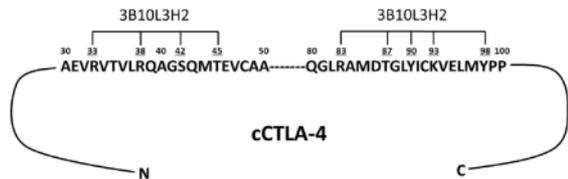


图5 犬CTLA-4上的3B10L3H2的表位是交联的。与抗体相互作用的残基的数量加下划线。

1. 一种特异性结合犬CTLA-4的分离的犬源化抗体或其抗原结合片段,其包含犬IgG重链和犬 κ 轻链;其中所述犬 κ 轻链包含三个轻链互补决定区(CDR):CDR轻链1(CDRL1)、CDR轻链2(CDRL2)和CDR轻链3(CDRL3);所述犬IgG重链包含三个重链CDR:CDR重链1(CDRH1)、CDR重链2(CDRH2)和CDR重链3(CDRH3):

- (a) 其中CDRL1由SEQ ID NO:54的氨基酸序列组成;
- (b) 其中CDRL2由SEQ ID NO:56的氨基酸序列组成;
- (c) 其中CDRL3由SEQ ID NO:58的氨基酸序列组成;
- (d) 其中CDRH1由SEQ ID NO:48的氨基酸序列组成;
- (e) 其中CDRH2由SEQ ID NO:50的氨基酸序列组成;和
- (f) 其中CDRH3由SEQ ID NO:52的氨基酸序列组成。

2. 权利要求1的分离的犬源化抗体,其中所述犬IgG重链包含选自下述的氨基酸序列:SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64和SEQ ID NO:66。

3. 权利要求1或2的分离的犬源化抗体,其中所述 κ 轻链包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

4. 权利要求1的分离的犬源化抗体,其中所述犬IgG重链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列并且所述犬 κ 轻链包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

5. 权利要求1的分离的犬源化抗体,其中所述犬IgG重链包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列并且所述犬 κ 轻链包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

6. 一种分离的核酸,其编码权利要求1、2、3、4或5的犬源化抗体的犬 κ 轻链。

7. 一种分离的核酸,其编码权利要求1、2、3、4或5的犬源化抗体的犬IgG重链。

8. 表达载体,其包含权利要求6或7的分离的核酸。

9. 权利要求8的表达载体,其包含权利要求6和7的分离的核酸。

10. 宿主细胞,其包含一种或多种权利要求8或9的表达载体。

11. 药物组合物,其包含权利要求1、2、3、4或5的抗体和可药用载体或稀释剂。

12. 权利要求11的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于增加需要其的受试者中免疫细胞的活性。

13. 权利要求12的用途,其中所述药物用于:

- a. 治疗癌症;
- b. 治疗感染或感染性疾病;或
- c. 作为疫苗佐剂。

14. 一种产生特异性结合CTLA-4的犬源化抗体或其抗原结合片段的方法,其包括:

a. 在其中表达核酸的条件下在培养基中培养权利要求10的宿主细胞,从而产生包含轻链和重链可变区的多肽;以及

b. 从宿主细胞或培养基回收所述多肽。

15. 权利要求1的分离的犬源化抗体,其包含:

包含选自SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44和SEQ ID NO:46的氨基酸序列的 κ 轻链,和包含选自下述的氨基酸序列:SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64和SEQ ID NO:66的犬IgG重链。

针对人和犬CTLA-4的犬源化抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请在35 U.S.C. §119(e) 下要求2019年7月15日提交的临时申请美国序列号62/874,287的优先权,将其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及共刺激或共抑制信号传导途径的蛋白质(包括CTLA-4)的抗体。更特别地,本发明进一步涉及针对人CTLA-4的犬源化抗体(caninized antibodies),其具有特异性序列和对犬CTLA-4的高结合亲和力。本发明还涉及本发明的抗体在治疗犬科动物的癌症中的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 免疫应答的起始或终止经由信号传导途径介导,所述信号传导途径由在许多免疫细胞(最值得注意的是T淋巴细胞和抗原呈递细胞(APC))的表面上表达的一组蛋白质之间的复杂相互作用活化。共刺激信号传导途径导致免疫应答的发展,并且已经显示最重要的是通过T细胞表面上的CD28与APC表面上的B7.1(也称为CD80)和B7.2(也称为CD86)家族成员的相互作用介导的。B7.1和B7.2被认为执行类似的功能。

[0006] 相反,共抑制途径导致免疫应答的抑制或终止,并且已经显示是通过T细胞上的CTLA-4和APC上的B7.1/B7.2蛋白之间的相互作用介导的。已经显示另外的共抑制信号传导途径是通过T细胞上的程序性细胞死亡受体1(PD-1)和APC上的程序性细胞死亡受体配体1或2(PD-L1/PD-L2)蛋白之间的相互作用介导的。此外,还已经显示PD-L1和B7.1之间的相互作用也可以在T细胞中产生抑制信号。

[0007] B7.1和B7.2是免疫球蛋白(Ig)超家族的成员[Sharpe and Freeman, Nature Reviews, 2:116-126(2002)]。B7.1在活化的B细胞、活化的T细胞以及巨噬细胞和树突细胞上表达[Swanson and Hall, Eur J. Immunol., 23:295-298(1993); Razi-Wolfe et al., PNAS, 89:4210-4214(1992)]。B7.2在树突状细胞、朗格汉斯细胞和B细胞上组成型表达。此外, B7.2在单核细胞上表达,并且在IFN- γ 刺激之后上调[Larsen et al., Immunol., 152:5208-5219(1994); Inaba, J. Exp. Med. 180:1849-1860(1994)]。

[0008] B7.1和B7.2结合CD 28和CTLA-4,具有不同的功能结果[Linsley et al., PNAS, 87:5031-5035(1990); Linsley et al., J. Exp. Med., 173:721-730(1991); Azuma et al., Nature 366:76-79(1993); Freeman et al., Science 262:909-912(1993)]。B7.1和B7.2与CTLA-4的结合比B7.1/B7.2与CD 28的结合具有高得多的亲和力[van der Merwe, J. Exp. Med. 185:393-402(1997)]。

[0009] CD28是同源二聚体糖蛋白,其是Ig超家族的成员[Aruffo and Seed, PNAS, 84:8573-8577(1987)]。成熟蛋白质具有134个氨基酸残基的单个细胞外可变结构域,其包含对反受体(counter receptor)结合必不可少的六肽基序MYPPPY[Riley and June, Blood, 105:13-21(2005)]。CD28的41个氨基酸的胞质结构域含有四个酪氨酸残基,其在活化时可以被磷酸化[Sharpe and Freeman, Nat. Rev. Immunol., 2:116-126(2002)]。CD28在大多数

CD4+T细胞和约50%的CD8+T细胞上表达[Gross et al., *J. Immunol.*, 149:380-388(1992); Riley and June, *Blood*, 105:13-21(2005)]。在T细胞受体(TCR)连接之后, B7.1/B7.2与CD28的结合为T细胞提供了关键的共刺激信号, 从而允许T细胞活化和随后的免疫应答发展[Reiser et al., *PNAS*, 89:271-275(1992); Jenkins et al., *J. Immunol.*, 147:2461-2466(1991)]。已经表明, 在不存在CD28信号的情况下, T细胞经历细胞凋亡或进入无应答状态[Jenkins et al., *J. Exp. Med.* 165:302-319(1987); Jenkins et al., *PNAS*, 84:5409-5413(1987); Schwartz, *Science*, 248:1349-1356(1990)]。CD28-B7.1/B7.2结合可以改变活化所需的TCR连接的阈值水平(例如, 抗原-MHC复合物的量), 减少刺激初始细胞所需的时间并增强T细胞应答的幅度[Soskic et al., *Advances in Immunology*, 124:96-123(2014)]。

[0010] CTLA-4(CD152)也是Ig超家族的成员, 并且由单个细胞外结构域、跨膜结构域和短胞质尾组成[Swanson, *Immunology*; 1010:169-177(2000)]。另外, CTLA-4与CD28共享约30%的氨基酸同一性。CTLA-4不在初始T细胞上组成型表达, 尽管其在CD28连接和T细胞活化之后不久快速上调, 其中CTLA-4的峰值表达水平在初始T细胞活化之后约48-96小时[Alegre et al., *J. Immunol.*, 157:4762-4770(1996); Freeman et al., *J. Immunol.*, 149:3795-3801(1992)]。CTLA-4以比CD28高得多的亲和力结合B7.1和B7.2两者[van der Merwe et al., *J. Exp. Med.*, 185:393-402(1997)]。然而, 与CD28结合B7.1或B7.2的刺激作用相反, CTLA-4作为抑制性受体起作用, 其对于免疫应答的下调是至关重要的[Walrus et al., *Immunity*, 1:405-413(1994); Walrus, *J. Exp. Med.*, 183:2541-2550(1996); Krummel和Allison, *J. Exp. Med.*, 183:2533-2540(1996)]。CTLA-4介导其免疫抑制功能的机制与其充当CD28与B7.1/B7.2之间相互作用的竞争性抑制剂的能力有关[综述在Swanson, *Immunology*, 1010:169-177(2000)中]。CTLA-4在免疫下调中的关键作用在CTLA-4缺陷的小鼠中得到证实, 所述小鼠在3-5周龄时因为发展了以多个器官的T细胞浸润为特征的淋巴增殖性疾病而死亡[Tivol et al., *Immunity*, 3:541-5417(1995); Waterhouse et al., *Science*, 270:985-988(1995)]。还证实CTLA-4敲除的后果取决于CD28与其配体B7.1和B7.2的相互作用, 如在CTLA-4/B7-1/B7-2三重敲除小鼠中没有疾病所示[Mandelbrot et al., *J. Exp. Med.*, 189:435-440(1999)]。这也通过在CTLA-4敲除小鼠中重复施用CTLA-4 Ig得到的抗淋巴增殖的保护得到证实[Tivol et al., *J Immunol.*, 158:5091-5094(1997)]。

[0011] 另外, 已经显示用抗体阻断CTLA-4的作用增强体外和体内的T细胞应答, 并增加抗肿瘤免疫应答[Leach et al., *Science*, 271:1734-1736(1996)]。基于这些发现, 进行CTLA-4阻断剂如单克隆抗体的开发以提供用于治疗癌症的治疗模态[Hodi et al., *PNAS*, 100(8):4712-4717(2003); Phan GQ et al., *PNAS*, 100(14):8372-8377(2003); Attia, *Journal of Clinical Oncology*, 23(25):6043-6053(2005); Comin-Anduix et al., *Journal of Translational Medicine*, 6:22-22(2008); W02000037504 A2; U.S. 8,017,114 B2; W02010097597A1; W02012120125 A1; 和Boutros et al., *Nat Rev Clin Oncol.*, 13(8):473-486(2016)]。

[0012] PD-1是CD28/CTLA-4免疫调节受体家族的成员。PD-1也是Ig超家族的成员, 并且包含结合其配体的细胞外可变结构域和结合信号传导分子的胞质尾[综述在Zak et al., *Cell Structure*, 25:1163-1174(2017)]。PD-1的胞质尾包含两个酪氨酸基的信号传导基序[Zhang et al., *Immunity* 20:337-347(2004)]。在未刺激的T细胞、B细胞或骨髓细胞上没

有发现PD-1表达。然而,在活化之后,PD-1表达在这些细胞上上调[Chemnitz et al., J.Immunol.,173:945-954(2004);Petrvas et al.,J.Exp.Med.,203:2281-2292(2006)]。PD-1与CTLA-4最密切相关,共享约24%的氨基酸同一性[Jin et al.,Current Topics in Microbiology and Immunology,350:17-37(2010)]。当与在APC表面上表达的PD-L1和PD-L2结合时,PD-1减弱T细胞活化。这些配体中的任一种与PD-1的结合负调节经由T细胞受体(TCR)的抗原信号传导。迄今为止,仅发现PD-L1和PD-L2充当PD-1的配体。与CTLA-4一样,PD-1结合似乎传递负免疫调节信号。通过PD-L1或PD-L2连接PD-1导致对TCR介导的增殖和细胞因子产生的抑制[Jin et al.,Current Topics in Microbiology and Immunology,350:17-37(2010)]。与CTLA-4缺陷的动物相反,PD-1缺陷的小鼠在生命中死亡迟得多,并显示自身免疫的迹象,尽管观察到的影响的严重程度不如CTLA-4缺陷的动物显示出的那些严重[Nishimura et al.,Immunity,11(2):141-151(1999);Nishimura et al.,Science,291(5502):319-322(2001)]。尽管PD-1信号传导途径目前正在进行深入研究,但是迄今为止的研究表明PD-L1/PD-L2/PD-1相互作用参与一些免疫应答的负调节,因为TCR刺激下游的信号减少导致细胞因子分泌减少和T细胞增殖受损以及T细胞产生细胞毒性分子的减少[Freeman et al.,J.Exp.Med.,192(7):1027-1034(2000)]。

[0013] PD-L1 (CD274) 是I型膜蛋白,由IgV样和IgC样细胞外结构域、疏水性跨膜结构域和短胞质尾(由30个氨基酸组成)组成,具有未知的信号转导性质。PD-L1被认为是B7家族的成员,并且与B7家族成员共享约20%的氨基酸同一性。PDL1结合在活化的T细胞、B细胞和骨髓细胞上发现的其受体PD-1。PD-L1还结合共刺激分子B7.1,但不结合CD86[Butte et al., Immunology,45(13):3567-3572(2008)]。B7.1对于PD-L1的亲合力介于其对CD28和CTLA-4的亲合力之间。相关分子PD-L2对于CD80或CD86没有亲合力,但共享作为受体的PD-1。PD-L1与T细胞上的其受体PD-1的接合递送抑制TCR介导的IL-2产生和T细胞增殖的信号。PD-L1与PD-1的结合还有助于在向初始T细胞呈递抗原期间配体诱导的TCR下调。另外,PD-L1与T细胞上的B7.1结合导致T细胞凋亡。PD1和PD-L1作为T细胞活化抑制剂的作用已经在许多研究中得到证实。基于这些发现,进行PD-1和PD-L1阻断剂如单克隆抗体的开发,以提供用于治疗癌症和感染性疾病的治疗模式。

[0014] 已经开发了阻断犬PD-1、PD-L1和CTLA-4的结合和活性的人源化单克隆抗体,并且目前可用于治疗被诊断患有几种不同类型的癌症之一的人类受试者。类似地,还报道了阻断犬PD-1和PD-L1的结合和活性的犬源化单克隆抗体[U.S.9,944,704B2、U.S.10,106,607B2和U.S.2018/0237535A1,将其全部内容通过引用并入本文]。然而,迄今为止还没有阻断犬CTLA-4的结合和活性的犬源化单克隆抗体的任何报道。

[0015] 本文对任何参考文献的引用不应当被解释为承认这样的参考文献可作为本申请的“现有技术”获得。

[0016] 发明简述

[0017] 本发明涉及犬源化抗人CTLA-4抗体,其对犬CTLA-4具有特异性结合亲合力,并且具有阻断犬CTLA-4与犬CD80和/或CD86结合的能力。本发明还涉及这样的抗体在治疗疾病如癌症和/或由感染引起的疾病中的用途。

[0018] 因此,本发明提供一种特异性结合CTLA-4的分离的犬源化抗体,其包含犬IgG重链和犬 κ 或 λ 轻链,或所述犬化抗体的抗原结合片段。在这种类型的特定实施方案中,所述犬 κ

或 λ 轻链包含三个轻链互补决定区(CDR),即CDR轻链1(CDRL1)、CDR轻链2(CDRL2)和CDR轻链3(CDRL3),并且所述犬IgG重链包含三个重链CDR,即CDR重链1(CDRH1)、CDR重链2(CDRH2)和CDR重链3(CDRH3),所有六个CDR均得自哺乳动物CTLA-4抗体。本发明犬源化抗体及其片段的特定实施方案结合犬CTLA-4和/或阻断犬CTLA-4与犬CD80和/或CD86的结合。

[0019] 在某些实施方案中,所述犬源化抗体的CDRL1包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列,CDRL2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列,和CDRL3包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。在相关实施方案中,所述犬源化抗体的CDRH1包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,CDRH2包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,和CDRH3包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0020] 在特定实施方案中,所述犬源化抗体的CDRL1由SEQ ID NO:53的核苷酸序列编码,CDRL2由SEQ ID NO:55的核苷酸序列编码,和CDRL3由SEQ ID NO:57的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述犬源化抗体的CDRH1由SEQ ID NO:47的核苷酸序列编码,CDRH2由SEQ ID NO:49的核苷酸序列编码,和CDRH3由SEQ ID NO:51的核苷酸序列编码。

[0021] 在更特定的实施方案中,所述犬源化抗体的CDRL1包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列,CDRL2包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列,和CDRL3包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列,另外,所述犬源化抗体的CDRH1包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,CDRH2包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,和CDRH3包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0022] 对于本发明的某些实施方案,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列,在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:33的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:34的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:34的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0023] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列,在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:35的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:36的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:36的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0024] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:39的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:38的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:38的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0025] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:39的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:40的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:40的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序

列。

[0026] 对于本发明的某些实施方案,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列,在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:59的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:60的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:60的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0027] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:61的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:62的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:62的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0028] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:63的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:64的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:64的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0029] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的重链包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述重链由SEQ ID NO:65的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:66的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述重链在SEQ ID NO:66的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0030] 在某些实施方案中,所述犬源化抗体的犬轻链是 κ 链。在可替代的实施方案中,所述犬轻链是 λ 链。在特定的实施方案中,所述 κ 轻链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列,在更特定的实施方案中,所述 κ 轻链由SEQ ID NO:41的核苷酸序列编码。在相关实施方案中,所述 κ 轻链在SEQ ID NO:42的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述 κ 轻链在SEQ ID NO:42的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0031] 在特定的实施方案中,所述犬源化抗体的 κ 轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述 κ 轻链由SEQ ID NO:43的核苷酸序列编码。在相关的实施方案中,所述 κ 轻链在SEQ ID NO:44的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述 κ 轻链在SEQ ID NO:44的氨基酸序列的功能保守变体内包含氨基酸序列SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58。

[0032] 在仍然其它实施方案中,所述犬源化抗体的 κ 轻链包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,所述 κ 轻链由SEQ ID NO:45的核苷酸序列编码。在相关的实施

方案中,所述 κ 轻链在SEQ ID NO:46的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列。在仍然其它实施方案中,所述 κ 轻链在SEQ ID NO:46的氨基酸序列的功能保守变体内包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0033] 本发明进一步提供犬源化抗体,其包含本发明的任何轻链和本发明的任何重链。在特定的实施方案中,所述分离的犬源化抗体包含重链和 κ 轻链,所述重链在SEQ ID NO:36或SEQ ID NO:62的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:62的氨基酸序列或SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52氨基酸序列,并且所述 κ 轻链在SEQ ID NO:46的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列或包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,分离的犬源化抗体包含含有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的 κ 轻链。在其它特定的实施方案中,分离的犬源化抗体包含含有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的 κ 轻链。

[0034] 在其它特定的实施方案中,所述分离的犬源化抗体包含重链和 κ 轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或在SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:66的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50和SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述 κ 轻链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或在SEQ ID NO:42的氨基酸序列的保守变体内包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:58的氨基酸序列。在更特定的实施方案中,分离的犬源化抗体包含含有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的 κ 轻链。在仍然其它特定的实施方案中,分离的犬源化抗体包含含有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的重链和含有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的 κ 轻链。

[0035] 本发明进一步提供编码本发明的犬源化抗体的任一轻链的分离的核酸。类似地,本发明进一步提供编码本发明的犬源化抗体的任一重链的分离的核酸。本发明进一步提供包含本发明的一种或多种分离的核酸的表达载体。本发明还提供包含一种或多种本发明的表达载体的宿主细胞。

[0036] 在特定的实施方案中,抗体是重组抗体或其抗原结合片段。在相关的实施方案中,可变重链结构域和可变轻链结构域通过柔性接头连接,形成单链抗体。

[0037] 在特定的实施方案中,抗体或抗原结合片段是Fab片段。

[0038] 在其它实施方案中,抗体或抗原结合片段是Fab'片段。在其它实施方案中,抗体或抗原结合片段是(Fab')₂片段。在仍然其它实施方案中,抗体或抗原结合片段是双抗体。在特定的实施方案中,抗体或抗原结合片段是结构域抗体。在更特定的实施方案中,抗体或抗原结合片段是骆驼源化的单结构域抗体。

[0039] 在特定的实施方案中,犬源化抗人CTLA-4抗体或抗原结合片段增加治疗的犬受试者的免疫应答。

[0040] 因此,本发明进一步提供编码如本文公开的犬源化抗人CTLA-4抗体或抗原结合片段的分离的核酸。在相关的实施方案中,这样的抗体或抗原结合片段可用于制备治疗犬科动物受试者中的癌症的药物。可替代地或联合地,本发明提供本发明的任何抗体或抗体片段用于诊断用途的用途。在仍然另外的实施方案中,提供包含本文公开的任何犬源化抗体或抗原结合片段的试剂盒。

[0041] 在仍然另外的实施方案中,提供表达载体,其包含编码本发明的任何犬源化抗人 CTLA-4抗体或抗原结合片段的分离的核酸。本发明还涉及包含本文所述的任何表达载体的宿主细胞。在特定的实施方案中,本发明的这些核酸、表达载体或多肽可用于制备抗体的方法中。

[0042] 本发明进一步包括包含本发明的犬源化抗体或其抗原结合片段与可药用载体或稀释剂的药物组合物。另外,本发明提供增加免疫细胞的活性的方法,其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的这样的药物组合物。在特定的实施方案中,受试者是犬科动物。在可替代的实施方案中,受试者是猫科动物。在仍然其它实施方案中,受试者是马科动物。在某些实施方案中,所述方法用于治疗癌症。在其它实施方案中,所述方法用于治疗感染或感染性疾病。在仍然其它实施方案中,本发明的犬源化抗体或其抗原结合片段用作疫苗佐剂。

[0043] 通过参考以下附图简述和详细说明将更好地理解本发明的这些和其它方面。

[0044] 附图简述

[0045] 图1显示了针对一系列选择的嵌合抗体(如所指出的)用犬CTLA-4的ELISA结果,证实了它们的结合活性: • 3B10, Δ 8H5, ▼ 611, ▲ 10D1, ▽ 3B3, 0 418, □ 411, ■ 1E2和+Iso-对照。各个嵌合抗体描述在下表1中。Iso-对照是针对与CTLA-4无关的抗原的犬源化鼠抗体。

[0046] 图2显示一系列犬源化3B-10抗体(如所指出的)的ELISA结果,证实了犬源化3B-10抗体强结合犬CTLA-4 • 3B10 MC, ■ c3B10L2-H3, ▲ c3B10L3-H3, ▼ c3B10L2-H2, 0 c3B10L3-H2, □ c3B10L3-H4和Δ c3B10L1-H1。L1、L2和L3分别对应于下表5中的VL1、VL2和VL3,并且H1、H2、H3和H4分别对应于下表4中的VH1、VH2、VH3和VH4。3B10 MC是与图1中描述的相同的嵌合抗体。

[0047] 图3提供在嵌合体或犬源化3B10抗体存在下用犬CD86和犬CTLA-4的ELISA结果。• 3B10 MC, ■ c3B10L1-H1, ▲ c3B10L3-H2, ▼ c3B10L3-H4和Iso-对照。结果证实了针对犬CD86与嵌合体和犬源化3B10抗体两者的犬CTLA-4的结合相互作用的抗体阻断活性。Iso-对照是针对与CTLA-4无关的抗原的犬源化鼠抗体。

[0048] 图4显示了犬PBMC在经选择的CTLA-4嵌合抗体活化后产生的IFN γ 生成,如[1E2、3B10、10D1、8H5、611、411和418]所示和如上图1所述。

[0049] 图5鉴定犬CTLA-4的表位,其包含现有技术SEQ ID NO:68的氨基酸序列,其与犬源化3B10L3H2(3B10VL3VH2)抗体相互作用。

[0050] 发明详述

[0051] 缩写:

[0052] 在本发明的整个详细说明和实施例,将使用以下缩写:

[0053] ADCC 抗体依赖性细胞毒性

[0054] CDC 补体依赖性细胞毒性

[0055] CDR 免疫球蛋白可变区中的互补决定区,使用Kabat编号系统定义

[0056] CHO 中国仓鼠卵巢

[0057] EC50 导致50%功效或结合的浓度

[0058] ELISA 酶联免疫吸附测定

[0059] FR 抗体构架区:不包括CDR区的免疫球蛋白可变区。

- [0060] HRP 辣根过氧化酶
- [0061] IFN 干扰素
- [0062] IC50 导致50%抑制的浓度
- [0063] IgG 免疫球蛋白G
- [0064] Kabat 由Elvin A.Kabat[Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda, Md. (1991)]开创的免疫球蛋白比对和编号系统
- [0065] mAb 单克隆抗体(也称为Mab或MAb)
- [0066] MES 2-(N-吗啉代)乙磺酸
- [0067] MOA 作用机制
- [0068] PCR 聚合酶链反应
- [0069] PK 药代动力学
- [0070] SEB 葡萄球菌肠毒素B
- [0071] TT 破伤风类毒素
- [0072] V区 在不同抗体之间在序列上可变的IgG链的区段。其延伸至轻链中的Kabat残基109和重链中的Kabat残基113。
- [0073] VH 免疫球蛋白重链可变区
- [0074] VK 免疫球蛋白κ轻链可变区
- [0075] 定义:

[0076] 为了可以更容易地理解本发明,下面特别地定义了某些技术和科学术语。除非在本文中其它地方特别地定义,否则本文中使用的所有其它技术和科学术语都具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0077] 如本文(包括所附权利要求书)使用的,除非上下文另有明确规定,否则词语的单数形式比如“一”、“一个(种)”和“该”包括其相应的复数指代。

[0078] 除非上下文另外指出或明确指出,否则“活化”在其应用于细胞或受体时指用配体活化或处理细胞或受体。“配体”涵盖天然和合成配体,例如细胞因子、细胞因子变体、类似物、突变蛋白和衍生自抗体的结合化合物。“配体”还涵盖小分子,例如细胞因子的肽模拟物和抗体的肽模拟物。“活化”可以指由内部机制以及外部或环境因素调节的细胞活化。

[0079] 分子的“活性”可以描述或指分子与配体或受体的结合、催化活性;刺激基因表达或细胞信号传导、分化或成熟的能力;抗原活性、其他分子活性的调节等。分子的“活性”还可以指调节或维持细胞与细胞相互作用(例如粘附)的活性,或维持细胞结构(例如细胞膜或细胞骨架)的活性。“活性”还可以意味着比活性,例如[催化活性]/[mg蛋白质]或[免疫活性]/[mg蛋白质]、生物区室中的浓度等。“活性”可以指先天或适应性免疫系统的组分的调节。

[0080] “施用”和“处理”在其应用于动物(例如犬科动物实验对象)、细胞、组织、器官或生物流体时指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物(例如犬科动物受试者)、细胞、组织、器官或生物流体的接触。细胞的处理涵盖试剂与细胞的接触,以及试剂与流体的接触,其中流体与细胞接触。

[0081] “施用”和“处理”还指例如通过试剂、诊断剂、结合化合物或通过另一种细胞对细

胞的体外和离体处理。术语“受试者”包括任何生物体,优选动物,更优选哺乳动物(例如犬科动物、猫科动物或人),最优选犬科动物。

[0082] “治疗(treat)”或“处理(treating)”指在内部或外部向例如具有一种或多种疾病症状或疑似患有疾病的犬科动物受试者或患者施用治疗剂,例如含有本发明的任何抗体或抗原结合片段的组合物,所述试剂对所述犬科动物受试者或患者具有治疗活性。通常,所述试剂以有效地减轻和/或改善受治疗的受试者或群体中的一种或多种疾病症状的量施用,无论是以任何临床上可测量的程度上诱导这样的症状的消退或抑制这样的症状的进展。有效地减轻任何具体疾病症状的治疗剂的量(也被称为“治疗有效量”)可以根据因素比如患者(例如,犬科动物、猫科动物或马科动物)的疾病状态、年龄和重量以及药物组合物在受试者中引发期望应答的能力而变化。可以通过兽医或其他熟练的卫生保健提供者通常使用的任何临床测量以评估该症状的严重程度或进展状态来评价疾病症状是否已经减轻或改善。尽管本发明的一个实施方案(例如,治疗方法或制品)可能不会在减轻每个受试者中的靶疾病症状中都有效,但是其应当减轻统计学上显著数目的受试者中的靶疾病症状,如通过本领域已知的任何统计学检验(例如学生t-检验、卡方检验、根据Mann和Whitney的U-检验、Kruskal-Wallis检验(H-检验)、Jonckheere-Terpstra-检验和Wilcoxon-检验)所确定的。

[0083] “治疗”在其应用于人、兽医(例如犬科动物)或研究受试者时,指治疗性处理以及研究和诊断应用。当其应用于人、兽医(例如犬科动物)或研究受试者或细胞、组织或器官时,“治疗”涵盖本发明的抗体或抗原结合片段与例如犬科动物或其他动物受试者(例如,猫科动物)、细胞、组织、生理区室或生理流体的接触。

[0084] 术语“免疫应答”指例如淋巴细胞、抗原呈递细胞、吞噬细胞、粒细胞和由上述细胞或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用,其导致对哺乳动物体(例如犬体)的癌细胞、感染病原体或侵入性病原体的细胞或组织的选择性损伤、破坏或消除。

[0085] 犬源化抗人CTLA-4抗体

[0086] 本发明提供结合犬CTLA-4的分离的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段,以及这样的抗体或片段的用途。

[0087] 如本文使用的犬源化抗人CTLA-4抗体指特异性结合哺乳动物CTLA-4的犬源化抗体。特异性结合哺乳动物CTLA-4(特别是犬CTLA-4)的抗体是与这样的抗体:其显示出与其他抗原相比,优先结合哺乳动物CTLA-4,但这种特异性不需要绝对结合特异性。如果其结合决定了从犬科动物获得的生物样品中犬CTLA-4的存在,或者如果其能够改变犬CTLA-4的活性而不会过度干扰犬样品中其他无关犬蛋白质的活性,例如不会产生不期望的结果,例如在诊断背景中的假阳性或在治疗背景中的副作用,则认为犬源化抗人CTLA-4抗体对犬CTLA-4是“特异性的”。犬源化抗人CTLA-4抗体需要的特异性程度可取决于抗体的预期用途,并且至少由其用于预期目的的适用性来限定。预期方法的抗体或衍生自抗体的抗原结合位点的结合化合物与其抗原或其变体或突变蛋白结合的亲和力比与任何其他犬抗原的亲和力大至少两倍,优选至少10倍,更优选至少20倍,并且最优选至少100倍。然而,特异性结合犬CTLA-4的分离抗体可以与其它抗原交叉反应,特别是密切相关的抗原,例如猫CTLA-4、马CTLA-4和/或人CTLA-4。

[0088] 如本文使用的,如果抗体结合包含犬CTLA-4的序列的多肽,但在任何地方几乎都不结合缺乏犬CTLA-4氨基酸序列的其它犬蛋白质,则认为抗体特异性结合包含给定序列

(在这种情况下,为犬CTLA-4)的多肽。例如,特异性结合包含犬CTLA-4的多肽的抗体可以结合FLAG[®]加标签形式的犬CTLA-4,但是不特异性结合其它FLAG[®]加标签的犬蛋白。

[0089] 如本文中使用的,除非另有说明,否则“抗体片段”或“抗原结合片段”指抗体的抗原结合片段,即保留特异性地结合被全长抗体结合的抗原(例如,犬CTLA-4)的能力的抗体片段,例如保留一个或多个CDR区域的片段。抗原结合片段的实例包括,但不限于Fab、Fab’、F(ab’)₂和Fv片段;双体;直链抗体;单链抗体分子,例如,sc-Fv;纳米抗体(nanobodies)和由多个抗体片段形成的多特异性抗体。

[0090] 通常,当以摩尔基准表示活性时,本发明的犬源化抗体或其抗原结合片段保留其犬CTLA-4结合活性的至少10%(当与相应亲本抗体相比时)。优选地,本发明的抗体或抗原结合片段保留亲本抗体的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更多的犬CTLA-4结合亲和力。

[0091] 本发明包括被称为具有确定氨基酸序列的抗体的“保守变体”的抗体。如本文使用的“保守抗体”相对于具有确定氨基酸序列的本发明犬源化抗体在其氨基酸序列中具有一个、两个、三个或更多个保守氨基酸取代。本发明进一步包括被称为具有确定氨基酸序列的犬源化抗体的“功能保守变体”的抗体。如本文使用的“功能保守变体”相对于犬源化抗体的氨基酸序列具有一个、两个、三个或更多个非保守氨基酸取代。术语“保守变体”和“功能保守变体”仅针对本发明的相应犬源化抗体的犬框架中的氨基酸残基变化而使用,而不针对犬源化抗体的特定CDR而使用。重要的是,“保守变体”和/或“功能保守变体”基本上不改变包含所定义氨基酸序列的本发明的相应犬源化抗体的生物活性。

[0092] “分离的抗体”指纯化状态,并且在这种情况下指分子基本上不含其他生物分子,例如核酸、蛋白质、脂质、碳水化合物或其他材料,例如细胞碎片和生长培养基。通常,术语“分离的”不旨在指完全不存在这种材料或不存在水、缓冲液或盐,除非它们以实质上干扰如本文所述的结合化合物的实验或治疗用途的量存在。

[0093] 每个轻链/重链对的可变区形成抗体的抗原结合位点。因此,通常,完整抗体具有两个结合位点。除了在双功能或双特异性抗体中,两个结合位点通常是相同的。

[0094] 通常,重链和轻链两者的可变结构域包含位于相对保守的框架区(FR)内的三个高变区,也称为互补决定区(CDR)。CDR通常通过侧面为框架区,使得能够结合特定表位。通常,从N末端到C末端,轻链和重链可变域(区)均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。向每个结构域的氨基酸的分配通常是根据以下文献的定义:Sequences of Proteins of Immunological Interest,Kabat,et al.;National Institutes of Health,Bethesda,Md.,5th ed.,NIH Publ.No.91-3242(1991);Kabat,Adv.Prot.Chem.32:1-75(1978);Kabat,et al.,J.Biol.Chem.252:6609-6616(1977);Chothia,et al.,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)或Chothia,et al.,Nature 342:878-883(1989)。

[0095] 如本文使用的术语“高变区”指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含来自“互补决定区”或“CDR”(即轻链可变结构域中的CDRL1、CDRL2和CDRL3以及重链可变结构域中的CDRH1、CDRH2和CDRH3)的氨基酸残基。[参见Kabat et al.Sequences of Proteins of Immunological Interest,,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991),通过序列定义抗体的CDR区;还参见Chothia and Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987),通过结构定义抗体的CDR区]。

[0096] 如本文使用的术语“框架”或“FR”残基指除本文定义为CDR残基的高变区残基之外的那些可变结构域残基。犬源化抗体的框架表示犬框架的一部分。

[0097] 除非另有说明,否则如本文使用的术语“犬科动物”包括所有家养狗、家犬 (*Canis lupus familiaris*或*Canis familiaris*)。

[0098] 如本文使用的术语“猫科动物”指猫科的任何成员。家猫、纯种和/或杂种伴侣猫、以及野猫(wild cats)或野生猫(feral cats)都是猫科动物。

[0099] 如本文使用的术语“犬框架”指除本文定义为CDR残基的高变区残基之外的犬抗体的重链和轻链的氨基酸序列。对于犬源化抗体,在大多数实施方案中,天然犬CDR的氨基酸序列在两条链中都被相应的外源CDR(例如,来自小鼠抗体的CDR)取代。任选地,犬抗体的重链和/或轻链可包含一些外源非CDR残基,例如,以便保持犬抗体内的外源CDR的构象,和/或修饰Fc功能,如下讨论的。

[0100] 存在四种已知的狗IgG的IgG重链亚型,称为IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D。两种已知的轻链亚型被称为 λ 和 κ 。

[0101] 除了结合和活化犬免疫细胞之外,针对CTLA-4的犬或犬源化抗体也可以为设计为具有两个另外的属性:

[0102] 1. 缺乏效应子功能,如抗体依赖性细胞毒性作用(ADCC)和补体依赖性细胞毒性作用(CDC),以及

[0103] 2. 易于使用工业标准技术(例如基于蛋白A色谱的技术)大规模纯化。

[0104] 没有一种天然存在的犬IgG同种型满足这两个标准。例如,IgG-B可以使用蛋白A纯化,但具有高水平的ADCC活性。另一方面,IgG-A弱结合A蛋白,但也显示出不期望的ADCC活性。此外,IgG-C和IgG-D都不能在蛋白A柱上纯化,尽管IgG-D不显示ADCC活性。(IgG-C具有相当大的ADCC活性)。本发明通过提供对CTLA-4具有特异性的突变犬IgG-B抗体克服了这一困难[参见,U.S. 10,106,607B2,将其全部内容通过参考引入本文]。这些抗体都缺乏效应子功能如ADCC,并且可以使用工业标准蛋白A色谱容易地纯化。

[0105] 如本文使用的术语“犬源化抗体”指包含来自非犬来源的三个重链CDR和三个轻链CDR的抗体,例如抗人CTLA-4抗体以及犬框架或修饰的犬框架。修饰的犬框架包含一个或多个氨基酸变化。在某些实施方案中,修饰的犬框架进一步优化犬源化抗体的效力,例如,增加其与犬CTLA-4的结合和/或其阻断犬CTLA-4与犬CD80和/或CD86结合的能力。

[0106] “同源性”指当两个多核苷酸序列或两个多肽序列最佳比对时它们各自之间的序列相似性。当两个比较的序列中的一个位置被相同的碱基或氨基酸单体亚基占据时,例如,如果两个DNA分子的每一个中的一个位置被腺嘌呤占据,则分子在该位置是同源的。同源性百分比是两个序列共有的同源位置数除以比较的位置总数 $\times 100$ 。例如,当将序列最佳地比对时,如果两个序列的10个位置中的6个是匹配的或同源的,则所述两个序列是60%同源的。通常,当比对两个序列以给出最大同源性百分比时,做出所述比较。

[0107] 如本文使用的,当两个序列的氨基酸残基相同时,一个氨基酸序列与第二氨基酸序列100%“相同”或具有100%“同一性”。因此,当两个氨基酸序列的50%氨基酸残基相同时,一个氨基酸序列与第二氨基酸序列50%“相同”。在给定蛋白包含的连续氨基酸残基段中执行序列对比,例如,对比蛋白或多肽的部分。在一个特定的实施方案中,考虑选择的缺失或插入,其否则会改变两个氨基酸序列之间的对应性。

[0108] “分离的核酸分子”指基因组、mRNA、cDNA或合成来源的DNA或RNA或其一些组合,其与在自然界中其中发现分离的多核苷酸的多核苷酸的全部或部分无关,或与在自然界中没有与其连接的多核苷酸连接。为了本公开的目的,应当理解,“包含特定核苷酸序列的核酸分子”不涵盖完整的染色体。“包含”指定核酸序列的分离的核酸分子除了指定序列之外,还可以包括多达10种或甚至多达20种或更多种其他蛋白质或其部分或片段的编码序列,或者可以包括可操作地连接的调节序列,其控制所列举的核酸序列的编码区的表达,和/或可以包括载体序列。

[0109] 短语“控制序列”指对于可操作地连接的编码序列在特定宿主生物体中的表达必需的DNA序列。适用于原核生物的控制序列例如包括启动子、任选的操纵子序列和核糖体结合位点。已知真核细胞使用启动子、聚腺苷酸化信号和增强子。

[0110] 当核酸与另一个核酸序列发生功能关联时,所述核酸是“可操作地连接的”。例如,如果前序列或分泌前导序列的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,则其可操作地连接多肽的DNA;如果启动子或增强子影响序列的转录,则其可操作地连接编码序列;或者如果核糖体结合位点被定位以便于翻译,则其可操作地连接编码序列。通常,“可操作地连接”指被连接的DNA序列是连续的,并且在分泌前导序列的情况下,是连续的且处于阅读相。然而,增强子不必是连续的。通过在方便的限制性位点处连接来完成连接。如果不存在这样的位点,则根据常规实践使用合成的寡核苷酸适体或接头。还应容易理解,当本文提供核酸序列时,其可包括终止密码子。然而,由于终止密码子是可互换的,在序列中包含特定终止密码子不应被视为该序列的必要部分。

[0111] 如本文使用的表述“细胞”、“细胞系”和“细胞培养”可互换地使用,并且所有这些名称都包括子代。因此,词语“转化子”和“转化的细胞”包括原代受试细胞和由其衍生出的培养物,而不考虑转移的次数。还应当理解,由于有意或无意的突变,并非所有子代都将具有精确相同的DNA含量。包括具有如与在最初转化细胞中筛选的功能或生物活性相同的突变体子代。在预期不同名称的情况下,从上下文中将是清楚的。

[0112] 如本文使用的“种系序列”指未重排的免疫球蛋白DNA序列的序列。可以使用未重排的免疫球蛋白序列的任何合适的来源。人种系序列可以例如在美国国立卫生研究院(the United States National Institutes of Health.)的国家关节炎和肌肉骨骼疾病和皮肤疾病研究所(the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases)的网站上从 **JOINSOLVER**[®] 种系数据库得到。小鼠种系序列可以例如如在 Giudicelli et al. [Nucleic Acids Res. 33:D256-D261 (2005)] 中描述的得到。

[0113] 示例性的犬源化抗人CTLA-4抗体的性质

[0114] 本发明提供分离的犬源化抗人CTLA-4抗体及所述抗体或其抗原结合片段在治疗疾病(例如,治疗犬科动物中癌症)中的使用方法。结合犬CTLA-4的犬源化抗人CTLA-4抗体的实例包括,但不限于:包含犬IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D重链和/或犬κ轻链连同抗人CTLA-4CDR的抗体。因此,本发明提供分离的犬源化抗人CTLA-4和/或其抗原结合片段,其结合犬CTLA-4并阻断犬CTLA-4与犬CD86和/或犬CD80的结合。

[0115] “保守修饰的变体”或“保守取代”指蛋白质中的氨基酸被具有类似特征(例如电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、骨架构象和刚性等)的其它氨基酸取代,使得可以经常进行变化而不改变蛋白质的生物活性。本领域技术人员认识到,一般而言,多肽的非必需区中的

单个氨基酸取代基本上不改变生物活性[参见,例如Watson et al.,Molecular Biology of the Gene,The Benjamin/Cummings Pub.Co.,p.224(4th Ed.;1987)].此外,结构或功能相似的氨基酸的取代不太可能破坏生物活性。本发明的抗体或抗原结合片段的各种实施方案包含具有本文公开的序列例如SEQ ID NO:34、36、38、40、42、44、60、62、64或66的多肽链,或在非CDR区域中包含多至1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20或更多个保守氨基酸取代的多肽链。示例性保守取代列在表A中。

[0116] 表A

[0117] 示例性的保守氨基酸取代

[0118]

原始残基	保守取代
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr

原始残基	保守取代
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0119] 本实施例还考虑了本实施例抗体的功能保守变体。如本文使用的“功能保守变体”指其中一个或多个氨基酸残基已经被改变而不改变期望性质(如抗原亲和力和/或特异性)的抗体或片段。这样的变体包括,但不限于用具有相似性质的氨基酸替换氨基酸,比如上表A的保守氨基酸取代。

[0121] 核酸

[0122] 本实施例进一步包括编码本文公开的犬源化抗人CTLA-4抗体的免疫球蛋白链及其抗原结合片段的核酸。例如,本实施例包括下表中列出的所有新核酸。

[0123] 本实施例还包括编码免疫球蛋白多肽的核酸,当通过BLAST算法(其中选择算法的参数以在相应参照序列的整个长度上给出相应序列之间的最大匹配)执行对比时,所述免疫球蛋白多肽包含与本文提供的抗体的犬框架的氨基酸序列至少约70%相同,优选地至少约80%相同,更优选地至少约90%相同和最优选地至少约95%相同(例如,95%、96%、97%、98%、99%、100%)的犬框架的氨基酸序列。本实施例进一步提供编码免疫球蛋白多肽的核酸,当与BLAST算法(其中选择算法的参数以在相应参照序列的整个长度上给出相应序列之间的最大匹配)执行对比时,所述免疫球蛋白多肽包含与任何参考氨基酸序列至少约70%相似性,优选至少约80%相似性,更优选至少约90%相似性,最优选至少约95%相似性(例如,95%、96%、97%、98%、99%、100%)的氨基酸序列,所述核酸也包括在本实施例中。

[0124] 序列同一性是指当两个序列最佳比对时,两个多肽在等同位置的氨基酸是相同的程度。序列相似性包括相同的残基和不相同的生化相关的氨基酸。具有相似性质并且可以互换的生化相关氨基酸为上文讨论的。

[0125] 以下参考文献涉及经常用于序列分析的BLAST算法:BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F., et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990); Gish, W., et al., Nature Genet. 3:266-272 (1993); Madden, T.L., et al., Meth. Enzymol. 266:131-141 (1996); Altschul, S.F., et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 (1997); Zhang, J., et al., Genome Res. 7:649-656 (1997); Wootton, J.C., et al., Comput. Chem. 17:149-163 (1993); Hancock, J.M. et al., Comput. Appl. Biosci. 10:67-70 (1994); ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, 第5卷, 增刊3, M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-

352, (1978); Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, vol. 5, suppl. 3." (1978), M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358 (1978), Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., J. Mol. Biol. 219:555-565 (1991); States, D.J., et al., Methods 3:66-70 (1991); Henikoff, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919 (1992); Altschul, S.F., et al., J. Mol. Evol. 36:290-300 (1993); ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268 (1990); Karlin, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877 (1993); Dembo, A., et al., Ann. Prob. 22:2022-2039 (1994); 和 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), pp. 1-14, Plenum, New York (1997)。

[0126] 本发明还提供了包含本发明核酸的表达载体,其中核酸可操作地连接控制序列,当宿主细胞用载体转染时,所述控制序列被宿主细胞识别。还提供了包含本发明的表达载体的宿主细胞和用于产生本文公开的抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括:在培养基中培养携带编码抗体或抗原结合片段的表达载体的宿主细胞,和从所述宿主细胞或培养基分离所述抗原或其抗原结合片段。

[0127] 表位结合和结合亲和力

[0128] 本发明进一步提供与犬源化抗人CTLA-4抗体结合犬CTLA-4上相同表位的抗体或其抗原结合片段,所述犬源化抗人CTLA-4包含SEQ ID NO:36和/或SEQ ID NO:46的氨基酸序列。犬源化抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段能够抑制犬CTLA4与犬CD80和/或CD86的结合。

[0129] 犬源化抗人CTLA-4抗体可以通过如下实施例中所述的方法重组产生。可以用作表达本文公开的抗体或片段的宿主的哺乳动物细胞系是本实施例熟知的,并且包括许多可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的永生化细胞系。这些尤其包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、NS0、SP2细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人肝细胞癌细胞(例如,Hep G2)、A549细胞、3T3细胞、HEK-293细胞和许多其它细胞系。哺乳动物宿主细胞包括人、小鼠、大鼠、狗、猴、猪、山羊、牛、马和仓鼠细胞。通过确定哪些细胞系具有高表达水平,选择特别优选的细胞系。可以使用的其他细胞系是昆虫细胞系例如Sf9细胞、两栖动物细胞、细菌细胞、植物细胞和真菌细胞。当将编码重链或其抗原结合部分或片段、轻链和/或其抗原结合片段的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞中时,通过将宿主细胞培养足以允许抗体在宿主细胞中表达或更优选地允许抗体分泌到宿主细胞生长的培养基中的一段时间来产生抗体。

[0130] 可以使用标准蛋白质纯化方法从培养基中回收抗体。此外,可以使用许多已知技术增强本发明的抗体(或来自其的其他部分)从生产细胞系的表达。例如,谷氨酰胺合成酶基因表达系统(GS系统)是在某些条件下增强表达的常用方法。全部或部分地结合欧洲专利号0 216 846、0 256 055和0 323 997以及欧洲专利申请号89303964.4讨论GS系统。

[0131] 一般而言,在特定细胞系或转基因动物中生产的糖蛋白将具有在所述细胞系或转基因动物中生产的糖蛋白所特有的糖基化模式。因此,抗体的特定糖基化模式将取决于用

于生产所述抗体的特定的细胞系或转基因动物。然而,由本文提供的核酸分子编码或包含本文提供的氨基酸序列的所有抗体构成本发明,与抗体可能具有的糖基化模式无关。类似地,在特定实施方案中,具有仅包含非岩藻糖基化N-聚糖的糖基化模式的抗体可能是有利的,因为已经显示这些抗体在体外和体内均通常显示出比其岩藻糖基化对应物更有效的功效[参见例如,Shinkawa等人,J.Biol.Chem.278:3466-3473(2003);美国专利号6,946,292和7,214,775]。

[0132] 本发明还包括本文公开的犬源化抗人CTLA-4抗体的抗体片段。所述抗体片段包括F(ab)₂片段,其可以通过例如胃蛋白酶酶促切割IgG来产生。Fab片段可以通过例如用二硫苏糖醇或巯基乙胺还原F(ab)₂来产生。Fab片段是通过二硫键附加至VH-CH1链的VL-CL链。F(ab)₂片段是又通过两个二硫键附加的两个Fab片段。F(ab)₂分子的Fab部分包括二硫桥位于其之间的Fc区的一部分。Fv片段是V_L或V_H区域。

[0133] 在一个实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含重链恒定区,例如,犬恒定区,比如IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D犬重链恒定区或其变体。在另一个实施方案中,所述抗体或抗原结合片段包含轻链恒定区,例如,犬轻链恒定区,比如λ或κ犬轻链区域或其变体。作为举例,且非限制性地,所述犬重链恒定区可以来自IgG-B[例如,修饰的IgG-B,U.S.10,106,607 B2,将其全部内容通过引用并入本文],并且所述犬轻链恒定区可以来自κ。

[0134] 抗体工程

[0135] 本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体已经经过工程化以包括对亲本(即,犬)单克隆抗体的可变结构域内的犬框架(包括犬框架残基)的修饰,例如以改善抗体的性质。

[0136] 实验和诊断用途

[0137] 本发明的犬源化抗人CTLA-4或其抗原结合片段也可以用在犬CTLA-4蛋白的诊断测定中,例如,检测其在特定肿瘤细胞、组织或血清中的表达。这样的诊断方法可用于各种疾病诊断,特别是犬科动物的某些癌症。

[0138] 例如,这种方法包括以下步骤:

[0139] (a) 用犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段包被基质(例如,微孔滴定板孔的表面,例如,塑料板);

[0140] (b) 向所述基质施加待测试犬CTLA-4的存在的样品;

[0141] (c) 洗涤所述板,使得所述样品中未结合的物质被去除;

[0142] (d) 施加可检测地标记的抗体(例如,酶连接的抗体),其也对CTLA-4抗原具有特异性;

[0143] (e) 洗涤所述基质,使得未结合的、标记的抗体被去除;

[0144] (f) 如果标记的抗体是酶连接的,则施用被所述酶转化成荧光信号的化学物质;和

[0145] (g) 检测所述标记的抗体的存在。

[0146] 在一个进一步的实施方案中,标记的抗体用过氧化物酶标记,所述过氧化物酶与ABTS[例如,2,2'-联氨基-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)]或3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)反应以产生可检测的颜色变化。可替代地,所述标记的抗体用可检测的放射性同位素(例如,³H)标记,所述放射性同位素可以在闪烁剂存在下用闪烁计数器检测。本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体可以用在蛋白质印迹或免疫蛋白印迹程序中。

[0147] 这样的程序形成本发明的一部分,且包括例如:

[0148] (i) 使待测试结合的犬CTLA-4或其片段的存在的膜或其他固体基质与本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段接触。这样的膜可以采用基于硝酸纤维素或乙烯基[例如,聚偏二氟乙烯(PVDF)]膜的形式,在非变性PAGE(聚丙烯酰胺凝胶电泳)凝胶或SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳)凝胶中待测试犬CTLA-4存在的蛋白质已经转移到该膜上(例如,在凝胶中电泳分离之后)。在膜与犬源化鼠抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段接触之前,任选地用例如脱脂奶粉等封闭膜,以便结合膜上的非特异性蛋白质结合位点。

[0149] (ii) 将所述膜洗涤一次或多次以除去未结合的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段和其他未结合的物质;和

[0150] (iii) 检测结合的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段。

[0151] 可以通过将抗体或抗原结合片段与可检测标记的第二抗体(抗免疫球蛋白抗体)结合,然后检测第二抗体的存在来检测结合的抗体或抗原结合片段。

[0152] 本文公开的犬源化抗人CTLA-4抗体和其抗原结合片段也可用于免疫组织化学。这样的方法形成本发明的一部分,并且包括例如(1)使待测试犬CTLA-4的存在的细胞与例如本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段接触;和(2)检测细胞上或细胞中的抗体或片段。

[0153] 如果抗体或抗原结合片段本身被可检测地标记,则可以直接检测。可替代地,抗体或抗原结合片段可以被检测的可检测标记的第二抗体结合。

[0154] 本文公开的某些犬源化抗人CTLA4抗体及其抗原结合片段也可用于体内肿瘤成像。这种方法可以包括将放射性标记的犬源化抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段注射到待测试与犬CTLA-4表达相关的肿瘤的存在犬科动物的身体中,随后对患者的身体进行核成像以检测标记的抗体或抗原结合片段的存在,例如在包含与肿瘤结合的高浓度抗体或抗原结合片段的基因座处。

[0155] 成像技术包括SPECT成像(单光子发射计算机断层扫描)或PET成像(正电子发射断层扫描)。标记包括例如碘-123(¹²³I)和锝-99m(^{99m}Tc),例如与SPECT成像结合,或¹¹C、¹³N、¹⁵O或¹⁸F,例如与PET成像结合,或镅-¹¹¹[参见例如Gordon et al.,*International Rev.Neurobiol.*67:385-440(2005)]。

[0156] 药物组合物和施用

[0157] 为了制备犬源化鼠抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段的药物或无菌组合物,可以将其与可药用载体或赋形剂混合[参见例如,Remington's *Pharmaceutical Sciences and U.S.Pharmacopeia:National Formulary*,Mack Publishing Company,Easton,PA(1984)]。

[0158] 治疗剂和诊断剂的制剂可以通过与可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合以制备成例如冻干粉末、浆液、水溶液或悬浮液的形式[参见,例如Hardman,et al.(2001)*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*,McGraw-Hill,New York, NY;Gennaro(2000)*Remington:The Science and Practice of Pharmacy*,Lippincott, Williams,and Wilkins,New York, NY;Avis,et al.(eds.)(1993)*Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications*,Marcel Dekker,NY;Lieberman,et al.(eds.)(1990)*Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets*,Marcel Dekker,NY;Lieberman,et al.(eds.)(1990)*Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems*,Marcel Dekker,NY;Weiner

and Kotkoskie(2000)Excipient Toxicity and Safety,Marcel Dekker,Inc.,New York, NY]。在一个实施方案中,将本发明的抗CTLA-4抗体在pH 5-6的乙酸钠溶液中稀释至合适的浓度,并加入NaCl或蔗糖以改善张力。可以加入另外的试剂,例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80以增强稳定性。

[0159] 单独或与另一种试剂组合施用的抗体组合物的毒性和治疗功效可以通过标准药物操作在细胞培养物或实验动物中确定,例如用于确定LD₅₀(对50%群体致死的剂量)和ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数(LD50/ED50)。在特定方面,显示出高治疗指数的抗体是期望的。从这些细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制用于犬科动物的剂量范围。这样的化合物的剂量优选在包括ED50且几乎没有或没有毒性的循环浓度范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所用的剂型和施用途径。

[0160] 施用模式可以变化。合适的施用途径包括口服、直肠、经粘膜、肠内、肠胃外;肌内、皮下、皮内、髓内、鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内、眼内、吸入、吹入、局部、皮肤、透皮或动脉内。

[0161] 在特定的实施方案中,犬源化鼠抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段可以通过侵入性途径例如通过注射施用。在本发明的进一步的实施方案中,犬源化鼠抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段或其药物组合物通过静脉内、皮下、肌内、动脉内或通过吸入、气溶胶递送施用。通过非侵入性途径(例如口服,例如以丸剂、胶囊或片剂)施用也在本发明的范围内。

[0162] 可以用本领域已知的医疗装置施用组合物。例如,本发明的药物组合物可以通过用皮下注射针(包括例如预填充注射器或自动注射器)注射来施用。本文公开的药物组合物也可以用无针皮下注射装置施用;比如美国专利号:6,620,135;6,096,002;5,399,163;5,383,851;5,312,335;5,064,413;4,941,880;4,790,824或4,596,556中公开的装置。

[0163] 本文公开的药物组合物也可以通过输注施用。用于施用药物组合物的熟知的植入物和模块形式的实例包括:美国专利号4,487,603,其公开了用于以受控速率分配药物的可植入微输注泵;美国专利号4,447,233,其公开了一种用于以精确输注速率递送药物的药物输注泵;美国专利号4,447,224,其公开了用于连续药物递送的可变流量的可植入输注装置;美国专利号4,439,196,其公开了一种具有多室隔室的渗透药物递送系统。许多其他这样的植入物、递送系统和模块是本领域技术人员熟知的。

[0164] 可替代地,可以以局部而不是全身方式施用犬源化抗人CTLA-4抗体,例如,通过将抗体直接注射到特征在于免疫病理学的关节炎关节或病原体诱导的病变中,经常以贮库或持续释放制剂。而且,可以以靶向药物递送系统施用所述抗体,例如,在用组织特异性抗体包被的脂质体中,所述组织特异性抗体靶向例如特征在于免疫病理学的关节炎关节或病原体诱导的病变。所述脂质体将选择性地靶向患病组织和被患病组织摄入。

[0165] 施用方案取决于若干因素,包括治疗性抗体的血清或组织周转率、症状水平、治疗性抗体的免疫原性和生物基质中靶细胞的可及性。优选地,施用方案递送足够的治疗性抗体以实现目标疾病状态的改善,同时使不期望的副作用最小化。因此,递送的生物制剂的量部分取决于特定的治疗性抗体和所治疗病症的严重程度。选择治疗性抗体的适当剂量的指导是可获得的[参见,例如,Wawrzynczak Antibody Therapy,Bios Scientific Pub.Ltd, Oxfordshire,UK(1996);Kresina(ed.) Monoclonal Antibodies,Cytokines and

Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY (1991); Bach (ed.) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY (1993); Baert, et al. New Engl. J. Med. 348:601-608 (2003); Milgrom et al. New Engl. J. Med. 341:1966-1973 (1999); Slamon et al. New Engl. J. Med. 344:783-792 (2001); Beniaminovitz et al. New Engl. J. Med. 342:613-619 (2000); Ghosh et al. New Engl. J. Med. 348:24-32 (2003); Lipsky et al. New Engl. J. Med. 343:1594-1602 (2000)]。

[0166] 适当剂量的确定由兽医进行,例如使用本领域已知或疑似影响治疗的参数或因素。通常,剂量以稍微小于最佳剂量的量开始,并且此后以小增量增加,直到相对于任何负面副作用获得期望或最佳的效果。重要的诊断措施包括例如炎症症状或产生的炎性细胞因子水平的的那些。

[0167] 本文公开的抗体或其抗原结合片段可以通过连续输注或通过施用的剂量提供,例如每天、每周1-7次、每周、每两周、每月、每两月、每季度、每半年、每年等。可以例如静脉内、皮下、局部、口服、经鼻、直肠、肌内、脑内、脊柱内或通过吸入提供剂量。每周总剂量通常为至少0.05 μ g/kg体重,更通常为至少0.2 μ g/kg、0.5 μ g/kg、1 μ g/kg、10 μ g/kg、100 μ g/kg、0.25mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、5.0mg/ml、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg或更多[参见,例如 Yang, et al. New Engl. J. Med. 349:427-434 (2003); Herold, et al. New Engl. J. Med. 346:1692-1698 (2002); Liu, et al. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 67:451-456 (1999); Portielji, et al. Cancer Immunol. Immunother. 52:133-144 (2003)]。还可以提供剂量以实现受试者血清中犬源化抗人CTLA-4抗体的预定目标浓度,例如0.1、0.3、1、3、10、30、100、300 μ g/ml或更多。在其它实施方案中,本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体每周、每两周、“每4周”、每月、每两月或每季度以10、20、50、80、100、200、500、1000或2500mg/受试者皮下或静脉内施用。

[0168] 如本文使用的“抑制(inhibit)”或“治疗(treat)”或“处理(treatment)”包括与病症有关的症状的发展的延迟和/或这样的病症的症状的严重程度的减少。该术语还包括改善现有的不受控制的或不想要的症状,预防另外的症状,以及改善或预防这些症状的潜在原因。因此,该术语表示已经赋予具有病症、疾病或症状或具有发展这种病症、疾病或症状的潜力的脊椎动物受试者有益的结果。

[0169] 如本文使用的术语“治疗有效量”、“治疗有效剂量”和“有效量”指本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段的量,当单独或与另外的治疗剂组合施用于细胞、组织或受试者时,所述量有效引起疾病或病症的一种或多种症状或这样的疾病或病症的进展的可测量的改善。治疗有效剂量进一步指足以导致症状的至少部分改善,例如相关医学病症的治疗、愈合、预防或改善,或这样的病症的治疗、愈合、预防或改善速率的增加了的结合化合物的量。当应用于单独施用的单个活性成分时,治疗有效剂量是指单独的该成分。当应用于组合时,治疗有效剂量指产生治疗效果的活性成分的组合量,无论是组合施用、连续施用还是同时施用。有效量的治疗剂将导致诊断量度或参数改善至少10%;通常至少20%;优选至少约30%;更优选至少40%,和最优选至少50%。在使用主观测量来评估疾病严重程度的情况下,有效量还可以导致主观测量的改善。

[0170] 其它组合疗法

[0171] 如前所述,犬源化抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段可以与一种或多种治疗剂(例

如化疗剂)共同施用。抗体可以与试剂连接(作为免疫复合物)或可以与试剂分开施用。在后一种情况下(单独施用),抗体可以在试剂之前、之后或与试剂同时施用,或者可以与其它已知疗法共同施用。

[0172] 试剂盒

[0173] 进一步提供试剂盒,其包含一种或多种组分,所述组分包括但不限于与一种或多种另外的组分(包括,但不限于可药用载体和/或化疗剂,如本文讨论的)联合的特异性结合CTLA-4(例如,本发明的犬源化抗人CTLA-4抗体或其抗原结合片段)的如本文讨论的抗体或抗原结合片段。所述结合组合物和/或化疗剂可以配制为纯组合物或与可药用载体组合在药物组合物中。

[0174] 在一个实施方案中,试剂盒包括本发明的结合组合物(例如,在一个容器中(例如,在无菌玻璃或塑料小瓶中)的犬源化鼠抗人CTLA-4抗体(包含SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:46的氨基酸序列)和在另一个容器中(例如,在无菌玻璃或塑料小瓶中)的其药物组合物和/或化疗剂。

[0175] 在另一个实施方案中,试剂盒包含本发明的组合,其包括结合组合物组分(例如,包含SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:46的氨基酸序列的犬源化抗人CTLA-4抗体)以及可药用载体,任选地与一种或多种治疗剂组分组合,一起任选地在单一的共同容器中配制成药物组合物。

[0176] 如果试剂盒包括用于向受试者肠胃外施用的药物组合物,则试剂盒还可以包括用于进行这种施用的装置。例如,试剂盒可以包括一个或多个皮下注射针或如上所述的其他注射装置。试剂盒还可以包括包装插页,其包括关于试剂盒中的药物组合物和剂型的信息。通常,这样的信息有助于宠物主人和兽医有效且安全地使用包封的药物组合物和剂型。例如,可以在插页中提供关于本发明的组合的以下信息:药代动力学、药效学、临床研究、功效参数、适应症和用法、禁忌症、警告、注意事项、不良反应、过量用药、适当剂量和施用、供应规格、适当储存条件、参考文献、生产商/分销商信息和专利信息。

[0177] 为了方便起见,本文公开的抗体或特异性结合剂可以在试剂盒中提供,即预定量的试剂与用于进行诊断或检测测定的说明书的包装组合。当抗体用酶标记时,试剂盒将包括酶所需的底物和辅因子(例如,提供可检测发色团或荧光团的底物前体)。另外,可能包括其它添加剂,比如稳定剂、缓冲剂(例如,封闭缓冲液或裂解缓冲液)等。各种试剂的相对量可以广泛变化,以提供实质上优化测定的灵敏度的试剂在溶液中的浓度。特别地,试剂可以作为干粉提供,通常是冻干的,包括赋形剂,其在溶解时将提供具有适当浓度的试剂溶液。

实施例

[0178] 实施例1

[0179] 抗CTLA-4嵌合抗体的构建

[0180] 认为有可能的是,发现针对人CTLA-4产生的现有技术的单克隆抗体能结合人CTLA-4并阻断人CTLA-4与人CD86的结合,也能结合犬CTLA-4,并且可预期阻断犬CTLA-4与犬CD86的结合。为了测试这种可能性,将对应于抗人CTLA-4单克隆抗体的重链可变区的已知核苷酸序列3B10(如在W02012120125中公开的)融合到修饰的犬恒定重链(CH1-铰链-CH2-3)的核苷酸序列,以产生嵌合小鼠-犬重链核苷酸序列,命名为SEQ ID NO:1。将编码对

应于抗人CTLA-4单克隆抗体的轻链可变区的氨基酸序列的第二种已知核苷酸序列融合到犬κ轻链恒定区的核苷酸序列,以产生嵌合的小鼠-犬轻链核苷酸序列,命名为SEQ ID NO: 3。由嵌合的鼠-犬重链核苷酸序列编码的蛋白质包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列,由嵌合的鼠-犬轻链核苷酸序列编码的蛋白质包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。使用标准分子生物学技术,将嵌合的人-犬重链和轻链克隆到单独的表达质粒中。将含有重链和轻链基因的质粒转染到HEK293细胞中,并使用蛋白A从HEK293细胞上清液中纯化表达的抗体。

[0181] 类似地,也如通过重链和轻链与分别在SEQ ID NO:5至8中列出的DNA和氨基酸序列的组合形成的抗体示例的,构建了含有先前在W02012120125中公开的可变结构域的嵌合抗体8H5。另外,如通过具有如分别在SEQ ID NO:9-20中列出的核酸和氨基酸序列的重链和轻链组合形成的抗体示例的,构建了含有在W02000037504中公开的可变结构域的嵌合抗体411、418和611。如通过具有分别如SEQ ID NO:21-28中列出的核苷酸和氨基酸序列的重链和轻链组合形成的抗体示例的,还构建了含有U.S.8,017,114B2中公开的可变结构域的嵌合抗体10D1和1E2。此外,构建了含有W02010097597中公开的可变区的嵌合抗体3B3,如通过具有分别如SEQ ID NO:29-32中列出的核苷酸和氨基酸序列的重链和轻链组合形成的抗体所示例的。嵌合抗体的氨基酸序列识别号提供在下表1中。

[0182] 表1

[0183] 嵌合抗体的氨基酸序列

	嵌合体	重链 SEQ ID NO:	轻链 SEQ ID NO:
	小鼠-犬	2	4
	小鼠-犬	6	8
[0184]	人-犬	10	12
	人-犬	14	16
	人-犬	18	20
	人-犬	22	24
	人-犬	26	28
	人-犬	30	32

[0185] 实施例2

[0186] 抗CTLA-4嵌合抗体的反应性

[0187] 将实施例1的嵌合抗体在Expi293细胞[得自THERMO FISHER SCIENTIFIC®的Expi293表达系统]中表达,并用蛋白A柱纯化。然后,通过ELISA对嵌合抗体测试与犬CTLA-4的反应性,如下:

[0188] 1. 在免疫板中包被200ng/孔的CTLA-4,并在4℃下,将所述板孵育过夜。

[0189] 2. 用含有0.05%的吐温20的PBS (PBST) 洗涤所述板3次。

[0190] 3. 在室温下,用PBS中的0.5% BSA封闭所述板45-60分钟。

[0191] 4. 用PBST洗涤所述板3次。

[0192] 5. 将稀释板的每列或每行中的抗体三倍稀释。

[0193] 6. 将稀释的抗体转移到免疫板的每列或每行中,并在室温下,将所述板孵育45-60

分钟。

[0194] 7. 用PBST洗涤所述板3次。

[0195] 8. 将1:2000稀释的辣根过氧化物酶标记的抗犬IgG Fc加入所述板的每个孔中,并在室温下,将所述板孵育45-60分钟。

[0196] 9. 用PBST洗涤所述板3次。

[0197] 10. 将TMB底物加入所述板的每个孔中,并在室温下,将所述板孵育10至15分钟以显色。

[0198] 11. 将100 μ L的1.5M磷酸加入到每个孔中以终止反应。

[0199] 12. 使用540nm的参考波长在450nm读板。

[0200] ELISA结果描述在图1中,表明所选择的抗体可以结合犬CTLA-4。此外,发现3B10嵌合抗体是该组嵌合抗体中最好的结合剂。

[0201] 实施例3

[0202] 犬源化抗人CTLA-4单克隆抗体3B10的构建

[0203] 确定3B10嵌合抗体对犬CTLA-4具有最强的结合亲和力(参见图1),选择该嵌合抗体的6个CDR的组加入犬框架中。为了进行犬源化过程,测定了编码犬IgG重链和轻链的DNA序列[参见U.S. 10,106,607B2,将其全部内容通过引用并入本文]。犬重链和轻链的DNA和蛋白质序列是本领域已知的,并且可以通过搜索NCBI基因和蛋白质数据库获得。存在狗IgG的四种已知IgG亚型,它们被称为IgG-A、IgG-B、IgG-C和IgG-D。犬抗体中有两类轻链,称为 κ 和 λ 。

[0204] 表2

[0205] 犬源化抗体中的现有技术CDRS的DNA序列

[0206]

CDR	核苷酸序列	SEQ ID NO:
H-1	gattataacatggat	47
H-2	aacattaacccgaacagcgaagcaccagctataaccagaaatttaaaggc	49
H-3	gatggcaaccgctatgatgctgtggtttgcgtat	51
L-1	agcgcgagcagcagcgtgacctatatgcat	53
L-2	agcaccagcattctggcgagc	55
L-3	cagcagcgcaccagctatccgctgacc	57

[0207] 表3¹犬源化抗体中的现有技术CDRS的氨基酸序列

¹ 表2和3中的CDR核酸和氨基酸序列为之前在WO2012120125中所获得和公开的,用于人源化抗人CTLA-4抗体。

[0208]

CDR	氨基酸序列	SEQ ID NO:
H-1	DYNMD	48
H-2	NINPNSESTSYNQKFKG	50
H-3	DGNRYDAWFAY	52
L-1	SASSSVTYMH	54
L-2	STSILAS	56
L-3	QQRTSYPLT	58

[0209] 不受任何特定方法的束缚,制备犬源化重链和轻链的整个过程可以包括以下方

案,所述犬源化重链和轻链可以以不同的组合混合以产生犬源化抗人CTLA-4 mAb:

[0210] i) 鉴定期望的抗CTLA-4 mAb的H和L链的CDR。将CDR的氨基酸序列翻译回成合适的DNA序列。

[0211] ii) 鉴定犬IgG的H和L链(例如,如US 10,106,607B2中所述的IgG-B的修饰重链和轻κ链)的合适DNA序列。

[0212] iii) 鉴定编码上述序列的犬IgG H和L链DNA的内源CDR的DNA序列。

[0213] iv) 用编码期望的抗人CTLA-4CDR的DNA序列替换编码内源犬H和L链CDR的DNA序列。当使用修饰的犬IgG B时,如先前在U.S.10,106,607B2(将其全部内容并入本文)中所述,在犬IgG B中进行如SEQ ID NO:69中编号的D31A和N63A的修饰。此外,用编码来自期望的抗人CTLA-4 mAb犬区域的选定氨基酸残基的DNA任选地替换编码一些犬框架氨基酸残基的DNA。这个过程被称为回复突变。开发了表4和5中列出的用于每个重链的两组四个变体和用于轻链可变区的一组三个变体,其中组中的每个变体含有不同的回复突变位点。

[0214] v) 合成步骤(iv)的DNA,并将其克隆到合适的表达质粒中。

[0215] vi) 将含有期望的犬源化H和L链的质粒转染到HEK293细胞中。

[0216] vii) 从HEK293上清液中纯化表达的犬源化抗体。

[0217] viii) 测试纯化的犬源化抗体与犬CTLA-4的结合。

[0218] 开发了一组犬源化的H和L链序列。SEQ ID NO:列在下表4和5中。

[0219] 表4

[0220] 犬源化3B10重链的SEQ ID NO.

犬源化重链	修饰的 ² IgG B(D31A/N63A)	SEQ ID NO: 核酸	SEQ ID NO: 氨基酸
[0221] 3B10 VH1	No	33	34
3B10 VH2	No	35	36
3B10 VH3	No	37	38

² 如下 SEQ ID NO: 69 中所示。

3B10 VH4	No	39	40
[0222] 3B10 VH1	Yes	59	60
3B10 VH2	Yes	61	62
3B10 VH3	Yes	63	64
3B10 VH4	Yes	65	66

[0223] 表5

[0224] 犬源化3B10轻链的SEQ ID NO.

犬源化轻链	SEQ ID NO:核酸	SEQ ID NO:氨基酸
[0225] 3B10 VL1	41	42
3B10 VL2	43	44
3B10 VL3	45	46

[0226] 本发明提供犬源化抗体,其通过上表4和5中列出的犬源化重链与轻链的任何组合形成。接着,在Expi293细胞中表达抗体,然后纯化。图2中显示的ELISA结果证实3B10已经成功犬源化,3B10L3H2、3B10L3H3和3B10L3H4都具有与3B10的亲本小鼠-犬嵌合抗体相似的紧密结合活性。

[0227] 实施例4

[0228] 嵌合的和犬源化抗体3B10对犬CD86和CTLA-4相互作用的阻断活性

[0229] 为了确保犬源化3B10抗体保持如亲本抗体的对犬CTLA-4的中和活性,通过ELISA测试犬源化抗体对犬CD-80和犬CTLA-4相互作用的阻断活性,如下:

[0230] 1. 在免疫板中包被200ng/孔的CTLA-4,并在4°C下,将所述板孵育过夜。

[0231] 2. 用含有0.05%的吐温20的PBS (PBST) 洗涤所述板3次。

[0232] 3. 在室温下,用PBS中的0.5% BSA封闭所述板45-60分钟。

[0233] 4. 用PBST洗涤所述板3次。

[0234] 5. 将稀释板的每列或每行中的抗体三倍稀释,然后加入100ng/孔生物素化的CD86,并与抗体混合。

[0235] 6. 将稀释的抗体和CD-86混合物转移到免疫板的每列或每行中,并在室温下,将所述板培养45-60分钟。

[0236] 7. 用PBST洗涤所述板3次。

[0237] 8. 将1:2000稀释的辣根过氧化物酶结合的链亲和素加入所述板的每个孔中,并在室温下,将所述板培养45-60分钟。

[0238] 9. 用PBST洗涤所述板3次。

[0239] 10. 将TMB底物加入所述板的每个孔中,并在室温下,将所述板培养10至15分钟以允许显色。

[0240] 11. 将100 μ L的1.5M磷酸加入到每个孔中以终止反应。

[0241] 12. 使用540nm的参考波长在450nm读板。

[0242] 描绘在图3中的ELISA板的结果图表明犬源化3B10变体具有与亲本3B10类似的阻断活性。

[0243] 实施例5

[0244] 嵌合抗体活化的犬PBMC的IFN γ 生成

[0245] 引言:

[0246] 干扰素- γ (IFN- γ ; 也称为II型干扰素) 主要由活化的T淋巴细胞和可能地由自然杀伤细胞产生。这一特性通过在基于ELISA上定量检测IFN- γ 产生而广泛用作T细胞活化的指征。为了鉴定CTLA-4的功能性抗体(抗CTLA-4抗体),使用以下方案对选择的抗体测试其刺激犬外周血单核细胞上IFN- γ 产生的活性。

[0247] 实验和结果

[0248] 犬外周血单核细胞的分离:

[0249] 1. 将~20mL的全血收集在EDTA或肝素钠试管中。

[0250] 2. 将血液转移到50mL的聚苯乙烯管中,并用Hank's平衡盐溶液(HBSS) 稀释50:50。

[0251] 3. 将15mL的Ficoll-Plaque加入到四个 \times 50mL SepMateTM管中。然后,缓慢地加入~10mL的50:50稀释的血液,并加入到每个含Ficoll的SepMateTM管的侧面。

[0252] 4.以1200×g离心管20分钟。

[0253] 5.从梯度界面收获细胞,并将细胞转移至50mL的聚丙烯管。将HBSS加入40-45mL的标记物,并将细胞以800×g离心10分钟。

[0254] 6.弃去上清液,将细胞再悬浮在40-45mL的HBSS中,并将管再次以800x g离心10分钟。

[0255] 7.弃去上清液,用2mL的犬淋巴细胞培养基(来自同一动物的合并细胞)再悬浮来自各管的细胞。

[0256] 8.取小等份细胞悬浮液,将其与0.04%的锥虫蓝混合,并计数细胞数目。

[0257] 9.将细胞悬浮液储存在2-7℃下直到使用[但在使用前不超过24小时。]

[0258] 犬外周血单核细胞的细胞增殖测定:

[0259] 1.将抗体稀释在犬淋巴细胞培养基[RPMI培养基,购自LONZA,目录号12-167Q,或等同物]中,得到40μg/mL的终浓度(制备160μg/mL),并使用0.2μm针筒式过滤器将其灭菌。将两倍稀释的抗体置于无菌稀释板下,然后将它们放在一边。

[0260] 2.将细胞在犬淋巴细胞培养基中稀释至 2.5×10^6 个细胞/mL,并以100μL/孔分配到整个96孔组织培养板中。

[0261] 3.将Con A稀释在犬淋巴细胞培养基中,得到终浓度250ng/mL(制备的1000ng/mL),使用0.2μm针筒式过滤器将其灭菌,并将50μL加入所有孔中。(注意-对于仅有细胞的对照,没有将Con A加到八个孔的一列,预期对于细胞+仅mAb的对照,也没有加到八个孔的一列)。

[0262] 4.将100μL/孔犬淋巴细胞培养基加入到仅有细胞的孔中,并将50μL培养基加入到含Con A的对照孔(Con A+细胞,无mAb处理)的柱中。

[0263] 5.向一式两份孔中加入50μL稀释的mAb。

[0264] 6.在湿润的培养箱中,在 $36 \pm 2^\circ\text{C}$ 、4.0-6.0%CO₂下孵育所述板68至124小时。

[0265] IFN- γ ELISA:

[0266] 1.在68-124小时孵育后,将所述板以800×g离心10分钟。

[0267] 2.从各孔收集上清液并合并重复。可以将这些样品在 $\leq -50^\circ\text{C}$ 下冷冻供随后使用或立即测试。

[0268] 3.如果需要,适当稀释上清液样品,并根据犬IFN- γ Quantikin™ ELISA试剂盒的说明书[R&D Systems目录号CAIF00]ELISA。

[0269] 图4中提供的结果证实测试的嵌合抗体,尤其是3B10、411和611,显著地活化犬T细胞产生IFN- γ 。

[0270] 实施例6

[0271] 犬源化3B10抗体的表位定位

[0272] 通过化学交联和质谱对犬CTLA-4 (NCBI参考序列:NP_001003106;SEQ ID NO:68)上的犬源化抗体3B10L3H2的结合表位进行定位。结果显示所述抗体结合抗原CTLA-4上的两个分开的线性区域,包括氨基酸R33、R38、S42、T45、R83、T87、Y90、K93和Y98(参见图5)。在图5中,犬源化抗体3B10L3H2结合的CTLA-4的非连续表位的氨基酸残基显示为由两个线性部分组成,分别为氨基酸残基30至50和氨基酸残基80至100。

[0273] 序列

- [0274] SEQ ID NO:1:嵌合小鼠-犬重链DNA(3B10):
GAAGTGCAGCTGCAGCAGTTTGGCGCGGAACTGGTGAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAATGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGAGCGGCAAA
AGCCTGGAATGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAAAGC
[0275] ACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTGACC
GTGGATAAAAGCAGCAGCACCGCGTATATGGAACTGCGCAGC
CTGACCAGCGATGATACCGCGGTGTATTATTGCACCCGCGAT
GGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTGGCGTATTGGGGCCAGGGC
ACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCACCGCGCCGAGCG
TGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCACCG
TGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGA
CCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCT
TTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCA
TGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCT
GCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCG
GTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCC GCCGGATTG
CCCGAAATGCCCGGCGCCGAAATGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTT
TATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGCGCAC
CCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCC
GGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGAC
[0276] CGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATC
GCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAG
GCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGC
CCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCA
GCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGA ACTGAGCA
AAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCC
GGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGG
AAAGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGATGGC
AGCTATTTTCTGTATAGCAA ACTGAGCGTGGATAAAAGCCGCTGG
CAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTG
CATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAAA
[0277] SEQ ID NO:2:嵌合小鼠-犬重链氨基酸序列(3B10):

EVQLQQFGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMDWVRQSGKS
 LEWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSD
 DTAVYYCTRDGNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAP
 [0278] SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
 LYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
 PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDP
 EVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
 KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTVS
 [0279] LTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
 SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0280] SEQ ID NO:3:嵌合小鼠-犬轻链DNA(3B10):

CAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGATTATGAGCGCGAGC
 CCGGGCGAAAAAGTGACCATGACCTGCAGCGCGAGCAGCAGC
 GTGACCTATATGCATTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCACCAGC
 CCGAAACTGTGGATTTATAGCACCAGCATTCTGGCGAGCGGC
 GTGCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCAGCTAT
 AGCCTGACCATTAGCCGCATGGAAGCGGAAGATGCGGCGACC
 TATTATTGCCAGCAGCGCACCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCA
 CCGGCACCAAACTGGAACGAAACGCAACGATGCGCAGCCGGC
 GGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGCAG
 CGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGATAT
 TAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGATACCGGCAT
 TCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATA
 GCCTGAGCAGCACCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAGCC
 ATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAGCA
 CCCTGATTAAGCTTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGAT

[0281] SEQ ID NO:4:嵌合小鼠-犬轻链氨基酸序列(3B10):

QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVTYMHWFQQKPGTSPKL
 WIYSTSILASGVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQR
 SYPLTFGTGKLELKRNDAPAVYLFQPSDQLHTGSASVVCLLNS
 FYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTMSSTEY
 LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD

[0282] SEQ ID NO:5:嵌合小鼠-犬重链DNA(8H5):

CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGGCGATGATCTGGTCAAACCG
GGCGCGAGCGTGAACTGAGCTGCAAAGCGAGCGGGCTATAACC
TTTACCAGCTATTGGATTAAGTGGATTAACAGCGCCCGGGCC
AGGGCCTGGAATGGATTGGCCGCATTGCGCCGGGCAGCGGCA
CCACCTATTATAACGAAGTGTTTAAAGGCAAAGCGACCCTGAC
CGTGGATAAATATAGCAGCACCGCGTATATTCAGCTGAGCAG
CCTGAGCAGCGAAGATAGCGCGGTGTATTTTTGCGCGCGCGG
CGATTATGGCAGCTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGT
GAGCAGCGCGAGCACCCAGCGCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGC
CGAGCTGCGGCAGCACCCAGCGGCAGCACCGTGGCGCTGGCGTGC
CTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC
AGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGAGCGTGCTG
CAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCATGGTGACCGTGCCG
AGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCTGCAACGTGGCGCAT
[0283] CCGGGCAGCAAACCAAAGTGGATAAACCAGGTGCCGAAACGCGA
AAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGGATTGCCCGAAATGCCCGGC
GCCGAAATGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTATTTTTCCGCCGAA
ACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGCGCACCCCGGAAGTGACCTG
CGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCCGGAAGTGCAGATTAG
CTGGTTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGACCGCGAAAACCCAGCC
GCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCT
GCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAGGCAAACAGTTTACCTG
CAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGCCCGATTGAACGCACCA
TTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCAGCCGAGCGTGTATGTGC
TGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGGAGCAAAAACACCGTGAGCCTG
ACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCCGGATATTGATGTGGAAT
GGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGGAAAGCAAATATCGCACC
ACCCCGCCGAGCTGGATGAAGATGGCAGCTATTTTCTGTATAGC
AAACTGAGCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCGCGGCGATACCTTT
ATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCATTATAACCCAG
[0284] GAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAA
[0285] SEQ ID NO:6. 嵌合小鼠-犬重链氨基酸序列(8H5):

**QVQLQQSGDDLKPGASVKLSCKASGYTFTSSYWINWIKQRPQG
GLEWIGRIAPGSGTYYNEVFKGKATLTVDKYSSTAYIQLSSLSE
DSAVYFCARGDYGSYWGQGLTVTVSSASTTAPSVFPLAPSCGSTSG
STVALACLVSIFYPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSM
VTVPSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPKRENGRVPRPPDCPKC
PAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVALDPEDPEVQISWF
VDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKV
NNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDF
FPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRW
QRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0286] SEQ ID NO:7:嵌合小鼠-犬轻链DNA(8H5):

**CAGATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGATTATGAGCGCGAGC
CCGGGCGAAAAAGTGACCATGACCTGCAGCGCGAGCAGCAGC
ATTAGCTATATGCATTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCACCAGCC
CGAAACGCTGGATTTATGATACCAGCAAACCTGGCGAGCGGCG
TGCCGGCGCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCAGCTATA
GCCTGACCATTAACAGCATGGAAGCGGAAGATGCGGGCGACCT**

[0287] **ATTATTGCCATCAGCGCACCCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCGC
GGGCACCAAACCTGGAACCTGAAACGCAACGATGCGCAGCCGGCG
GTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGCAGC
GCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGATATT
AACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGATACCGGCATT
CAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATAG
CCTGAGCAGCACCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAGCCA
TGAACGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAGCAC**

[0288] **CCTGATTAAGCTTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGAT**

[0289] SEQ ID NO:8:嵌合小鼠-犬轻链氨基酸序列(8H5):

**QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSSASSISYMHWFQQKPGTSPKR
WIYDTSKLASGVPARFSGSGSTSYSLTINSMEAEDAATYYCHQR
TSYPLTFGAGTKLELKRNDAQPAVYLFQPSDQLHTGSASVVCLLN
SFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYLSSTLTMSSTE
YLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD**

[0290] SEQ ID NO:9:嵌合人-犬重链DNA(411)

CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCGTGGTGCAGCC
GGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGTGGCGAGCGGCTTTAC
CTTTAGCAGCCATGGCATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGG
CAAAGGCCTGGAATGGGTGGCGGTGATTTGGTATGATGGCCG
CAACAAATATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTTTCTGCAGATGAAC
AGCCTGCGCGCGGAAGATAACGCGGTGTATTATTGCGCGCGC
GGCGGCCATTTTGGCCCGTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACC
[0291] CTGGTGACCGTGAGCAGCGCAGCACCACCGCGCCGAGCGTGTT
TCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCACCCTGGC
GCTGGCGTGCCTGGTGGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGACCGT
GAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCC
GAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCATGGT
GACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCTGCAA
CGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCGGTGC
CGAAACGCGAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGGATTGCCCG
AAATGCCCGGCGCCGGAAATGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTTTATT
TTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGCGCACCCCG
GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCCGGA
AGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGACCGC
GAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATCGCGT
GGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAGGCAA
ACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGCCCGAT
TGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCAGCCGA
[0292] GCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGCAGCAAAAAC
ACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCCGGATA
TTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGGAAAGC
AAATATCGCACCACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGATGGCAGCTAT
TTTCTGTATAGCAAACCTGAGCGTGGATAAAAAGCCGCTGGCAGCGC
GGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTGCATAAC
CATTATACCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAAA
[0293] SEQ ID NO:10:嵌合人-犬重链氨基酸序列(411):

**QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSHGMHWVRQAPGK
GLEWVAVIWYDGRNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLR
AEDTAVYYCARGGHFGPFEDYWGQGTLVTVSSASTTAPSVFPLAPS
CGSTSGSTVALACL VSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL
YSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRP
PDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDPE
VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKGK
QFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL
TCLIKDFFPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLS
VDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0294] SEQ ID NO:11. 嵌合人-犬轻链DNA(411):

[0295] **GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCTGAGCCTGAGC
CCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAG
CATTAGCAGCAGCTTTCTGGCGTGGTATCAGCAGCGCCCGGG
CCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATGGCGCGAGCAGCCGCGC
GACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCAC
CGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTT
GCGGTGTATTATTGCCAGCAGTATGGCACCAGCCCGTGGACC
TTTGCCAGGGCACCAAAGTGGAAATTAACGCAACGATGCGC
AGCCGGCGGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATA
CCGGCAGCGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGA
AAGATATTAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGAT
ACCGGCATTCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAG
CACCTATAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATA
TCTGAGCCATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAAGCCT
GCCGAGCACCCCTGATTA AAAAGCTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCG
CGTGGAT**

[0297] SEQ ID NO:12: 嵌合人-犬轻链氨基酸序列(411):

**EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSISSSFLAWYQQRPGQAPR
LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY
GTSPWTFGQGTKVEIKRND A QPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL
NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTMSST
EYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD**

[0298] SEQ ID NO:13. 嵌合人-犬重链DNA(418):

**CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCGTGGTGCAGCC
GGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCACCGCGAGCGGCTTTAC
CTTTAGCAACTATGGCATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGG
CAAAGGCCTGGAATGGGTGGCGGTGATTTGGTATGATGGCAG
CAACAAACATTATGGCGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCAGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAAC
AGCCTGCGCGCGGAAGATAACCGCGGTGTATTATTGCGCGCGC
GGCGAACGCCTGGGCAGCTATTTTGATTATTGGGGCCAGGGC
ACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCACCACCGCGCCGAGCG
TGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCACCG
TGGCGCTGGCGTGCCTGGTGGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGA
CCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCT
TTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCA
TGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCT
GCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCG
GTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCCGCCGGATTG
CCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTT
TATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAACCCTGCTGATTGCGCGCAC
CCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCC
GGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGAC
CGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATC
GCGTGGTGGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAG
GCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGC
CCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCA
GCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGGAGCA
AAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCC
GGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGG
AAAGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGATGGC
AGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGGAGCGTGGATAAAAGCCGCTGG
CAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTG
CATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAAA**

[0301] SEQ ID NO:14. 嵌合人-犬重链氨基酸序列(418):

- [0302] **QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTASGFTFSNYGMHWVRQAPGK**
GLEWVAVIWYDGSNKHYGDSVKGRFTISSDNSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARGERLGSYFDYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAP
 SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
 LYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDPKVPKRENGRVPR
- [0303] PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDP
 EVQISWFVDGKQMOTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
 KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
 LTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
 SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK
- [0304] SEQ ID NO:15 嵌合人-犬轻链DNA(418):
GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCAGGACCCCTGAGCCTGAGC
CCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCACCAGCGTGAGC
AGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCAGGCG
CCGCGCCTGCTGATTTATGGCGCGAGCAGCCGCGCGACCGGC
ATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
ACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGCGGTG
TATTATTGCCAGCAGTATGGCATTAGCCCGTTTACCTTTGGCG
GCGGCACCAAAGTGGAATTAACGCAACGATGCGCAGCCGGC
GGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGCAG
CGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGATAT
TAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGATACCGGCAT
TCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATA
GCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAGCC
ATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAGCA
CCCTGATTAAGCTTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGAT
- [0305] SEQ ID NO:16. 嵌合人-犬轻链氨基酸序列(418):
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRTSVSSSYLAWYQQKPGQAPRL
- [0306] **LIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGI**
SPFTFGGGTKVEIKRNDAQPAVYLFQPSDQLHTGSASVVCLLNSF
- [0307] YPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDYSLSSTLTMSSTEY
 LSHELVSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD
- [0308] SEQ ID NO:17. 嵌合人-犬重链DNA(611):

CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCGTGGTGGAAACC
GGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCACCGCGAGCGGCTTTAC
CTTTAGCAGCTATGGCATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGG
CAAAGGCCTGGAATGGGTGGCGGTGATTTGGTATGATGGCAG
CAACAAACATTATGCGGATAGCGCGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAAC
AGCCTGCGCGCGGAAGATAACGCGGTGTATTATTGCGCGCGC
GCGGGCCTGCTGGGCTATTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACC
CTGGTGACCGTGAGCAGCGCAGCACCACCGCGCCGAGCGTGT
TTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCACCGTGG
CGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGACCG
TGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC
[0309] CGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCATGG
TGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCTGCA
ACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCGGTG
CCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCC GCCGATTGCC
GAAATGCCCGGCGCCGGAAATGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTAT
TTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAACCCTGCTGATTGCGCGCACCCC
GGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCCGG
AAGTGCAGATTAGCTGGTTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGACCG
CGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATCGC
GTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAGGC
AAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGCCC
GATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCAGC
CGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAACTGAGCAAA
AACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCCGG
ATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGGAA
[0310] AGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGATGGCAG
CTATTTTCTGTATAGCAAACCTGAGCGTGGATAAAAGCCGCTGGCA
GCGCGGCGATAACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTGCA
TAACCATTATAACCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAAA
[0311] SEQ ID NO:18:嵌合人-犬重链氨基酸序列(611):

**QVQLVESGGGVVEPGRSLRLSCTASGFTFSSYGMHWVRQAPGK
GLEWVAVIWYDGSNKHYADSAKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARAGLLGYFDYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAPS
CGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL
YSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPRP
PDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDPE
VQISWFVDGKQMOTAQTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKGK
QFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL
TCLIKDFPPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLS
VDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0312] SEQ ID NO:19:嵌合人-犬轻链DNA(611)

**GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCCTGAGCCTGAGC
CCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAG
CGTGAGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGGCCA
GGCGCCGCGCCCGCTGATTTATGGCGTGAGCAGCCGCGCGAC**

[0313]

**CGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGA
TTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTTGGC
GTGTATTATTGCCAGCAGTATGGCATTAGCCCGTTTACCTTTG
GCCCCGGCACCAAAGTGGATATTAACGCAACGATGCGCAGCC
GGCGGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGG
CAGCGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGA
TATTAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGATACCGG**

[0314]

**CATTCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCT
ATAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGA
GCCATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGA
GCACCCTGATTAAGCTTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGG
AT**

[0315] SEQ ID NO:20.嵌合人-犬轻链氨基酸序列(611):

**EIVLTQSPGTL~~SL~~SPGERATL~~SCR~~ASQSVSSYLAWYQQKPGQAPR
PLIYGVSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQY
GISPFTFGPGTKVDIKRNDAPAVYLFQPSPDQLHTGSASVCLLNS
FYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTMSSTEY
LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD**

- [0316] SEQ ID NO:21. 嵌合人-犬重链DNA(10D1):
**CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCGTGGTGCAGCC
GGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGGCGAGCGGCTTTAC
CTTTAGCAGCTATAACCATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGG
CAAAGGCCTGGAATGGGTGACCTTTATTAGCTATGATGGCAA
CAACAAATATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAAC**
- [0317] **AGCCTGCGCGCGGAAGATAACGCGGTGTATTATTGCGCGCGC
ACCGGCTGGCTGGGCCCCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACC
CTGGTGACCGTGAGCAGCGCAGCACCACCGCGCCGAGCGTGT
TTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCACCGTGG
CGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGACCG
TGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC
CGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTATAGCCTGAGCAGCATGG
TGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCTGCA
ACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCGGTG
CCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCC GCCGGATTGCC
GAAATGCCCGGCGCCGGAAATGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTAT
TTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAACCTGCTGATTGCGCGCACCCC
GGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCCGG
AAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGACCG
CGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATCGC**
- [0318] **GTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAGGC
AAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGCCC
GATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCAGC
CGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGA ACTGAGCAA
AACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCCGG
ATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGGAA
AGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGAGCTGGATGAAGATGGCAG
CTATTTTCTGTATAGCAA ACTGAGCGTGGATAAAAAGCCGCTGGCA
GCGCGGCGATAACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTGCA
TAACCATTATAACCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCC GGGCAA**
- [0319] SEQ ID NO:22. 嵌合人-犬重链氨基酸序列(10D1):

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGK
GLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCARTGWLGPFDYWGGQTLVTVSSASTTAPSVFPLAPS
 [0320] CGSTSGSTVALACL VSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSGL
 YLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKVPKRENGRVPRP
 PDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDPE
 VQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKGK
 QFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVSL
 [0321] TCLIKDFFPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPQLDEDGSYFLYSKLS
 VDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0322] SEQ ID NO:23. 嵌合人-犬轻链DNA(10D1):

GAAATTGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCACCCCTGAGCCTGAGC
CCGGGCGAACGCGCGACCCTGAGCTGCCGCGCGAGCCAGAG
CGTGGGCAGCAGCTATCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGG
CCAGGCGCCGCGCCTGCTGATTTATGGCGCGTTTAGCCGCGC
GACCGGCATTCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCAC
CGATTTTACCCTGACCATTAGCCGCCTGGAACCGGAAGATTTT
GCGGTGTATTATTGCCAGCAGTATGGCAGCAGCCCGTGGACC
TTTGGCCAGGGCACCAAAGTGGAATTAACGCAACGATGCGC
AGCCGGCGGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATA
CCGGCAGCGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGA
AAGATATTAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGAT
ACCGGCATTCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAG
CACCTATAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATA
TCTGAGCCATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCT
GCCGAGCACCCCTGATTAAGCTTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCG
CGTGGAT

[0323] SEQ ID NO:24. 嵌合人-犬轻链氨基酸序列(10D1):

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAP
RLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ
YGSSPWFQGGTKVEIKRNDAPAVYLFQPSPDQLHTGSASVVCLL
NSFYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYLSSTLTMSST
EYLSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD

[0324] SEQ ID NO:25. 嵌合人-犬重链DNA(1E2):

CAGGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGCGGGCGGCGTGGTGCAGCC
GGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGGGCGAGCGGCTTTAC
CTTTAGCAGCTATGGCATGCATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGG
CAAAGGCCTGGAATGGGTGGCGGTGATTTGGTATGATGGCAG
CAACAAATATTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATT
AGCCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAGATGAAC
AGCCTGCGCGCGGAAGATAACGCGGTGTTTTATTGCGCGCGC
GCGCCGAACTATATTGGCGCGTTTGATGTGTGGGGCCAGGGC
ACCATGGTGACCGTGAGCAGCGCAGCACCACCGCGCCGAGCG
TGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCACCG
TGGCGCTGGCGTGCCTGGTGGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGGTGA
CCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCATACCT
TTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCA
TGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTTACCT
GCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCG
GTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCCGCCGGATTG
CCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTT
TATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAACCCTGCTGATTGCGCGCAC
CCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCC
GGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGAC
CGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATC
GCGTGGTGGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAG
GCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGC
CCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCA
GCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGGAGCA
AAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCC
GGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGG
AAAGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGATGGC
AGCTATTTTCTGTATAGCAAACCTGAGCGTGGATAAAAGCCGCTGG
CAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTG
CATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAAA

[0325]

GCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAAACCG
GTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCCGCCGGATTG
CCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTT
TATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAACCCTGCTGATTGCGCGCAC
CCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAGATCC
GGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGCAGAC
CGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCGGGCACCTATC
GCGTGGTGGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTGAAAG
GCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCCGAGC
CCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGCATCA
GCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGGAGCA
AAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCCGCC
GGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAACCGG
AAAGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGATGGC
AGCTATTTTCTGTATAGCAAACCTGAGCGTGGATAAAAGCCGCTGG
CAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCGCTG

[0326]

CATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGCAAA

[0327] SEQ ID NO:26. 嵌合人-犬重链氨基酸序列(1E2)

[0328] **QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGK
GLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR
AEDTAVFYCARAPNYIGAFDVWGQGTMTVTVSSASTTAPSVFPLAP
SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
LYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVALDPEDP
EVQISWVFDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
LTCLIKDFFPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0329] SEQ ID NO:27:嵌合人-犬轻链DNA(1E2):

**GATATTCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAGCGCGAGC
GTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCCGCGCGAGCCAGGGC
ATTAGCAGCTGGCTGGCGTGGTATCAGCAGAAACCGGAAAA
GCGCCGAAAAGCCTGATTTATGCGGCGAGCAGCCTGCAGAGC
GGCGTGCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAT
TTTACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAGCCGGAAGATTTTGCGA**

[0330] **CCTATTATTGCCAGCAGTATAACAGCTATCCGCCGACCTTTGG
CCAGGGCACCAAAGTGGAATTAACGCAACGATGCGCAGCCG
GCGGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGC
AGCGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGAT
ATTAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTCAGGATACCGGC
ATTCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTA
TAGCCTGAGCAGCACCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAG
CCATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAG
[0331] CACCCTGATTAAGCTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGA
T**

[0332] SEQ ID NO:28:嵌合人-犬轻链氨基酸序列(1E2):

**DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPK
SLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYN
SYPPTFGQGTKVEIKRNDAPAVYLFQPSDQLHTGSASVVCLLNS
FYPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTMSSTEY
LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD**

[0333] SEQ ID NO:29:嵌合小鼠-犬重链DNA(3B3):

**GAAGTGAAACTGGTGAACAGCGGGCGGCCTGGTGCAGCCG
GGCAACAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCGACCAGCGGCTTTACC
TTTACCGATTTTTATATGAGCTGGGTGCGCCAGCCGCCGGGC
AAAGCGCTGGAATGGCTGGGCTTTGTGCGCAACCGCGCGAAC
GGCTATAACCACCGAATATAGCGTGAGCGTGAAAGGCCGCTTT
ATTATTAGCCGCGATAACTTTCAGAGCACCTGTTCCTGCAGA
TGAACACCCTGCGCGCGGAAGATAGCGGCACCTATTATTGCG
TGCGCGGCCCGGGCGATACCGCGGATTATACCATGGATTATT**

[0334]

**GGGGCCAGGGCACCAGCGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCA
CCGCGCCGAGCGTGTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCA
GCGGCAGCACCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTC
CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGC
GGCGTGCATACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAT
AGCCTGAGCAGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAG
CGAAACCTTTACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAA
AGTGGATAAACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGC
GCCCCGCCGATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAAATGCTGGGCG
GCCCCGAGCGTGTTTATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCT
GATTGCGCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGA
TCCGGAAGATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAA
ACAGATGCAGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTG
CGGGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGG
ATTGGCTGAAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAA
GCGCTGCCGAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGC**

[0335]

**CAGGCGCATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAA
GAACTGAGCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAGAT
TTTTTTCCGCCGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAG
CAGGAACCGGAAAGCAAATATCGCACCAACCCGCCGAGCTGGA
TGAAGATGGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAACCTGAGCGTGGATAA
AAGCCGCTGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCA
TGAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAG
CCCGGGCAAA**

[0336] SEQ ID NO:30:嵌合小鼠-犬重链氨基酸序列(3B3):

**EVKLVNSGGGLVQPGNSLRLSCATSGFTFTDFYMSWVRQPPGKA
LEWLGFVRNRANGYTTTEYSVSVKGRFIISRDNFQSTLFLQMNTLR
AEDSGTYCVRGPGDTADYTMDYWGQGTSVTVSSASTTAPSVFP
LAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQ
SSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDPKVPKRENGR
VPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDP
EDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWL
KGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNT
VSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYS
KLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0337] SEQ ID NO:31:嵌合小鼠-犬轻链DNA(3B3):

**CAGGCGGTGGTGACCCAGGAAAGCGCGTTTACCACCAGCCCG
GGCGGCACCGTGATTCTGACCTGCCGCAGCAGCACCGGCGCG
GTGACCACCAACA ACTATGCGAACTGGGTGCAGGAAAAACCG
GATCATCTGTTTACCGGCCTGATTGGCGGCACCAGCAACCGC
GCGCCGGGCGTGCCGGTGCCTTTAGCGGCAGCCTGATTGGC
GATAAAGCGGCGCTGACCATTACCGGCGCGCAGACCGAAGAT
GATGGCATGTATTTTTGCGCGCTGTGGTATAACCACCCATTTG**

[0338]

**TGTTTGGCGGCGGCACCAAAGTGACCGTGCTGGGCCAGCCGA
AAGCGAGCCCGAGCGTGACCCTGTTTCCGCCGAGCAGCGAAGAA
CTGGGCGCGAACAAGCGACCCTGGTGTGCCTGATTAGCGATTTT
TATCCGAGCGGCGTGACCGTGCGGTGGAAAGCGGATGGCAGCCC
GATTACCAGGGCGTGGAACCACCAAACCGAGCAAACAGAGCA
ACAACAAATATGCGGCGAGCAGCTATCTGAGCCTGACCCCGGATA
AATGGAAAAGCCATAGCAGCTTTAGCTGCCTGGTGACCCATGAAG
GCAGCACCGTGGAATAAAGTGGCGCCGGCGGAATGCAGC**

[0339] SEQ ID NO:32:嵌合小鼠-犬轻链氨基酸序列(3B3):

**QAVVTQESAFTTSPGGTVILTCRSSTGAVTTNNYANWVQEKPDH
LFTGLIGGTSNRAPGVPVRFSGSLIGDKAALTITGAQTEDDGMFY
CALWYTTHEVFGGGTKVTVLGQPKASPSVTLFPPSSEELGANKATL
VCLISDFYPSGVTVAWKADGSPITQGVETTKPSKQSNNKYAASSYLS
LTPDKWKSHSSFSLVTHEGSTVEKKVAPAEC**

[0340] SEQ ID NO:33:犬源化3B10重链DNA(VH1)
GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC

[0341] TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGC
GCGGGCCTGGATTGGATGGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCCTG
ACCGCGGATAACCAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGAAGC
AGCCTGCGCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTTCGTATTGGGGCCAG
GGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCAT
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAAATGCTGGGCGGGCCCGAGC
GTGTTTATTTTCCGCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC

[0342] GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATCTGGATCCGGAAG
ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCAAGAACAGTTTAACGGCACC
TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCC
GCCGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
CGGAAAGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGAGCTGGATGAAGAT
GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGAAGCGTGGATAAAAGCCGC
TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
CTGCATAACCATTAACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
AAA

- [0343] SEQ ID NO:34:犬源化3B10重链氨基酸序列 (VH1)
**EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNMDWVRQAPGA
GLDWMGNINPNESTSYNQKFKGRVTLTADTSTSTAYMELSSLR
AGDIAVYYCTRDNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPL
APSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQS
SGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRV**
- [0344] **PRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPE
DPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLK
GKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSPREELSKNTV
SLTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK
LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**
- [0345] SEQ ID NO:35:犬源化3B10重链DNA (VH2)
**GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGC
GCGAGCCTGGATTGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTG
ACCGTGGATAAAAGCACCAGCACC GCGTATATGGA ACTGAGC
AGCCTGCGCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTT GCGTATTGGGGCCAG
GGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTG CAT
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTG GATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGC**
- [0346] **GGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTG CAT
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTG GATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGC**

GTGTTTATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
 GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATCTGGATCCGGAAG
 ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
 AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTAAACGGCACC
 TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
 AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
 GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
 [0347] ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGA
 ACTGACAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTCC
 GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
 CGGAAAGCAAATATCGCACCCACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGAT
 GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGAACAACAAGCGCTGCC
 TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
 CTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
 AAA

[0348] SEQ ID NO:36:犬源化3B10重链氨基酸序列 (VH2)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYNMDWVRQAPGA
SLDWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRA
GDIAVYYCTRDGNRYDAWFAYWGQTLVTVSSASTTAPSVFPLAP
 SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
 LYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
 [0349] PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP
 EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
 KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
 LTCLIKDFFPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
 SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0350] SEQ ID NO:37:犬源化3B10重链DNA (VH3)

GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCATGGC
GCGAGCCTGGATTGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTG
ACCGTGGATAAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGGAGC
AGCCTGCGCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTTCGTATTGGGGCCAG
GGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGAT
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
[0351] ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGC
GTGTTTATTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATCTGGATCCGGAAG
ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGGAAGAACAGTTTAACGGCACC
TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTCC
GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
CGGAAAGCAAATATCGCACCAACCCCGCCGAGCTGGATGAAGAT
GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGGAGCGTGGATAAAAGCCGC
TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
[0352] CTGCATAACCATTATAACCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
AAA

[0353] SEQ ID NO:38. 犬源化3B10重链氨基酸序列 (VH3)

**EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQAHGA
SLDWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRA
GDIAVYYCTRDGNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAP
SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
LYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
[0354] PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP
EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNQTYRVVSVLPIGHQDWLKG
KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
LTCLIKDFFPDIDVEWQSNQEQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0355] SEQ ID NO:39:犬源化3B10重链DNA (VH4)

**GAAGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGC
GCGAGCCTGGATTGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTG
[0356] ACCGTGGATAAAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGC
AGCCTGACCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTGCCTATTGGGGCCAG
GGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCAT**

ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
 AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
 ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
 ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
 ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCGAGC
 GTGTTTATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
 GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATCTGGATCCGGAAG
 ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
 AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTAACGGCACC
 TATCGCGTGGTGAAGCGTGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
 AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
 GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
 ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
 GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTCC
 GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
 CGGAAAGCAAATATCGCACCCACCCCGCCGAGCTGGATGAAGAT
 GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGAAGCGTGGATAAAAGCCGC
 TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
 CTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
 AAA

[0358] SEQ ID NO:40:犬源化3B10重链氨基酸序列 (VH4)

EVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDYNMDWVRQAPGA
SLDWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELRSLTA
GDIAVYYCTRDGNRYDAWFAYWGQTLVTVSSASTTAPSVFPLAP

[0359] SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
 LYSLSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
 PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVDLDPEDP
 EVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
 KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVS
 [0360] LTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
 SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0361] SEQ ID NO:41:犬源化3B10轻链DNA (VL1)

- GATATTGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCCTGAGCGTGAGC
 CCGGGCGAACCGGCGAGCATTAGCTGCAGCGCGAGCAGCAGC
 GTGACCTATATGCATTGGTTTCGCCATAAACCGGGCCAGAGC
 CCGCAGAGCCTGATTTATAGCACCAGCATTCTGGCGAGCGGC
 GTGCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
 ACCCTGAAAATTAGCCGCGTGGAAGCGGATGATGCGGGCGTG
 TATTATTGCCAGCAGCGCACCCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCA
 [0362] **CCGGCACCAA**ACTGGA**ACTGAA**ACGCAACGATGCGCAGCCGGC
 GGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGCAG
 CGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGATAT
 TAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTTCAGGATACCGGCAT
 TCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATA
 GCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAGCC
 ATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAGCA
 CCCTGATTA**AAAAGCTTT**CAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGAT
 [0363] SEQ ID NO:42:犬源化3B10轻链氨基酸序列 (VL1)
DIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCS**SASSSVTYMH****WFRHKPGQSPQSL**
IY**STSILASGVPDR****FSGSGSGTDFTLKISRVEADDAGVYYCQQR****TS**
 [0364] **YPLTFGTG****TKLELKR**NDAPAVYLFQSPDQLHTGSASVVCLLNSF
 YPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTMSSTEY
 LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD
 [0365] SEQ ID NO:43:犬源化3B10轻链DNA (VL2)**

- CAGATTGTGATGACCCAGACCCCGCTGAGCCTGAGCGTGAGC
 CCGGGCGAACCGGCGAGCATTAGCTGCAGCGCGAGCAGCAGC
 GTGACCTATATGCATTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCCAGAGC
 CCGCAGAGCCTGATTTATAGCACCAGCATTCTGGCGAGCGGC
 GTGCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
 ACCCTGAAAATTAGCCGCGTGGAAGCGGATGATGCGGGCGTG
 TATTATTGCCAGCAGCGCACCCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCA
 [0366] **CCGGCACCAA**ACTGGA**ACTGAA**ACGCAACGATGCGCAGCCGGC
 GGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGCAG
 CGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGATAT
 TAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTTCAGGATACCGGCAT
 TCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATA
 GCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAGCC
 ATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAGCA
 CCCTGATTA**AAAGCTTT**CAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGAT
 [0367] SEQ ID NO:44:犬源化3B10轻链氨基酸序列 (VL2)
QIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCS**SASSSVTYMHWFQQKPGQSPQSL**
IYSTSILASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDAGVYYCQORTS
 [0368] **YPLTFGTG****TKLELKR**NDAPAVYLFQSPDQLHTGSASVVCLLNSF
 YPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYLSSTLTMSSTEY
 LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD
 [0369] SEQ ID NO:45:犬源化3B10轻链DNA (VL3)
**CAGATTGTGCTGACCCAGACCCCGCTGAGCCTGAGCGTGAGC
 CCGGGCGAACCGGCGAGCATTAGCTGCAGCGCGAGCAGCAGC
 [0370] GTGACCTATATGCATTGGTTTCAGCAGAAACCGGGCCAGAGC
 CCGAAAAGCTGGATTTATAGCACCAGCATTCTGGCGAGCGGC****

- GTGCCGGATCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTT
 ACCCTGAAAATTAGCCGCGTGGAAGCGGATGATGCGGGCGTG
 TATTATTGCCAGCAGCGCACCCAGCTATCCGCTGACCTTTGGCA
 CCGGCACCAAACCTGGAACCTGAAACGCAACGATGCGCAGCCGGC
 GGTGTATCTGTTTCAGCCGAGCCCGGATCAGCTGCATACCGGCAG
 [0371] CGCGAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAGCTTTTATCCGAAAGATAT
 TAACGTGAAATGGAAAGTGGATGGCGTGATTTCAGGATACCGGCAT
 TCAGGAAAGCGTGACCGAACAGGATAGCAAAGATAGCACCTATA
 GCCTGAGCAGCACCCCTGACCATGAGCAGCACCGAATATCTGAGCC
 ATGAACTGTATAGCTGCGAAATTACCCATAAAAGCCTGCCGAGCA
 CCCTGATTAAGCTTTTCAGCGCAGCGAATGCCAGCGCGTGGAT
 [0372] SEQ ID NO:46:犬源化3B10轻链氨基酸序列 (VL3)
**QIVLTQTPLSLSVSPGEPASISCSASSSVTYMHWFQKPGQSPKSW
 IYSTSILASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEADDAGVYYCQQRTS**
 [0373] **YPLTFGTGTKLELKRNDAPAVYLFQPSDQLHTGSASVVCLLNSF
 YPKDINVKWKVDGVIQDTGIQESVTEQDSKDSTYLSSTLTMSSTEY
 LSHELYSCEITHKSLPSTLIKSFQRSECQRVD**
 [0374] SEQ ID NO:59:犬源化3B10重链IgGBm DNA (VH1)
**GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
 GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
 TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGC
 GCGGGCCTGGATTGGATGGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
 [0375] AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCCGCGTGACCCTG
 ACCGCGGATAACCAGCACCAGCACCGCGTATATGGAACCTGAGC
 AGCCTGCGCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
 GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTGCGTATTGGGGCCAG
 GGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCACCGCGCCGA****

GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
 CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
 TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGCAT
 ACCTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
 AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
 ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
 ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
 ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAAATGCTGGGCGGCCCCGAGC
 GTGTTTATTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
 GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAG
 ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
 [0376] AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGGAAGAACAGTTTGCCGGCACC
 TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
 AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
 GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
 ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
 GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTCC
 GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
 CGGAAAGCAAATATCGCACCAACCCGCCGCGAGCTGGATGAAGAT
 GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGGATAAAAGCCGC
 TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
 CTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
 AAA

[0377] SEQ ID NO:60:犬源化3B10重链IgGBm氨基酸序列 (VH1)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQAPGA
GLDWMGNINPNSESTSYNQKFKGRVTLTADTSTSTAYMELSSLR
 [0378] **AGDIAVYYCTRDGNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPL**
APSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQS

[0379] SGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDPKVPKRENGRV
PRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPE
DPEVQISWFVDGKQMOTAQTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLK
GKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTV
SLTCLIKDFFPDIDVEWQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSK
LSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0380] SEQ ID NO:61:犬源化3B10重链IgGBm DNA (VH2)

**GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGC
GCGAGCCTGGATTGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTG
ACCGTGGATAAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGGAGC
AGCCTGCGCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTGCCTATTGGGGCCAG
GGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
[0381] CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGTCAT
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGAAATGCTGGGCGGCCCCGAGC
GTGTTTATTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAG
ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCAAGAACAGTTTGCCTGGCACC**

- TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTCC
[0382] GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
CGGAAAGCAAATATCGCACCCACCCCGCCGCAGCTGGATGAAGAT
GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGGATAAAAGCCGC
TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
CTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
AAA
- [0383] SEQ ID NO:62:犬源化3B10重链IgGb_m氨基酸序列 (VH2)
**EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQAPGA
SLDWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRA
GDIAVYYCTRDNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAP
SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
LYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR**
[0384] **PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVALDPEDP
EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
LTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**
- [0385] SEQ ID NO:63:犬源化3B10重链IgGb_m DNA (VH3)
**GAAGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATACC**
[0386] **TTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCATGGC
GCGAGCCTGGATTGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA**

AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTG
ACCGTGGATAAAAAGCACCAGCACCGCGTATATGGAAGTGGAGC
AGCCTGCGCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTGCCTATTGGGGCCAG
GGCACCCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTGAT
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
ACCTGCAACGTGGCGCATCCGGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG
ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGGAATGCTGGGCGGCCCCGAGC
GTGTTTATTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
GCACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAG
ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCCGGCACC
TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTTCC
GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
CGGAAAGCAAATATCGCACCCACCCCGCCGCGAGCTGGATGAAGAT
GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAAGTGGAGCGTGGATAAAAAGCCGC
TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
CTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
AAA

[0387]
[0388] SEQ ID NO:64:犬源化3B10重链IgGBm氨基酸序列 (VH3)

**EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMDWVRQAHGA
SLDWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRA
GDIAVYYCTRDGNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAP
SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
LYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
[0389] PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDP
EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
LTCLIKDFFPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK**

[0390] SEQ ID NO:65:犬源化3B10重链IgGBm DNA (VH4)
**GAAGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCGGAAGTGAAAAACCG
GGCGCGAGCGTGAAAGTGAGCTGCAAAGCGAGCGGCTATAACC
TTTACCGATTATAACATGGATTGGGTGCGCCAGGCGCCGGGC
GCGAGCCTGGATTGGATTGGCAACATTAACCCGAACAGCGAA
AGCACCAGCTATAACCAGAAATTTAAAGGCAAAGCGACCCTG
ACCGTGGATAAAAGCACCAGCACCAGCGTATATGGAAGTGC
AGCCTGACCGCGGGCGATATTGCGGTGTATTATTGCACCCGC
GATGGCAACCGCTATGATGCGTGGTTTGCCTATTGGGGCCAG
[0391] **GGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGAGCACCACCGCGCCGA
GCGTGTTCGCTGGCGCCGAGCTGCGGCAGCACCAGCGGCAGCA
CCGTGGCGCTGGCGTGCCTGGTGAGCGGCTATTTCCGGAACCGG
TGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCAGCCTGACCAGCGGCGTG
ACCTTTCCGAGCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTATAGCCTGAGC
AGCATGGTGACCGTGCCGAGCAGCCGCTGGCCGAGCGAAACCTTT
ACCTGCAACGTGGCGCATCCGCGAGCAAAACCAAAGTGGATAA
ACCGGTGCCGAAACGCGAAAACGGCCGCGTGCCGCGCCCGCCGG****

ATTGCCCGAAATGCCCGGCGCCGAAATGCTGGGCGGCCCGAGC
 GTGTTTATTTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGCTGATTGCGC
 GCACCCCGAAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCGCTGGATCCGGAAG
 ATCCGGAAGTGCAGATTAGCTGGTTTGTGGATGGCAAACAGATGC
 AGACCGCGAAAACCCAGCCGCGCGAAGAACAGTTTGCCGGCACC
 TATCGCGTGGTGAGCGTGCTGCCGATTGGCCATCAGGATTGGCTG
 AAAGGCAAACAGTTTACCTGCAAAGTGAACAACAAAGCGCTGCC
 GAGCCCGATTGAACGCACCATTAGCAAAGCGCGCGGCCAGGCGC
 [0392] ATCAGCCGAGCGTGTATGTGCTGCCGCCGAGCCGCGAAGAAGTGA
 GCAAAAACACCGTGAGCCTGACCTGCCTGATTAAAGATTTTTTCC
 GCCGGATATTGATGTGGAATGGCAGAGCAACGGCCAGCAGGAAC
 CGGAAAGCAAATATCGCACCCACCCGCCGCGAGCTGGATGAAGAT
 GGCAGCTATTTTCTGTATAGCAAACCTGAGCGTGGATAAAAGCCGC
 TGGCAGCGCGGCGATACCTTTATTTGCGCGGTGATGCATGAAGCG
 CTGCATAACCATTATACCCAGGAAAGCCTGAGCCATAGCCCGGGC
 AAA

[0393] SEQ ID NO:66:犬源化3B10重链氨基酸IgG_{Bm}序列 (VH4)

EVQLQQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNMDWVRQAPGA
SLDWIGNINPNSESTSYNQKFKGKATLTVDKSTSTAYMELRSLTA
GDIAVYYCTRDNRYDAWFAYWGQGLVTVSSASTTAPSVFPLAP
 SCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLTSGVHTFPSVLQSSG
 LYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTKVDKPVPKRENGRVPR
 [0394] PPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDP
 EVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVVSVLPIGHQDWLKG
 KQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPSVYVLPPSREELSKNTVS
 LTCLIKDFPPDIDVEWQSNGQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKL
 SVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0395] SEQ ID NO:67:犬CTLA-4 NA序列 (NCBI参考序列:NP_001003106)

[0396] ATGGCGGGCTTTGGCTTTCCGCCCATGGCGCGCAGCCGGATCTGGCGAGCCGCACCTGGCCGTGCACC
 GCGCTGTTTAGCCTGCTGTTTATTCCGGTGTTAGCAAAGGCATGCATGTGGCGCAGCCGGCGGTGGTCTGGCGAG
 CAGCCGCGGCGTGGCGAGCTTTGTGTGCGAATATGGCAGCAGCGCAACCGCGCGGAAGTGCAGCGTGACCGTGCTGC
 GCCAGGCGGGCAGCCAGATGACCGAAGTGTGCGCGGCGACCTATACCGTGAAGATGAACTGGCGTTTCTGGATGAT
 AGCACCTGCACCGGCACCAGCAGCGGCAACAAAGTGAACCTGACCATTGAGGCGCTGCGCGCGATGGATACCGGCT
 GTATATTTGCAAAGTGAAGTGTATCCGCCCGGTATTATGTGGGCATGGGCAACGGCACCCAGATTTATGTGA

TTGATCCGGAACCGTGCCCGGATAGCGATTTTCTGCTGTGGATTCTGGCGGCGGTGAGCAGCGGCCTGTTTTTTAT
AGCTTTCTGATTACCGCGGTGAGCCTGAGCAAAATGCTGAAAAACGCAGCCCGCTGACCACCGCGTGTATGTGAA
AATGCCGCCGACCGAACCGGAATGCGAAAAACAGTTTCAGCCGTATTTTATTCCGATTAAC

[0397] SEQ ID NO:68:犬CTLA-4 AA序列(NCBI参考序列:NP_001003106)。

[0398] MAGFGFRRHGAQPDLASRTWPCTALFSLLFIPVFSKGMHVAQPAVVLASSRGVASFVCEYGSSGNAAEV
RVTVLRQAGSQMTEVCAATYTVEDELAFLDDSTCTGTSSGNKVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPYPYVGMNG
TQIYVIDPEPCPDSDFLLWILAAVSSGLFFYSFLITAVSLSKMLKRSPLTTGVYVKMPPEPECEKQFQPYFIPIN

[0399] SEQ ID NO:69:犬IgG B的遗传修饰的cFc区域(来自U.S.10,106,107 B2)

[0400] LGGPSVFIFPPKPKDTLLIARTPEVTCVVVALDPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFAGTYRVV
SVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSP IERTISKARGQAHQPSVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFFPDIDVE
WQSNQQEPESKYRTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQESLSHSPGK

[0401] 在所有前述核苷酸序列中,可变区以粗体表示,而在相应的氨基酸序列中,可变区的序列以粗体表示,CDR以下划线和粗体表示。

序列表

- <110> 英特维特国际股份有限公司
Intervet International BV
Morsey, Mohamad
Zhang, Yuanzheng
Tarpey, Ian
- <120> 针对人和犬 CTLA-4 的犬源化抗体
- <130> 24721-US-PCT
- <150> 62/874287
<151> 2019-07-15
- <160> 69
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列
- [0001] <220>
<223> 鼠-犬嵌合体
- <400> 1
gaagtcgagc tgcagcagtt tggcgcggaa ctggtgaaac cgggcgcgag cgtgaaaatg 60
agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccagagc 120
ggcaaaagcc tggaatggat tggcaacatt aacccgaaca gcgaaagcac cagctataac 180
cagaaattta aaggcaaagc gacctgacc gtggataaaa gcagcagcac cgcgtatatg 240
gaactgcgca gcctgaccag cgatgatacc gcggtgtatt attgcaccgc cgatggcaac 300
cgctatgatg cgtggtttgc gtattggggc cagggcaccc tggtgaccgt gacgagcgcg 360
agcaccaccg cgccgagcgt gtttccgctg gcgccgagct gcggcagcac cagcggcagc 420
accgtggcgc tggcgtgcct ggtgagcggc tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480
aacagcggca gcctgaccag cggcgtgcat acctttccga gcgtgctgca gacgagcggc 540
ctgtatagcc tgagcagcat ggtgaccgtg ccgagcagcc gctggccgag cgaaaccttt 600
acctgcaacg tggcgcaccc ggcgagcaaa accaaagtgg ataaaccggt gccgaaacgc 660
gaaaacggcc gcgtgccgcg cccgccgat tgcccgaat gcccgccgcc ggaaatgctg 720

```

ggcgggcccga gcggtgtttat ttttccgccg aaaccgaaag ataccctgct gattgcgcgc      780
accccggaag tgacctgcgt ggtggtggcg ctggatccgg aagatccgga agtgcagatt      840
agctggtttg tggatggcaa acagatgcag accgcgaaaa cccagccgcg cgaagaacag      900
tttgcgggca cctatcgcgt ggtgagcgtg ctgccgattg gccatcagga ttggtgaaa      960
ggcaaacagt ttacctgcaa agtgaacaac aaagcgtgc cgagcccgat tgaacgcacc     1020
attagcaaag cgcgcggcca ggcgcatcag ccgagcgtgt atgtgctgcc gccgagccgc     1080
gaagaactga gcaaaaacac cgtgagcctg acctgcctga ttaaagattt ttttccgccg     1140
gatattgatg tggaatggca gagcaacggc cagcaggaac cggaaagcaa atatgcacc     1200
accccgccgc agctggatga agatggcagc tattttctgt atagcaaact gagcgtggat     1260
aaaagccgct ggcagcgcgg cgataccttt atttgcgcgg tgatgcatga agcgtgcat     1320
aaccattata cccaggaag cctgagccat agccccggca aa                          1362
    
```

[0002]

```

<210> 2
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鼠-犬嵌合体

<400> 2
    
```

```

Glu Val Gln Leu Gln Gln Phe Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
    
```

```

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
          20           25           30
    
```

```

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly
          35           40           45
    
```

```

Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
50           55           60
    
```

```

Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
    
```

65		70		75		80									
Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
			85						90					95	
Arg	Asp	Gly	Asn	Arg	Tyr	Asp	Ala	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Cys	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Leu
	130					135						140			
Ala	Cys	Leu	Val	Ser	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ser	Val	Leu
[0003]				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Met	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Arg	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Phe	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala
		195					200					205			
Ser	Lys	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Pro	Val	Pro	Lys	Arg	Glu	Asn	Gly	Arg
	210					215					220				
Val	Pro	Arg	Pro	Pro	Asp	Cys	Pro	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Met	Leu
225					230					235					240
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
				245					250					255	
Leu	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Leu	Asp
			260					265					270		

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

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

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

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

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

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

[0004]

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

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

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

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

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

Ser His Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 3

<211> 651

<212> DNA

Ser Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Thr Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Asn Asp Ala Gln Pro
100 105 110

Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly Ser
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

[0006]

Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr Ser
180 185 190

Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser Phe
195 200 205

Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
210 215

<210> 5

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠-犬嵌合体

<400> 5		
caggtgcagc tgcagcagag cggcgatgat ctggtgaaac cgggcgcgag cgtgaaactg		60
agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc agctattgga ttaactggat taaacagegc		120
ccgggccagg gcctggaatg gattggccgc attgcgccgg gcagcggcac cacctattat		180
aacgaagtgt ttaaaggcaa agcgaccctg accgtggata aatatagcag caccgcgtat		240
attcagctga gcagcctgag cagcgaagat agcgcggtgt atttttgcgc gcgcggcgat		300
tatggcagct attggggcca gggcacctg gtgaccgtga gcagcgcgag caccaccgcg		360
ccgagcgtgt ttccgctggc gccgagctgc ggcagacca gcggcagcac cgtggcgctg		420
gcgtgcctgg tgagcggcta tttccggaa ccggtgaccg tgagctggaa cagcggcagc		480
ctgaccagcg gcgtgcatac cttccgagc gtgctgcaga gcagcggcct gtatagcctg		540
agcagcatgg tgaccgtgcc gacgagccgc tggccgagcg aaacctttac ctgcaacgtg		600
gcgcatccgg cgagcaaac caaagtggat aaaccggtgc cgaaacgcga aaacggccgc		660
gtgccgcgcc cgccgattg cccgaaatgc ccggcgcgga aatgctggg cggcccagc		720
[0007] gtgtttat ttccgccgaa accgaaagat acctgctga ttgcgcgcac cccggaagtg		780
acctgcgtgg tgggtggcgt ggatccggaa gatccggaag tgcagattag ctggtttgtg		840
gatggcaaac agatgcagac cgcgaaaacc cagccgcgcg aagaacagtt tgcgggcacc		900
tatcgcgtgg tgagcgtgct gccgattggc catcaggatt ggctgaaagg caaacagttt		960
acctgcaaag tgaacaacaa agcgtgccg agcccattg aacgcacat tagcaaagcg		1020
cgcgccagg cgcatcagcc gagcgtgtat gtgctgccgc cgagccgca agaactgagc		1080
aaaaacaccg tgagcctgac ctgcctgatt aaagat ttttccggga tattgatgtg		1140
gaatggcaga gcaacggcca gcaggaaccg gaaagcaaat atcgcaccac cccgccgag		1200
ctggatgaag atggcagcta tttctgtat agcaaaactga gcgtggataa aagccgctgg		1260
cagcgcggcg atacctttat ttgcgcggtg atgcatgaag cgctgcataa ccattatacc		1320
caggaaagcc tgagccatag cccgggcaaa		1350
<210> 6		
<211> 450		

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠-犬嵌合体

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Asp Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Ala Pro Gly Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Glu Val Phe
50 55 60

[0008]

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Tyr Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala Cys Leu Val
130 135 140

Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser Arg Trp Pro
 180 185 190

Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr Lys
 195 200 205

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

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

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu Ile Ala Arg
 245 250 255

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

[0009] Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala
 275 280 285

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

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

Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile Glu Arg Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu
 340 345 350

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

Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser
 370 375 380

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

Leu Asp Glu Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Asp
 405 410 415

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

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

Gly Lys
 450

<210> 7

<211> 651

<212> DNA

<213> 人工序列

[0010]

<220>

<223> 鼠-犬嵌合体

<400> 7

cagattgtgc tgaccagag cccggcgatt atgagcgcga gcccgggcga aaaagtgacc 60

atgacctgca gcgcgagcag cagcattagc tatatgcatt ggtttcagca gaaaccgggc 120

accagcccga aacgctggat ttatgatacc agcaactgg cgagcggcgt gccggcgcgc 180

tttagcggca gcggcagcgg caccagctat agcctgacca ttaacagcat ggaagcggaa 240

gatgcggcga cctattattg ccatcagcgc accagctatc cgctgacctt tggcgcgggc 300

accaaaactgg aactgaaacg caacgatgcg cagccggcgg tgtatctggt tcagccgagc 360

ccggatcagc tgcataccgg cagecgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacag cttttatccg 420

aaagatatta acgtgaaatg gaaagtggat ggcgtgattc aggataccgg cattcaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccatg 540

agcagcaccg aatatctgag ccatgaactg tatagctgcg aaattaccca taaaagcctg 600

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr Ser
 180 185 190

Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser Phe
 195 200 205

Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
 210 215

- <210> 9
- <211> 1359
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人-犬嵌合体

[0012]

<400> 9
 caggtgcagc tggtagaaag cggcggcggc gtggtgcagc cgggccgcag cctgcgcctg 60
 agctgcgtgg cgagcggctt tacctttage agccatggca tgcatgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcggtg atttggtatg atggccgcaa caaatattat 180
 gcggatagcg taaagggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgttt 240
 ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcggcggc 300
 cttttggcc cgtttgatta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgcgagc 360
 accaccgcgc cgagcgtggt tccgctggcg ccgagctgcg gcagcaccag cggcagcacc 420
 gtggcgcctgg cgtgcctggt gagcggctat tttccggaac cggtgaccgt gagctggaac 480
 agcggcagcc tgaccagcgg cgtgcatacc tttccgagcg tgctgcagag cagcggcctg 540
 tatagcctga gcagcatggt gaccgtgccg agcagccgct ggccgagcga aacctttacc 600
 tgcaactggt cgcatccggc gagcaaaacc aaagtggata aaccggtgcc gaaacgcgaa 660
 aacggccgcg tgccgcgccc gccggattgc ccgaaatgcc cggcggccgga aatgctgggc 720

ggcccgagcg tgtttatntt tccgccgaaa ccgaaagata ccttgctgat tgcgcgcacc 780
 ccggaagtga cctgcgtggt ggtggcgctg gatccggaag atccggaagt gcagattagc 840
 tggtttgtgg atggcaaaca gatgcagacc gcgaaaaccc agccgcgcga agaacagttt 900
 gcgggcacct atcgcgtggt gagcgtgctg ccgattggcc atcaggattg gctgaaaggc 960
 aaacagttta cctgcaaagt gaacaacaaa gcctgcccga gcccgattga acgcaccatt 1020
 agcaaagcgc gcggccaggc gcatcagccg agcgtgtatg tgctgccgcc gagccgcgaa 1080
 gaactgagca aaaacaccgt gacccagacc tgccctgatta aagatntttt tccgccgat 1140
 attgatgtgg aatggcagag caacggccag caggaaccgg aaagcaaata tcgaccacc 1200
 ccgccgcagc tggatgaaga tggcagctat tttctgtata gcaaactgag cgtggataaa 1260
 agccgctggc agcgcggcga tacctttatt tgcgcggtga tgcatgaagc gctgcataac 1320
 cattataccc aggaaagcct gagccatagc ccgggcaaa 1359

[0013]

<210> 10
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

 <220>
 <223> 人-犬嵌合体

 <400> 10

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80

	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85						90					95	
	Ala	Arg	Gly	Gly	His	Phe	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100						105					110		
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
			115					120						125		
	Leu	Ala	Pro	Ser	Cys	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser	Thr	Val	Ala	Leu	Ala
			130					135					140			
	Cys	Leu	Val	Ser	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
	145					150					155					160
	Ser	Gly	Ser	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ser	Val	Leu	Gln
				165						170					175	
[0014]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Met	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
				180						185					190	
	Arg	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Phe	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
			195						200					205		
	Lys	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Pro	Val	Pro	Lys	Arg	Glu	Asn	Gly	Arg	Val
			210					215						220		
	Pro	Arg	Pro	Pro	Asp	Cys	Pro	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Met	Leu	Gly
	225					230					235					240
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Leu
				245						250					255	
	Ile	Ala	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Leu	Asp	Pro
				260					265						270	
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Gly	Lys	Gln	Met

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 11

gaaattgtgc tgacccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcca acgcgcgacc 60
 ctgagctgcc gcgcgagcca gagcattagc agcagctttc tggcgtggta tcagcagcgc 120
 ccgggccagg cgccgcgcct gctgatttat ggcgcgagca gccgcgcgac cggcattccg 180
 gatcgttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttacc tgaccattag ccgcctggaa 240
 ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtatggca ccagcccgtg gacctttggc 300
 caggcacca aagtggaaat taaacgcaac gatgcgcagc cggcgggtgta tctgtttcag 360
 ccgagcccgg atcagctgca taccggcagc gcgagcgtgg tgtgcctgct gaacagcttt 420
 tatccgaaag atattaacgt gaaatggaaa gtggatggcg tgattcagga taccggcatt 480
 caggaaagcg tgaccgaaca ggatagcaaa gatagcacct atagcctgag cagcacctg 540
 accatgagca gcaccgaata tctgagccat gaactgtata gctgcgaaat taccataaa 600
 agcctgccga gcaccctgat taaaagcttt cagcgcagcg aatgccagcg cgtggat 657

[0016]

<210> 12

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 12

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

<400> 13			
caggtgcagc	tggtgaaag cggcggcggc	gtggtgcagc cgggccgag cctgcgcctg 60	
agctgcaccg	cgagcggctt tacctttagc	aactatggca tgcattgggt gcgccaggcg 120	
ccgggcaaag	gcctggaatg ggtggcggtg	atttggatg atggcagcaa caaacattat 180	
ggcgatagcg	tgaaaggccg ctttaccatt	agcagcgata acagcaaaaa caccctgtat 240	
ctgcagatga	acagcctgcg cgcggaagat	accgcggtgt attattgcgc gcgcggcgaa 300	
cgcttgggca	gctatthtga ttattggggc	cagggcaccc ttgtgaccgt gacgagcgcg 360	
agcaccaccg	cgccgagcgt gtttccgctg	gcgccgagct gcggcagcac cagcggcagc 420	
accgtggcgc	tggcgtgcct ggtgagcggc	tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480	
aacagcggca	gcctgaccag cggcgtgcat	acctttccga gcgtgctgca gagcagcggc 540	
ctgtatagcc	tgagcagcat ggtgaccgtg	ccgagcagcc getggccgag cgaaaccttt 600	
acctgcaacg	tggcgcatcc ggcgagcaaa	accaaagtgg ataaaccggt gccgaaacgc 660	
gaaaacggcc	gcgtgccgcg cccgccggat	tgcccgaat gcccgcgcc ggaatgctg 720	
[0018]	ggcggcccga	gcgtgtttat ttttccgceg	aaaccgaaag ataccctgct gattgcgcgc 780
	accccggaag	tgacctgcgt ggtggtggcg	ctggatccgg aagatccgga agtgcagatt 840
	agctggtttg	tgatggcaa acagatgcag	accgcgaaaa cccagccgcg cgaagaacag 900
	tttgcgggca	cctatcgcgt ggtgagcgtg	ctgccgattg gccatcagga ttggtgaaa 960
	ggcaaacagt	ttacctgcaa agtgaacaac	aaagcgetgc cgagcccgat tgaacgcacc 1020
	attagcaaag	cgcgcgcca ggcgcatcag	ccgagcgtgt atgtgctgcc gccgagccgc 1080
	gaagaactga	gcaaaaacac cgtgagcctg	acctgcctga ttaaagattt ttttccgceg 1140
	gatattgatg	tggaatggca gagcaacggc	cagcaggaac cggaaagcaa atatgcacc 1200
	accccgcegc	agctggatga agatggcagc	tattttctgt atagcaaact gagcgtggat 1260
	aaaagccgct	ggcagcgcgg cgataccttt	atttgcgcgg tgatgcatga agcgtgcat 1320
	aaccattata	cccaggaaag cctgagccat	agcccgggca aa 1362
<210>	14		
<211>	454		
<212>	PRT		

<213> 人工序列

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

[0019] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Glu Arg Leu Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu
130 135 140

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

Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205

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

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

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

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

[0020] Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser His Ser Pro Gly Lys
 450

- <210> 15
- <211> 651
- <212> DNA
- <213> 人工序列

[0021]

- <220>
- <223> 人-犬嵌合体

<400> 15
 gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
 ctgagctgcc gcaccagcgt gaccagcagc tatctggcgt ggtatcagca gaaaccgggc 120
 caggcgccgc gcctgctgat ttatggcgcg agcagccgcg cgaccggcat tccggatcgc 180
 tttagcggca gggcagcgg caccgatttt accctgacca ttagccgctt ggaaccggaa 240
 gattttgcgg tgtattatg ccagcagtat ggcattagcc cgtttacctt tggcggcggc 300
 accaaagtgg aaattaaacg caacgatgcg cagccggcgg tgtatctggt tcagccgagc 360
 ccggatcagc tgcataccgg cagcgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacag cttttatccg 420
 aaagatatta acgtgaaatg gaaagtggat ggcgtgattc aggataccgg cattcaggaa 480
 agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccatg 540
 agcagcaccg aatattctgag ccatgaactg tatagctgcg aaattaccca taaaagcctg 600
 ccgagcacc tgaataaaag ctttcagcgc agcgaatgcc agcgcgtgga t 651

<210> 16
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人-犬嵌合体

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu
 20 25 30

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

[0022] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe Thr
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Ala Gln Pro
 100 105 110

Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly Ser
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140

Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr Ser
 180 185 190

Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser Phe
 195 200 205

Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
 210 215

- <210> 17
- <211> 1359
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人-犬嵌合体

[0023]

<400> 17
 caggtgcagc tgggtgaaag cggcggcggc gtggtggaac cgggccgcag cctgcgcctg 60
 agctgcaccg cgagcggcctt taccttttagc agctatggca tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcggtg atttggatg atggcagcaa caaacattat 180
 gcggatagcg cgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
 ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcgcgggc 300
 ctgctgggct attttgatta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgcgagc 360
 accaccgcgc cgagcgtggt tccgctggcg ccgagctgcg gcagcaccag cggcagcacc 420
 gtggcgctgg cgtgcctggt gageggctat tttccggaac cggtgaccgt gagctggaac 480
 agcggcagcc tgaccagcgg cgtgcatacc tttccgagcg tgctgcagag cagcggcctg 540
 tatagcctga gcagcatggt gaccgtgccg agcagccgct ggccgagcga aacctttacc 600
 tgcaacgtgg cgcattccggc gagcaaaacc aaagtggata aaccggtgcc gaaacgcgaa 660
 aacggccgcg tgccgcgccc gccggattgc ccgaaatgcc cggcgcggga aatgctgggc 720
 ggcccgagcg tgtttatttt tccgccgaaa ccgaaagata ccctgctgat tgcgcgcacc 780

ccggaagtga cctgcgtggt ggtggcctg gatccggaag atccggaagt gcagattagc 840
 tggtttgtgg atggcaaaca gatgcagacc gcgaaaacce agccgcgcga agaacagttt 900
 gcgggcacct atcgcgtggt gagcgtgctg ccgattggcc atcaggattg gctgaaaggc 960
 aaacagttta cctgcaaagt gaacaacaaa gcctgcccga gcccattga acgcaccatt 1020
 agcaaagcgc gcggccaggc gcatcagccg agcgtgtatg tgctgccgcc gagccgcgaa 1080
 gaactgagca aaaacaccgt gagcctgacc tgcctgatta aagatttttt tccgccgat 1140
 attgatgtgg aatggcagag caacggccag caggaaccgg aaagcaaata tcgcaccacc 1200
 ccgccgcagc tggatgaaga tggcagctat tttctgtata gcaaactgag cgtggataaa 1260
 agccgetggc agcgcggcga tacctttatt tgcgcgtga tgcataaage gctgcataac 1320
 cattataccc aggaaagcct gagccatagc ccgggcaaa 1359

[0024] <210> 18
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人-犬嵌合体

<400> 18

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala Asp Ser Ala
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Gly Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
 130 135 140

Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
 165 170 175

[0025] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0026]

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

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

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

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

His Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 19

<211> 654

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
 <223> 人-犬嵌合体

<400> 19
 gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
 ctgagctgcc gcgcgagcca gagcgtgagc agctatctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120
 ggccaggcgc cgcgcccgt gatttatggc gtgagcagcc gcgcgaccgg cattccggat 180
 cgcttttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagccg cctggaaccg 240
 gaagattttg cgggtgatta ttgccagcag tatggcatta gcccgtttac ctttgccccg 300
 ggcaccaaag tggatattaa acgcaacgat gcgcagccgg cgggtgatct gtttcagccg 360
 agccccgatc agctgcatac cggcagcgcg agcgtggtgt gcctgctgaa cagcttttat 420
 ccgaaagata ttaacgtgaa atggaaagt gatggcgtga ttcaggatac cggcattcag 480
 gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctata gcctgagcag cacctgacc 540
 atgagcagca ccgaatatct gagccatgaa ctgtatagct gcgaaattac ccataaaagc 600
 ctgccgagca ccctgattaa aagctttcag cgcagcgaat gccagcgcgt ggat 654

[0027]

<210> 20
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人-犬嵌合体

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
 35 40 45

Tyr Gly Val Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Asn Asp Ala Gln
100 105 110

Pro Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly
115 120 125

Ser Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln
145 150 155 160

[0028] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr
180 185 190

Ser Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser
195 200 205

Phe Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
210 215

<210> 21

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 21

	caggtgcagc tgggtgaaag cggcggcggc gtggtgcagc cgggccgcag cctgcgcctg	60
	agctgcgcgg cgagcggcctt tacctttagc agctatacca tgcattgggt gcgccaggcg	120
	ccgggcaaag gcctggaatg ggtgaccttt attagctatg atggcaacaa caaatattat	180
	gcggatagcg tgaaaggcgg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat	240
	ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgcaccggc	300
	tggtggggcc cgtttgatta ttggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagcgcgagc	360
	accaccgcgc cgagcgtggt tccgctggcg ccgagctgcg gcagcaccag cggcagcacc	420
	gtggcgctgg cgtgcctggt gagcggctat tttccggaac cggtgaccgt gacttggaac	480
	agcggcagcc tgaccagcgg cgtgcatacc tttccgagcg tgctgcagag cagcggcctg	540
	tatagcctga gcagcatggt gaccgtgccg agcagccgct ggccgagcga aacctttacc	600
	tgcaacgtgg cgcacccggc gagcaaaacc aaagtggata aaccggtgcc gaaacgcgaa	660
	aacggccgcg tgcccgcgcc gccggattgc ccgaaatgcc cggcgcggga aatgctgggc	720
	ggcccgcgagc tgtttatttt tccgccgaaa ccgaaagata cctgctgat tgcgcgcacc	780
[0029]	ccggaagtga cctgcgtggt ggtggcgtg gatccggaag atccggaagt gcagattagc	840
	tggtttgtgg atggcaacaa gatgcagacc gcgaaaacc agccgcgcga agaacagt	900
	gcgggcacct atcgcgtggt gagcgtgctg ccgattggcc atcaggattg gctgaaaggc	960
	aaacagtta cctgcaaagt gaacaacaaa gcgctgccga gcccattga acgcaccatt	1020
	agcaaagegc gcggccaggc gcatcagccg agcgtgtatg tgctgccgcc gagccgcgaa	1080
	gaactgagca aaaacaccgt gaccctgacc tgcctgatta aagattttt tccgccgat	1140
	attgatgtgg aatggcagag caacggccag caggaaccgg aaagcaaata tgcaccacc	1200
	ccgccgcagc tggatgaaga tggcagctat tttctgtata gaaaactgag cgtggataaa	1260
	agccgctggc agcgcggcga tacctttatt tgcgcggtga tgcatgaagc gctgcataac	1320
	cattataccc aggaaagcct gagccatagc ccgggcaaa	1359
	<210> 22	
	<211> 453	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 22

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

[0030]

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

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu Ala
130 135 140

Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser Ser

	180	185	190
	Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser 195	200	205
	Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly Arg Val 210	215	220
	Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met Leu Gly 225	230	235 240
	Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Leu 245	250	255
	Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Leu Asp Pro 260	265	270
[0031]	Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys Gln Met 275	280	285
	Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Gly Thr Tyr 290	295	300
	Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu Lys Gly 305	310	315 320
	Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser Pro Ile 325	330	335
	Glu Arg Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Ala His Gln Pro Ser Val 340	345	350
	Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr Val Ser 355	360	365
	Leu Thr Cys Leu Ile Lys Asp Phe Phe Pro Pro Asp Ile Asp Val Glu 370	375	380

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

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

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

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

His Ser Pro Gly Lys
 450

- <210> 23
- <211> 657
- <212> DNA
- <213> 人工序列

[0032]

- <220>
- <223> 人-犬嵌合体

<400> 23
 gaaattgtgc tgaccagag cccgggcacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
 ctgagctgcc gcgcgagcca gacgctgggc agcagctatc tggcgtggta tcagcagaaa 120
 ccgggccagg cgccgcgcct gctgatttat ggcgcttta gccgcgcgac cggcattccg 180
 gatcgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttacce tgaccattag ccgcctggaa 240
 ccggaagatt ttgcggtgta ttattgccag cagtatggca gcagcccgctg gacctttggc 300
 cagggcacca aagtggaaat taaacgcaac gatgcgcagc cggcgggtgta tctgtttcag 360
 ccgagcccgg atcagctgca taccggcagc gcgagcgtgg tgtgcctgct gaacagcttt 420
 tatccgaaag atattaacgt gaaatggaaa gtggatggcg tgattcagga taccggcatt 480
 caggaaagcg tgaccgaaca ggatagcaaa gatagcacct atagcctgag cagcaccctg 540
 accatgagca gcaccgaata tctgagccat gaactgtata gctgcgaaat taccataaa 600
 agcctgccga gcaccctgat taaaagcttt cagcgcagcg aatgccagcg cgtggat 657

<210> 24
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人-犬嵌合体

<400> 24

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

[0033]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Ala
 100 105 110

Gln Pro Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr
 115 120 125

Gly Ser Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp
 130 135 140

Ile Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile
 145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu
 180 185 190

Tyr Ser Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys
 195 200 205

Ser Phe Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
 210 215

- <210> 25
- <211> 1362
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人-犬嵌合体

[0034] <400> 25
 caggtgcagc tgggtgaaag cggcgggcgc gtggtgcagc cgggccgcag cctgcgcctg 60
 agctgcgcgg cgagcggctt taccttttagc agctatggca tgcattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcggtg atttggatg atggcagcaa caaatattat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
 ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt tttattgcgc gcgcgcgccg 300
 aactatattg gcgcgtttga tgtgtggggc cagggcacca tgggtaccgt gaggcgcgcg 360
 agcaccaccg cgccgagcgt gtttccgctg gcgccgagct gcggcagcac cagcggcagc 420
 accgtggcgc tggcgtgcct ggtgagcggc tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480
 aacagcggca gcctgaccag cggcgtgcat acctttccga gcgtgctgca gaggcggcgc 540
 ctgtatagcc tgagcagcat ggtgaccgtg ccgagcagcc gctggccgag cgaaaccttt 600
 acctgcaacg tggcgcaccc ggcgagcaaa accaaagtgg ataaaccggt gccgaaacgc 660
 gaaaacggcc gcgtgccgcg cccgccgcat tgcccgaat gcccgccgcc gaaatgctg 720
 ggccggcccga gcgtgtttat ttttccgccg aaaccgaaag ataccctgct gattgcgcgc 780

accccggaag tgacctgcgt ggtggtggcg ctggatccgg aagatccgga agtgcagatt 840
 agctggtttg tggatggcaa acagatgcag accgcgaaaa cccagccgcg cgaagaacag 900
 tttgcgggca cctatcgcgt ggtgagcgtg ctgccgattg gccatcagga ttggtgaaa 960
 ggcaaacagt ttacctgcaa agtgaacaac aaagcgtgc cgagcccgat tgaacgcacc 1020
 attagcaaag cgcgcggcca ggcgcatcag ccgagcgtgt atgtgctgcc gccgagccgc 1080
 gaagaactga gcaaaaacac cgtgagcctg acctgcctga ttaaagattt tttccgccg 1140
 gatattgatg tggaatggca gagcaacggc cagcaggaac cggaaagcaa atatcgcacc 1200
 accccgccgc agctggatga agatggcagc tattttctgt atagcaaact gagcgtggat 1260
 aaaagccgct ggcagcggcg cgataccttt atttgcggcg tgatgcatga agcgtgcat 1320
 aaccattata cccaggaaag cctgagccat agccccggca aa 1362

[0035]

<210> 26
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人-犬嵌合体

<400> 26

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Pro Asn Tyr Ile Gly Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala Leu
 130 135 140

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

Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val Leu
 165 170 175

[0036] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0037]

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

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

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

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

Ser His Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 27

<211> 654

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 27

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60

attacctgcc gcgcgagcca gggcattagc agctggctgg cgtggtatca gcagaaaccg 120

gaaaaagcgc cgaaaagcct gatttatgcg gcgagcagcc tgcagagcgg cgtgccgagc 180

cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240

gaagattttg cgacctatta ttgccagcag tataacagct atccgccgac ctttggccag 300

ggcaccaaag tggaaattaa acgcaacgat gcgcagccgg cgggtgtatct gtttcagccg 360

agccccgatc agctgcatac cggcagcgcg agcgtgggtgt gcctgctgaa cagcttttat 420

ccgaaagata ttaacgtgaa atggaaagtg gatggcgtga ttcaggatac cggcattcag 480

gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctata gcctgagcag caccctgacc 540

atgagcagca ccgaatatct gagccatgaa ctgtatagct gcgaaattac ccataaaagc 600

ctgccgagca ccctgattaa aagctttcag cgcagcgaat gccagcgcgt ggat 654

[0038]

<210> 28

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人-犬嵌合体

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Ala Gln
100 105 110

Pro Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly
115 120 125

Ser Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln
145 150 155 160

[0039]

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr
180 185 190

Ser Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser
195 200 205

Phe Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
210 215

<210> 29

<211> 1374

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠-犬嵌合体

<400> 29

gaagtgaaac tgggtgaacag cggcgcgcggc ctggtgcagc cgggcaacag cctgcgctg

60

	agctgcgcga ccagcggett tacctttacc gatttttata tgagctgggt gcgccagccg	120
	ccgggcaaag cgctggaatg gctgggcttt gtgcgcaacc gcgcgaacgg ctataccacc	180
	gaatatagcg tgagcgtgaa aggccgcttt attattagcc gcgataactt tcagagcacc	240
	ctgtttctgc agatgaacac cctgcgcgcg gaagatagcg gcacctatta ttgcgtgcgc	300
	ggccccggcg ataccgcgga ttataccatg gattattggg gccagggcac cagcgtgacc	360
	gtgagcagcg cgagcaccac cgcgccgagc gtgtttccgc tggcgccgag ctgcggcagc	420
	accagcggca gcaccgtggc gctggcgtgc ctggtagcgc gctattttcc ggaaccggtg	480
	accgtgagct ggaacagcgg cagcctgacc agcggcgtgc atacctttcc gagcgtgctg	540
	cagagcagcg gcctgtatag cctgagcagc atggtgaccg tgccgagcag ccgctggccg	600
	agcgaaacct ttacctgcaa cgtggcgcac ccggcgagca aaaccaaagt ggataaacccg	660
	gtgccgaaac gcgaaaacgg ccgcgtgccg cgccccccgg attgcccga atgcccggcg	720
	ccggaaatgc tgggcggccc gagcgtgttt atttttccgc cgaaaccgaa agataccctg	780
[0040]	ctgattgcgc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg cgctggatcc ggaagatccg	840
	gaagtgcaga ttagctggtt tgtggatggc aaacagatgc agaccgcgaa aaccagccg	900
	cgcgaagaac agtttgcggg cacctatcgc gtggtgagcg tgctgccgat tggccatcag	960
	gattggctga aaggcaaca gtttacctgc aaagtgaaca acaaagcgt gccgagcccc	1020
	attgaacgca ccattagcaa agcgcgcggc caggcgcac agccgagcgt gtatgtgctg	1080
	ccgccgagcc gcgaagaact gagcaaaaac accgtgagcc tgacctgctt gattaaagat	1140
	tttttccgc cgatattga tgtggaatgg cagagcaac gccagcagga accggaaagc	1200
	aaatatcgca ccaccccgcc gcagctggat gaagatggca gctattttct gtatagcaaa	1260
	ctgagcgtgg ataaaagccg ctggcagcgc ggcgatacct ttatttgcgc ggtgatgcat	1320
	gaagcgtgc ataaccatta taccaggaa agcctgagcc atagcccggg caaa	1374

<210> 30

<211> 458

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 鼠-犬嵌合体

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Phe Val Arg Asn Arg Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Val
 50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Phe Gln Ser Thr
 65 70 75 80

[0041] Leu Phe Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Gly Thr Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Val Arg Gly Pro Gly Asp Thr Ala Asp Tyr Thr Met Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser
 130 135 140

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ser Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Ala His Pro Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg
 210 215 220

Glu Asn Gly Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala
 225 230 235 240

Pro Glu Met Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

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

Val Ala Leu Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val
 275 280 285

[0042] Asp Gly Lys Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Phe Ala Gly Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln
 305 310 315 320

Asp Trp Leu Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala
 325 330 335

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

His Gln Pro Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser
 355 360 365

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

Asp Ile Asp Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser

<210> 32
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 鼠-犬嵌合体

<400> 32

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Phe Thr Thr Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Ile Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Asn
 20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
 35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Ser Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Val Arg Phe
 50 55 60

[0044]

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Asp Gly Met Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Thr Thr
 85 90 95

His Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110

Lys Ala Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 115 120 125

Gly Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 130 135 140

Ser Gly Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Ile Thr Gln
 145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

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

<210> 33
 <211> 1365
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 33

[0045] gaagtcgagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg 120

ccgggcgcgg gcctggattg gatgggcaac attaaccga acagcgaag caccagctat 180

aaccagaaat ttaaaggccg cgtgacctg accgcggata ccagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg cgcggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatggc 300

aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccttggtgac cgtgagcagc 360

gcgagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc 420

agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480

tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg cataccttc cgagcgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaaacc 600

tttacctgca acgtggcgca tccggcgagc aaaaccaaag tggataaacc ggtgccgaaa 660

cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgcccgcg gattgccga aatgcccgcc gccggaaatg 720

ctgggcggcc cgagcgtggt tatttttccg ccgaaaccga aagataccct gctgattgcg 780

cgcaccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatctggatc cggaagatcc ggaagtgcag 840

attagctggt ttgtggatgg caaacagatg cagaccgcga aaaccagcc gcgcaagaa 900
 cagtttaacg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg 960
 aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac aacaaagcgc tgccgagccc gattgaacgc 1020
 accattagca aagcgcgcgg ccaggcgcac cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc 1080
 cgcgaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg 1140
 ccggatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccggaaag caaatatcgc 1200
 accaccccg cgcagctgga tgaagatggc agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg 1260
 gataaaagcc gctggcagcg cggcgatacc tttatttgcg cggatgatgca tgaagcgtg 1320
 cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccgg gcaaaa 1365

<210> 34
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0046]

<220>
 <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 34

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ala Gly Leu Asp Trp Met
 35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys

	85	90	95
	Thr Arg Asp Gly Asn Arg Tyr Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln 100	105	110
	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val 115	120	125
	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala 130	135	140
	Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser 145	150	155
	Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val 165	170	175
[0047]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro 180	185	190
	Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro 195	200	205
	Ala Ser Lys Thr Lys Val Asp Lys Pro Val Pro Lys Arg Glu Asn Gly 210	215	220
	Arg Val Pro Arg Pro Pro Asp Cys Pro Lys Cys Pro Ala Pro Glu Met 225	230	235
	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr 245	250	255
	Leu Leu Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Leu 260	265	270
	Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys 275	280	285

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

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

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

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

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

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

[0048]

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

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

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

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

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 35

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

	<400> 35	
	gaagtgcagc tggatgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg	60
	agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg	120
	ccgggcgcga gcctggattg gattggcaac attaaccga acagcgaag caccagctat	180
	aaccagaaat ttaaaggcaa agcgacctg accgtggata aaagcaccag caccgcgtat	240
	atggaactga gcagcctgcg cgcggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatggc	300
	aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
	gcgagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc	420
	agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc	480
	tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg catacctttc cgagcgtgct gcagagcagc	540
	ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaace	600
	tttacctgca acgtggcga tccggcgagc aaaaccaaag tggataaacc ggtgccgaaa	660
	cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgcccgcg gattgccga aatgccggc gccgaaatg	720
[0049]	ctggcgggcc cgagcgtgtt tattttccg ccgaaaccga aagataccct gctgattgcg	780
	cgcaccccg aagtgcctg cgtggtggtg gatctggatc cggaagatcc ggaagtgcag	840
	attagctggt ttgtgatgg caaacagatg cagaccgca aaaccagcc gcgcgaagaa	900
	cagtttaacg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg	960
	aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac acaaagcgc tgccgagccc gattgaacgc	1020
	accattagca aagcgcgagg ccaggcgcac cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc	1080
	cgcaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg	1140
	ccggatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccggaag caaatatcgc	1200
	accacccgc cgcagctgga tgaagatggc agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg	1260
	gataaaagcc gctggcagcg cggcgatacc tttatttgcg cggatgatgca tgaagcgtg	1320
	cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccgg gcaaa	1365
	<210> 36	
	<211> 455	

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 36

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ala Ser Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0050]

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala
130 135 140

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

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

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

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

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

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

[0051] Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 37

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

[0052]

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 37

gaagtgcagc tggatgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60

agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg 120

catggcgcga gcttggattg gattggcaac attaaccga acagcгааag caccagctat 180

aaccagaaat ttaaaggcaa agcgacctg accgtggata aaagcaccag caccgcgtat 240

atggaactga gcagcctgcg cgcggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatggc 300

aaccgetatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

gcgagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc 420

agcaccgtgg cgtggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480

tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg cataccttc cgagcgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgetggcc gagcгааacc 600

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala
 130 135 140

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

[0054] Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

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

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

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

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

<210>	39	
<211>	1365	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	犬源化小鼠抗体	
<400>	39	
	gaagtgcagc tgcagcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg	60
	agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg	120
	ccgggcgcga gcctggattg gattggcaac attaaccga acagcgaag caccagctat	180
	aaccagaaat ttaaaggcaa agcgaccctg accgtggata aaagcaccag caccgcgtat	240
	atggaactgc gcagcctgac cgcggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatggc	300
	aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
	gagagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc	420
	agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc	480
[0056]	tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg catacctttc cgagcgtgct gcagagcagc	540
	ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaacc	600
	tttacctgca acgtggcgca tccggcgagc aaaaccaaag tggataaacc ggtgccgaaa	660
	cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgcccggc gattgccga aatgcccggc gccggaaatg	720
	ctgggcggcc cgagcgtggt tatttttccg ccgaaaccga aagataccct gctgattgcg	780
	cgcaccccgg aagtgacctg cgtggtggtg gatctggatc cggaagatcc ggaagtgcag	840
	attagctggt ttgtggatgg caaacagatg cagaccgca aaaccagcc gcgcgaagaa	900
	cagtttaacg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg	960
	aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac aacaagcgc tgccgagccc gattgaacgc	1020
	accattagca aagcgcgcgg ccaggcgcac cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc	1080
	cgcgaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg	1140
	ccgatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccgaaag caaatatcgc	1200
	accaccccgc cgcagctgga tgaagatggc agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg	1260

gataaaagcc gctggcagcg cggcgataacc tttatttgcg cggatgatgca tgaagcgcgtg 1320

cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccg gcaaa 1365

<210> 40

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 40

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

[0057] Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ala Ser Leu Asp Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala
130 135 140

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

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

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

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

[0058] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0059]

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 41

<211> 651

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 41

gatattgtga tgaccagac cccgctgagc ctgagcgtga gcccgggcga accggcgagc 60

attagctgca ggcgagcag cagcgtgacc tatatgcatt ggtttcgcca taaaccgggc 120

cagagcccgc agagcctgat ttatagcacc agcattctgg cgagcggcgt gccggatcgc 180

tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgaaaa ttagccgcgt ggaagcggat 240

gatgcgggcg tgtattattg ccagcagcgc accagctatc cgctgacctt tggcaccggc 300

accaaaactgg aactgaaacg caacgatgcg cagccggcgg tgtatctgtt tcagccgagc 360

ccggatcagc tgcataccgg cagcgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacag cttttatccg 420

aaagatatta acgtgaaatg gaaagtggat ggcgtgattc aggataccgg cattcaggaa 480
 agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccatg 540
 agcagcaccg aatatctgag ccatgaactg tatagctgcg aaattacca taaaagcctg 600
 ccgagcaccc tgattaaaag ctttcagcgc agcgaatgcc agcgcgtgga t 651

<210> 42
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 42

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

[0060] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
 20 25 30

His Trp Phe Arg His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile Tyr
 35 40 45

Ser Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Asp
 65 70 75 80

Asp Ala Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Thr Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Asn Asp Ala Gln Pro
 100 105 110

Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly Ser
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
130 135 140

Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr Ser
180 185 190

Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser Phe
195 200 205

Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
210 215

[0061]

<210> 43

<211> 651

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 43

cagattgtga tgaccagac cccgctgagc ctgagcgtga gcccgggcca accggcgagc 60

attagctgca ggcgagcag cagcgtgacc tatatgcatt ggtttcagca gaaaccgggc 120

cagagccccg agagcctgat ttatagcacc agcattctgg cgagcggcgt gccggatcgc 180

tttagcggca ggcgcagcgg caccgatttt accctgaaaa ttagcccgct ggaagcggat 240

gatgcgggcg tgtattattg ccagcagcgc accagctatc cgctgacctt tggcaccggc 300

accaaaactgg aactgaaacg caacgatcgc cagccggcgg tgtatctgtt tcagccgagc 360

ccggatcagc tgcataccgg cagcgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacag cttttatccg 420

aaagatatta acgtgaaatg gaaagtggat ggcgtgattc aggataccgg cattcaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccatg 540

agcagcaccg aatatctgag ccatgaactg tatagctgcg aaattacca taaaagcctg 600
 ccgagcaccc tgattaaaag ctttcagcgc agcgaatgcc agcgcgtgga t 651

<210> 44
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 44

Gln Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
 20 25 30

[0062] His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Ser Leu Ile Tyr
 35 40 45

Ser Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Asp
 65 70 75 80

Asp Ala Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Thr Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Asn Asp Ala Gln Pro
 100 105 110

Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly Ser
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140

Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr Ser
 180 185 190

Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser Phe
 195 200 205

Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
 210 215

- <210> 45
- <211> 651
- <212> DNA
- <213> 人工序列

[0063]

- <220>
- <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 45
 cagattgtgc tgaccagac cccgctgagc ctgagcgtga gcccgggcga accggcgagc 60
 attagctgca gcgcgagcag cagcgtgacc tatatgcatt ggtttcagca gaaaccgggc 120
 cagagcccga aaagctggat ttatagcacc agcattctgg cgagcggcgt gccggatcgc 180
 tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgaaaa ttagccgcgt ggaagcggat 240
 gatgcgggcg tgtattattg ccagcagcgc accagctatc cgctgacctt tggcaccggc 300
 accaaactgg aactgaaacg caacgatgcg cagccggcgg tgtatctggt tcagccgagc 360
 ccggatcagc tgcataccgg cagcgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacag cttttatccg 420
 aaagatatta acgtgaaatg gaaagtggat ggcgtgattc aggataccgg cattcaggaa 480
 agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccatg 540
 agcagcaccg aatatctgag ccatgaactg tatagctgcg aaattaccca taaaagcctg 600
 ccgagcacc cgtattaaaag ctttcagcgc agcgaatgcc agcgcgtgga t 651

<210> 46
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 46

Gln Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Thr Tyr Met
 20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ser Trp Ile Tyr
 35 40 45

[0064]

Ser Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Asp
 65 70 75 80

Asp Ala Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Thr Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Asn Asp Ala Gln Pro
 100 105 110

Ala Val Tyr Leu Phe Gln Pro Ser Pro Asp Gln Leu His Thr Gly Ser
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Ser Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140

Val Lys Trp Lys Val Asp Gly Val Ile Gln Asp Thr Gly Ile Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Met Ser Ser Thr Glu Tyr Leu Ser His Glu Leu Tyr Ser
 180 185 190

Cys Glu Ile Thr His Lys Ser Leu Pro Ser Thr Leu Ile Lys Ser Phe
 195 200 205

Gln Arg Ser Glu Cys Gln Arg Val Asp
 210 215

<210> 47

<211> 15

<212> DNA

<213> 小鼠

<400> 47

gattataaca tggat

15

[0065]

<210> 48

<211> 5

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 48

Asp Tyr Asn Met Asp
 1 5

<210> 49

<211> 51

<212> DNA

<213> 小鼠

<400> 49

aacattaacc cgaacagcga aagcaccagc tataaccaga aatttaaagg c

51

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> 小鼠

	ccgggcgcgg gcctggattg gatgggcaac attaaccga acagcgaag caccagctat	180
	aaccagaaat ttaaaggccg cgtgaccctg accgcggata ccagcaccag caccgcgtat	240
	atggaactga gcagcctgcg cgcgggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatggc	300
	aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccaggga ccctggtgac cgtgagcagc	360
	gcgagacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgcca gctgcggcag caccagcggc	420
	agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc	480
	tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg catacctttc cgagcgtgct gcagagcagc	540
	ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaace	600
	tttacctgca acgtggcgca tccggcgagc aaaaccaag tggataaacc ggtgccgaaa	660
	cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgccgccg gattgccga aatgccggc gccgaaatg	720
	ctggggggcc cgagcgtggt tatttttccg ccgaaaccga aagataccct gctgattgcg	780
	cgcaccccgg aagtgacctg cgtggtggtg gcgctggatc cggaagatcc ggaagtgcag	840
[0068]	attagctggt ttgtggatgg caaacagatg cagaccgca aaaccagcc gcgcgaagaa	900
	cagtttgccg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg	960
	aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac acaaagcgc tgccagccc gattgaacgc	1020
	accattagca aagcgcgcgg ccaggcgcac cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc	1080
	cgcgaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg	1140
	ccggatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccgaaag caaatatcgc	1200
	accaccccgc cgcagctgga tgaagatgac agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg	1260
	gataaaagcc gctggcagcg cggcgatacc tttatttgcg cggatgatgca tgaagcgtg	1320
	cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccgg gcaaa	1365

<210> 60

<211> 455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 60

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ala Gly Leu Asp Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0069]

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala
130 135 140

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

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

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

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

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

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

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

[0070] Gln Met Gln Thr Ala Lys Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Ala Gly
 290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

- <210> 61
- <211> 1365
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 犬源化小鼠抗体

[0071]

<400> 61
 gaagtgcagc tgggtgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcgcga gcctggattg gattggcaac attaaccga acagcgaag caccagctat 180
 aaccagaaat ttaaaggcaa agcgacctg accgtggata aaagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactga gcagcctgcg cgcggcgcat attgcggtgt attattgcac ccgcgatggc 300
 aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
 gcgagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc 420
 agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480
 tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg catacctttc cgagcgtgct gcagagcagc 540
 ggctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaacc 600
 tttacctgca acgtggcgca tccggcgagc aaaaccaaag tggataaacc ggtgccgaaa 660
 cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgcccgcg gattgccga aatgcccgcc gccggaatg 720
 ctgggcggcc cgagcgtggt tatttttccg ccgaaaccga aagataccct gctgattgag 780

cgcaccccgg aagtgacctg cgtgggtggtg gcgctggatc cggaagatcc ggaagtgcag 840
 attagctggt ttgtggatgg caaacagatg cagaccgcga aaaccagcc gcgcgaagaa 900
 cagtttgccg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg 960
 aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac aacaaagcgc tgccgagccc gattgaacgc 1020
 accattagca aagcgcgcgg ccaggcgcac cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc 1080
 cgcaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg 1140
 ccggatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccgaaag caaatatcgc 1200
 accaccccgc cgcagctgga tgaagatggc agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg 1260
 gataaaagcc gctggcagcg cggcgatacc tttatttgcg cggatgatgca tgaagcgtg 1320
 cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccgg gcaaa 1365

<210> 62

<211> 455

<212> PRT

[0072] <213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 62

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ala Ser Leu Asp Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala
130 135 140

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

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val
165 170 175

[0073] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0074]

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

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

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

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

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 63

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

	<220>	
	<223> 犬源化小鼠抗体	
	<400> 63	
	gaagtgcagc tggatgcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg	60
	agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg	120
	catggcgcga gcctggattg gattggcaac attaaccgga acagcgaaag caccagctat	180
	aaccagaaat ttaaaggcaa agcgaccctg accgtggata aaagcaccag caccgcgtat	240
	atggaactga gcagcctgcg cgcgggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatgce	300
	aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc	360
	gcgagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc	420
	agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc	480
	tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg cataccttc cgagcgtgct gcagagcagc	540
	ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaaacc	600
[0075]	tttacctgca acgtggcgea tccggcgagc aaaaccaaag tggataaacc ggtgccgaaa	660
	cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgcccgcg gattgcccga aatgcccggc gccggaaatg	720
	ctgggcggcc cgagcgtggt tatttttccg ccgaaaccga aagatacct gctgattgce	780
	cgcaccccg aagtgacctg cgtggtggtg gcgctggatc cggaagatcc ggaagtgcag	840
	attagctggt ttgtggatgg caaacagatg cagaccgca aaaccagcc gcgcgaagaa	900
	cagtttgccg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg	960
	aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac acaaagcgc tgccgagccc gattgaacgc	1020
	accattagca aagcgcgcgg ccagcgcgat cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc	1080
	cgcgaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg	1140
	ccggatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccggaaag caaatatcgc	1200
	accacccgc cgcagctgga tgaagatggc agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg	1260
	gataaaagcc gctggcagcg cggcgatacc tttatttgcg cggatgatgca tgaagcgtg	1320
	cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccgg gcaaa	1365

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

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

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

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

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

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

[0078]

<210> 65

<211> 1365

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 犬源化小鼠抗体

<400> 65

gaagtgcagc tgcagcagag cggcgcggaa gtgaaaaaac cgggcgcgag cgtgaaagtg 60
 agctgcaaag cgagcggcta tacctttacc gattataaca tggattgggt gcgccaggcg 120
 ccgggcgcca gcctggattg gattggcaac attaaccca acagcgaag caccagctat 180
 aaccagaaat ttaaaggcaa agcgaccctg accgtggata aaagcaccag caccgcgtat 240
 atggaactgc gcagcctgac cgcggcgat attgcggtgt attattgcac ccgcgatgac 300
 aaccgctatg atgcgtggtt tgcgtattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
 gcgagcacca ccgcgccgag cgtgtttccg ctggcgccga gctgcggcag caccagcggc 420
 agcaccgtgg cgctggcgtg cctggtgagc ggctattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480
 tggaacagcg gcagcctgac cagcggcgtg catacctttc cgagcgtgct gcagagcagc 540

	ggcctgtata gcctgagcag catggtgacc gtgccgagca gccgctggcc gagcgaacc	600
	tttacctgca acgtggcgca tccggcgagc aaaaccaaag tggataaacc ggtgccgaaa	660
	cgcgaaaacg gccgcgtgcc gcgcccccg gattgccga aatgcccgcc gccgaaatg	720
	ctgggcggcc cgagcgtgtt tatttttccg ccgaaaccga aagataccct gctgattgag	780
	cgcaccccgg aagtgacctg cgtggtggtg gcgctggatc cggaagatcc ggaagtgcag	840
	attagctggt ttgtgatgg caaacagatg cagaccgca aaaccagcc gcgcgaagaa	900
	cagtttgccg gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgccga ttggccatca ggattggctg	960
	aaaggcaaac agtttacctg caaagtgaac acaaagcgc tgccgagccc gattgaacgc	1020
	accattagca aagcgcgagg ccaggcgcac cagccgagcg tgtatgtgct gccgccgagc	1080
	cgcgaagaac tgagcaaaaa caccgtgagc ctgacctgcc tgattaaaga ttttttccg	1140
	ccggatattg atgtggaatg gcagagcaac ggccagcagg aaccgaaag caaatatgc	1200
	accacccgc cgcagctgga tgaagatggc agctattttc tgtatagcaa actgagcgtg	1260
[0079]	gataaaagcc gctggcagcg cggcgatacc tttatttgcg cggatgatca tgaagcgtg	1320
	cataaccatt ataccagga aagcctgagc catagcccgg gcaaa	1365

- <210> 66
- <211> 455
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 犬源化小鼠抗体

<400> 66

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Ala Ser Leu Asp Trp Ile
 35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Glu Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ala Gly Asp Ile Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Cys Gly Ser Thr Ser Gly Ser Thr Val Ala
 130 135 140

[0080] Leu Ala Cys Leu Val Ser Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ser Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Val
 165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro
 180 185 190

Ser Ser Arg Trp Pro Ser Glu Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
 195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0081] Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr
 355 360 365

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

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

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

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

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

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

Ser Ser Arg Gly Val Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Gly Ser Ser Gly
50 55 60

Asn Ala Ala Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Gly Ser Gln
65 70 75 80

Met Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Thr Val Glu Asp Glu Leu Ala
85 90 95

Phe Leu Asp Asp Ser Thr Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Lys Val
100 105 110

Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125

Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Val Gly Met Gly
130 135 140

[0083]

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Ile Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 69

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 修饰的犬

<400> 69

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
1 5 10 15

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

Asp Pro Glu Asp Pro Glu Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asp Gly Lys
35 40 45

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Ile Gly His Gln Asp Trp Leu
65 70 75 80

[0084]

Lys Gly Lys Gln Phe Thr Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ser
85 90 95

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

Ser Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Leu Ser Lys Asn Thr
115 120 125

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

Val Glu Trp Gln Ser Asn Gly Gln Gln Glu Pro Glu Ser Lys Tyr Arg
145 150 155 160

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

Lys Leu Ser Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Arg Gly Asp Thr Phe Ile
180 185 190

Cys Ala Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
195 200 205

[0085]

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
210 215

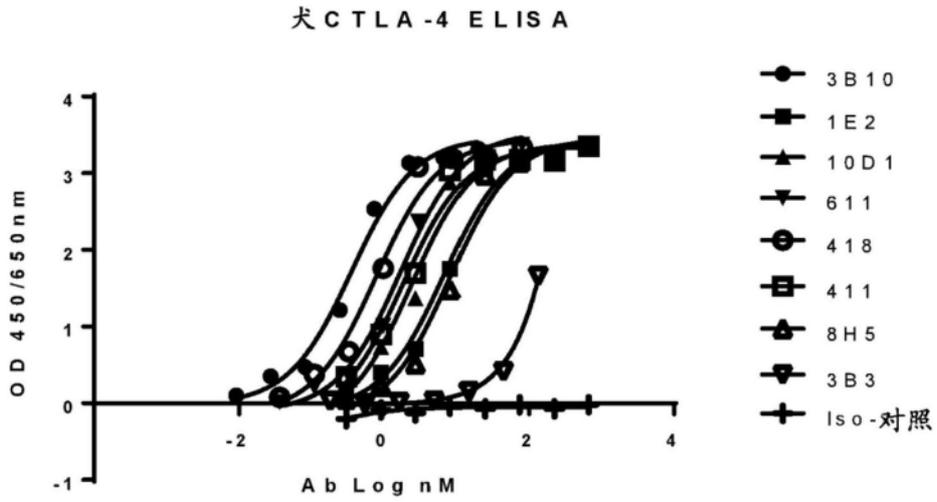


图1所选择的嵌合抗体与犬CTLA-4的结合活性

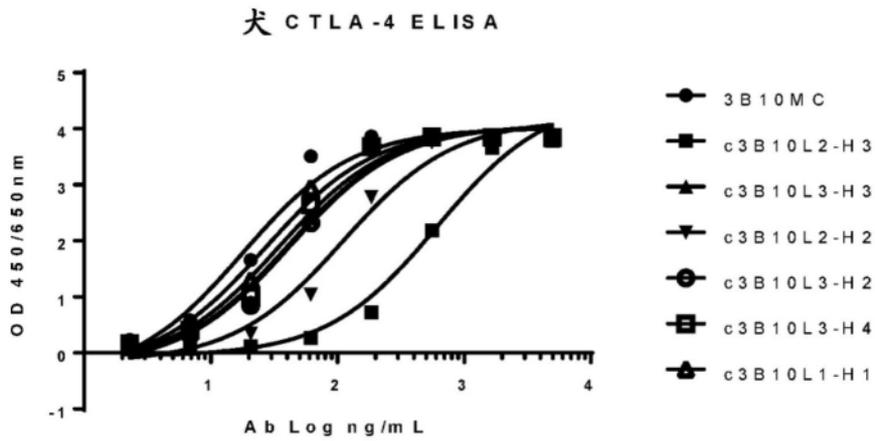


图2犬源化抗体与犬CTLA-4的结合活性

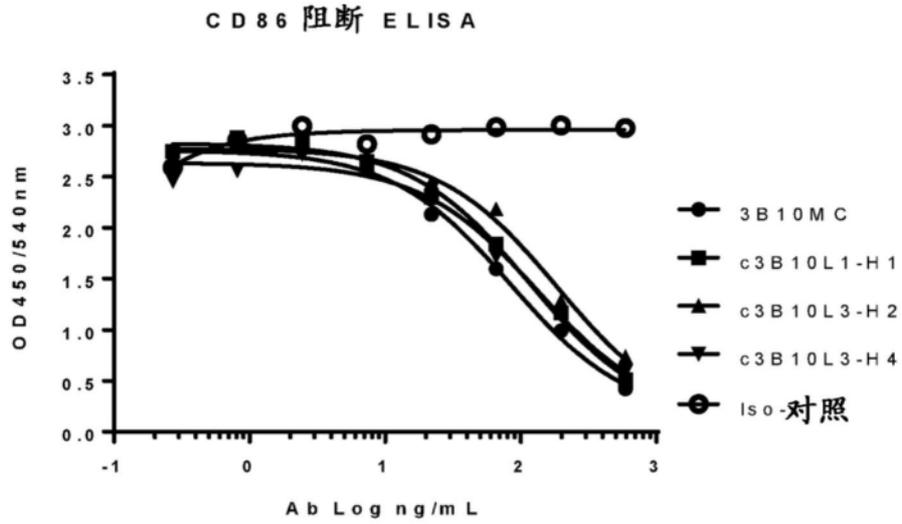


图3犬源化3B10抗体可以阻断犬CD86和CTLA-4的相互作用

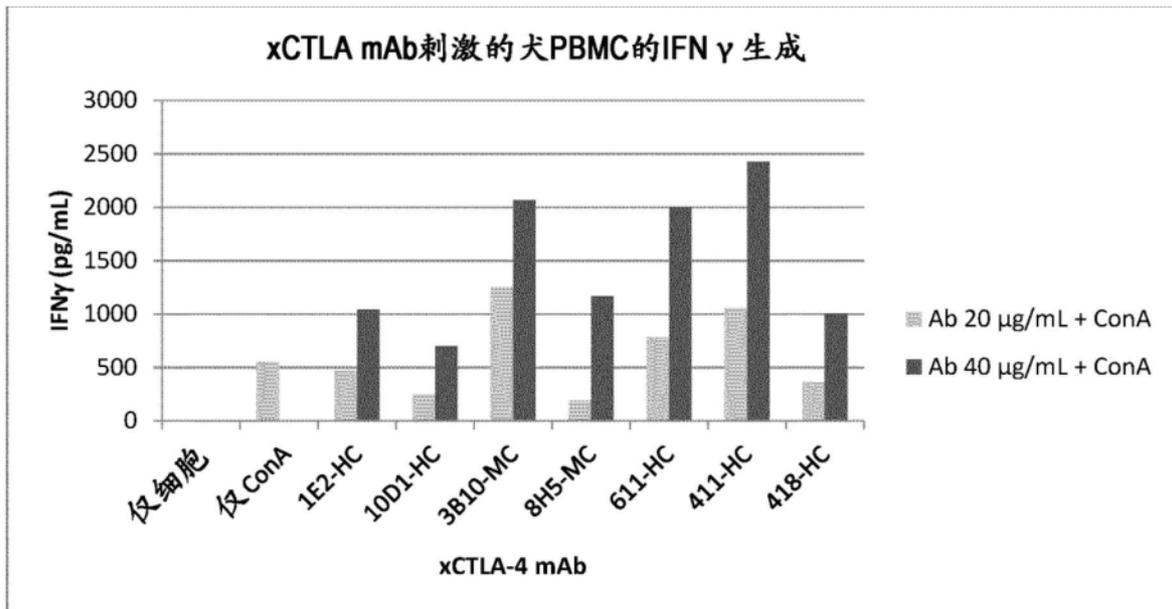


图4所选择的抗体可以活化犬PBMC细胞以产生IFN γ 。MC:小鼠-犬嵌合体;HC:人-犬嵌合体

