



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118119642 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 31

(21) 申请号 202280070334.9

(22) 申请日 2022.10.27

(30) 优先权数据

63/272,955 2021.10.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2022/060324 2022.10.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/073599 EN 2023.05.04

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士

(72) 发明人 J·C·P·古约 S·伊里加拉

D·什凯格罗

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 黄革生 隋晓平

(51) Int.Cl.

C07K 16/00 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

权利要求书2页 说明书73页 附图34页

(54) 发明名称

工程化Fc变体

(57) 摘要

本发明描述了通过将结构元件,几个CH2链间二硫键,从IgA转移到IgG免疫球蛋白来工程化免疫球蛋白IgG Fc区域。所披露的其产生的Fc变体表现出工程化Fc与Fc γ R和C1q相互作用的显著减少或完全消除,同时保留在酸性pH下与FcRn相互作用的天然能力。与野生型Fc相比,所披露的沉默Fc分子具有相当的表达和纯化产量,并改善或保持了热稳定性,从而限制了聚集的倾向。此外,披露的Fc变体沉默突变能够减少或补偿其他促进半衰期延长或链配对的Fc突变的不稳定作用。

1. 一种工程化免疫球蛋白或其片段,其包含野生型人IgG Fc多肽的Fc变体和一个或多个抗原结合结构域,其中与所述野生型人IgG Fc多肽相比,所述Fc变体表现出降低的效应物功能,并且其中所述Fc变体包含一个或多个选自以下位置组成的组的半胱氨酸取代:234、235、236、297和299,并且其中所述氨基酸残基根据EU编号来编号。

2. 根据权利要求1所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述一个或多个半胱氨酸取代选自位置234、235和236。

3. 根据权利要求1或2所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述工程化免疫球蛋白或其片段进一步包含:通过增强的FcRn结合来增强所述工程化免疫球蛋白或其片段的半衰期的所述Fc变体中的一个或多个氨基酸取代,和/或促进两个不同Fc链的正确链配对的一个或多个氨基酸取代。

4. 根据权利要求3所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述半衰期延长/FcRn结合增强氨基酸取代选自以下突变集组成的组:M252Y/S254T/T256E (YTE)、M428L/N434S (LS)和T250Q/M428L (QL)和T307Q/N434A (QA)。

5. 根据权利要求4所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述半衰期延长/FcRn结合增强氨基酸取代是M252Y/S254T/T256E (YTE)。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述工程化免疫球蛋白或其片段是人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述工程化免疫球蛋白或其片段是人IgG1抗体。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述工程化免疫球蛋白或其片段是多特异性结合分子,其包含选自以下组成的组的链配对氨基酸取代:杵臼结构(KiH)、SEEDbody、RF突变、DEKK突变、静电转向突变和Fab臂交换。

9. 根据权利要求8所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中所述多特异性结合分子包含具有氨基酸取代S354C和T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V的第二恒定重链,并且其中所述氨基酸残基根据EU编号进行编号。

10. 根据权利要求9所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其中所述多特异性结合分子进一步包含M252Y/S254T/T256E (YTE)。

11. 一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂组合的根据前述权利要求中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其进一步包含一种或多种另外的活性剂。

13. 一种分离的核酸分子,其编码根据权利要求1-10中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段。

14. 一种克隆或表达载体,其包含一种或多种根据权利要求13所述的核酸序列,其中所述载体适合用于重组产生根据权利要求1-10中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段。

15. 一种重组宿主细胞,其包含一种或多种根据权利要求14所述的克隆或表达载体。

16. 一种制备根据权利要求1-10中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段的方法,所述方法包括培养根据权利要求15所述的宿主细胞,从所述宿主细胞培养物中纯化和回收所述工程化免疫球蛋白或其片段,以及将所述工程化免疫球蛋白或其片段配制成药学上可

接受的组合物。

17. 根据权利要求1-10中任一项所述的工程化免疫球蛋白或其片段,其用作药物。

工程化Fc变体

技术领域

[0001] 本发明涉及分子,例如工程化IgG免疫球蛋白,其包含通过将结构元件(例如CH2链间二硫键)从IgA转移到IgG免疫球蛋白而获得的Fc变体,这些Fc变体表现出高度减弱或完全消除的Fc效应物功能,同时保持高度稳定的物理化学性质。当与Fc CH2结构域中的各种其他经常去稳定的取代(例如半衰期延长或链配对突变)组合使用时,这些沉默的Fc变体是特别有利的。根据本发明的分子可用于开发具有优异性质(例如增强的稳定性、可开发性和/或半衰期)的治疗剂。

背景技术

[0002] 免疫球蛋白(例如抗体)在功能上可以分为结合抗原的可变结构域和指定效应物功能(例如补体激活或与Fc受体结合)的恒定结构域。重链恒定结构域主要有五类,每类定义了免疫球蛋白同种型(IgM、IgG、IgA、IgD和IgE)。IgG可分为四个亚类,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4;以及IgA类似地分为两个亚类IgA1和IgA2。尽管免疫球蛋白G类(IgG)和A类(IgA)的恒定结构域具有不同的氨基酸序列,但它们表现出很强的结构同源性。事实上,这两类都是由免疫球蛋白样结构域组成的,并且具有非常相似的蛋白质折叠。然而,结构差异仍然存在,特别是在可结晶片段的CH2结构域内。

[0003] 归因于免疫球蛋白(例如抗体)的Fc区的效应物功能随着免疫球蛋白(例如抗体)的类别和亚类而变化,并且包括免疫球蛋白(例如抗体)经由Fc区与细胞上的特异性Fc受体结合,从而触发多种生物应答。这些受体在多种免疫细胞中表达,这些免疫细胞例如单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、血小板、B细胞、大颗粒淋巴细胞、朗格汉斯细胞、自然杀伤(NK)细胞和T细胞。Fc/Fc受体复合物(例如Fc γ R复合物)的形成将这些效应细胞募集到所结合抗原的位点,典型地导致细胞内的信号传导事件和随后的重要免疫应答,如炎症介质的释放、B细胞激活、胞吞作用、吞噬作用和/或细胞毒性攻击。此外,分子的Fc区上的重叠位点还控制由补体介导的细胞非依赖性细胞毒性(也称为补体依赖性细胞毒性(CDC))功能的激活。

[0004] 在一些情况下,降低或甚至完全消除效应物功能可能是有利的。对于设计为将药物(例如毒素和同位素)递送到靶细胞的那些抗体来说尤其如此,其中Fc/Fc受体介导的效应物功能将健康的免疫细胞带到致命的有效负载附近,导致正常淋巴组织和靶细胞的耗竭(Hutchins等人,1995;White等人,2001)。此外,对于旨在使mAb与细胞表面受体接合并防止受体-配体相互作用(例如拮抗剂,例如细胞因子的拮抗剂)的情况,可能希望降低或消除效应物功能,例如以防止靶细胞死亡或不想要的细胞因子分泌。在这些情况下,使用募集补体或效应细胞较差的抗体将具有巨大的益处。对于首个获批的mAb(抗CD3 mAb、莫罗单抗-CD3),认识到了减少或消除效应物功能的需要,这种单抗旨在防止接受供体肾脏、肺脏或心脏的组织移植患者的T细胞激活(Chatenoud和Bluestone,2007)。许多接受莫罗单抗-CD3的患者出现了不良事件,包括诱导促炎性细胞因子(例如细胞因子风暴),这部分归因于莫罗单抗-CD3与Fc γ R的相互作用(Alegre等人,1992)。为了降低这种非预期的效应物功能,已

经产生了减少炎性细胞因子释放的人IgG1变体L234A/L235A (Xu等人,2000)。抗体对Fc γ RII受体的亲和力降低特别地将有利于抗体经由Fc γ RII受体结合诱导血小板激活和聚集,这将是这样的抗体的严重副作用。

[0005] 沉默效应物功能可以通过Fc工程化获得。本领域中描述了各种突变集,例如LALA (根据EU编号的L234A、L235A) (Wines等人,2000)或DAPA (根据EU编号的D265A、P329A) (基因泰克公司(Genentech),US 6,737,056)。几位研究者已采用了跨亚类的方法来降低效应物功能。在跨亚类方法的进一步完善中,IgG2变体是通过IgG4的点突变生成的(即,根据EU编号的H268Q、V309L、A330S、P331S) (An等人,2009)。另一个沉默IgG1抗体包含N297A突变,该突变产生无糖基化/非糖基化的抗体(Stroh1等人,2009)。一些使用的突变集结合了先前描述的技术,从而实现更高水平的沉默,直到完全消除部分或全部效应物功能。DANAPA是一个实例(D265A、N297A、P329A) (杨森公司(Janssen)的W0 2019068632)。已经报告了在Fc区域中对负责效应物功能的关键残基进行工程化或突变的其他替代方法。例如参见PCT公开W0 2009/100309 (米迪缪尼公司(Medimmune))、W0 2006/076594 (Xencor公司)、US2006/0134709 (宏观基因公司(Macrogenics))、US 6,737,056 (基因泰克公司)、US2010/0166740 (罗氏公司(Roche))。

[0006] Fc与Fc γ 受体和补体受体C1q的不利相互作用可以从与新生儿Fc受体(FcRn)的结合解耦合,所述与新生儿Fc受体(FcRn)的结合可以增加血清持久性。由FcRn赋予的体内血清持久性显示出是可调节的特性,其可以通过IgG Fc中的突变来调节。通过Fc工程化增加在核内体条件下(酸性pH下)Fc对FcRn的亲和力是延长单克隆抗体药代动力学的有效方法(Maeda,2017)。YTE突变集(根据EU编号的M252Y、S254T、T256E)或LS突变集(根据EU编号的M428L、N434S)是Fc CH2结构域中这样开发的突变集的实例。

[0007] 链配对突变已被证明通过在双特异性或多特异性抗体的CH3-CH3界面处引入互补性而有效地驱动重链异二聚化。许多链配对突变集用于产生多特异性抗体:增加/减少侧链体积(T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C,杵臼结构)(Ridgway,1996)、电荷倒置(K409D/K392D-D399K/E356K,静电转向)(Gunasekaran,2010)或多种IgA取代(SEEDbody)(Davis,2010)。然而,所有这些方法都对界面进行了相当大的改变,导致CH2和CH3区域的去稳定和较低的熔融温度(Kuglstatter,2017;Garber,2007)。

[0008] 经由Fc工程化实现的促进沉默效应物功能、延长半衰期(增强的FcRn结合)或Fc链配对的突变代表了改善和加强当前免疫疗法的巨大的机会。然而,已知Fc修饰改变工程化抗体的物理化学性质。经修饰的治疗性抗体可能会损失热稳定性、表达产量下降、聚集倾向增加、溶解度降低(Liu等人,2013),导致进一步治疗剂开发的不良结果(Yang等人,2018)。此外,许多工程化Fc变体具有潜在的免疫原性问题,特别是当涉及广泛的诱变以降低效应物功能时,因为多个突变位点可能导致新表位的形成。

[0009] 因此,仍然需要一种有效的方法来补偿上述突变集(包括促进Fc沉默、半衰期延长和/或链配对的突变)的去稳定作用,这将允许设计具有改善的临床、药代动力学和药效动力学特性、延长的半衰期、改善的制造和配制行为并具有改善的Fc效应物功能同时保留IgG样生物物理特性的治疗性抗体。

发明内容

[0010] 本发明描述了通过将结构元件(即几个CH₂链间二硫键)从IgA转移到IgG免疫球蛋白来工程化免疫球蛋白IgG Fc区域。其产生的Fc变体表现出工程化Fc与Fc γ R和C1q相互作用的显著减少或完全消除,同时保留其在酸性pH下与FcRn相互作用的天然能力。诸位发明人发现,消除的抗体效应物功能可以通过这些优选地单一位置(选自位置234、235或236)的单半胱氨酸取代或以组合形式来实现。与野生型Fc相比,所得Fc分子具有相当的表达和纯化产量,并改善或保持了热稳定性,从而限制了聚集的倾向。这些取代能够减少YTE对工程化抗体的热稳定性的去稳定作用,以及是促进KiH(杵臼结构)链配对的突变。此外,模拟天然IgA的单半胱氨酸取代预计不太可能产生任何新的表位,从而降低免疫原性的风险。因此,本发明提供了改善的Fc修饰,其可以实现大大降低到消除的Fc效应物功能,但在药物配制品的产量、稳定性、熔融温度、溶解度、聚集倾向和其他行为方面仍保留与未经修饰的Fc相似的稳定的理想物理化学性质。

[0011] 在一个实施例中,本文提供了工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段,其包含野生型人IgG Fc多肽的Fc变体和一个或多个抗原结合结构域,其中与野生型人IgG Fc多肽相比,该Fc变体表现出降低的效应物功能,并且其中该Fc变体包含一个或多个选自由以下位置组成的组的半胱氨酸取代:234、235、236、297和299,并且其中氨基酸残基根据EU编号来编号。在IgA中发现的半胱氨酸235可以取代IgG CH₂中的亮氨酸235,但替代地也可以定位在IgG中位置234的前一亮氨酸中,如通过研究这些分子的3D晶体结构所确定的。事实上,由于所关注的IgG1氨基酸并不精确地位于等效IgA残基的同一空间位置,因此还考虑了一些连续残基,特别是例如L234,以在配对Fc分子的两个CH₂结构域之间形成稳定的硫桥。

[0012] 在另外的实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的一个或多个半胱氨酸取代选自位置234、235和236。在一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含位置234处的半胱氨酸取代。在另一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含位置235处的半胱氨酸取代。在另一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含位置236处的半胱氨酸取代。

[0013] 在一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段进一步包含:通过增强的FcRn结合来增强工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的半衰期的Fc变体中的一个或多个氨基酸取代,和/或促进两个不同Fc链的正确链配对的一个或多个氨基酸取代。

[0014] 在一个实施例中,半衰期延长/FcRn结合增强氨基酸取代选自由以下突变集组成的组:M252Y/S254T/T256E(YTE)、M428L/N434S(LS)、T250Q/M428L(QL)和T307Q/N434A(QA)。

[0015] 在另外的实施例中,半衰期延长/FcRn结合增强氨基酸取代是M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0016] 在另一个优选实施例中,半衰期延长/FcRn结合增强氨基酸取代是M428L/N434S(LS)。在一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L234C和M428L/

N434S (LS)。在一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L235C和M428L/N434S (LS)。在另一个实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含G236C和M428L/N434S (LS)。

[0017] 在一些实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体。优选地,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是人IgG1抗体。在另一个优选实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是人IgG4抗体。

[0018] 在一些实施例中,工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是多特异性结合分子(例如包含双特异性或三特异性或更多特异性的抗体)的一部分,其包含选自以下组成的组的链配对氨基酸取代:杵臼结构(Ridgway, 1996)、SEEDbody (Davis, 2010)、半Fc中的RF突变(Eliasson, 1988; Tustian, 2016)、DEKK突变(De, 2017)、静电转向突变(Gunasekaran, 2010)和Fab臂交换(Labrijn, 2011)。

[0019] 在一个实施例中,链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中多特异性结合分子包含具有氨基酸取代T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代Y407T的第二恒定重链,并且氨基酸残基根据EU编号进行编号。

[0020] 在另一个实施例中,链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中多特异性结合分子包含具有氨基酸取代T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代T366S、L368A和Y407V的第二恒定重链。

[0021] 在另外的实施例中,链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中多特异性结合分子包含具有氨基酸取代S354C和T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V的第二恒定重链,并且氨基酸残基根据EU编号进行编号。

[0022] 在一个实施例中,多特异性结合分子包含L234C和T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH)。在另一个实施例中,多特异性结合分子包含L235C和T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH)。在另一个实施例中,多特异性结合分子包含G236C和T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH)。

[0023] 在一个实施例中,多特异性结合分子包含T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH) 和M252Y/S254T/T256E (YTE)。

[0024] 在一个实施例中,多特异性结合分子包含L234C、M252Y/S254T/T256E (YTE) 和T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH)。在一个实施例中,多特异性结合分子包含L235C、M252Y/S254T/T256E (YTE) 和T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH)。在另一个实施例中,多特异性结合分子包含G236C、M252Y/S254T/T256E (YTE) 和T366W/S354C-T366S/L368A/Y407V/Y349C (KiH)。

[0025] 本文还提供了本披露的工程化免疫球蛋白或其片段,其用作药物。

[0026] 本文还提供了一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂的组合的本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段。

[0027] 在一个实施例中,药物组合物进一步包含一种或多种另外的活性剂。

[0028] 本文还提供了一种分离的核酸分子,其编码本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段。

[0029] 本文还提供了一种克隆或表达载体,其包含一个或多个如上所述的核酸序列,其中该载体适合用于重组产生本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段。

[0030] 本文还提供了一种宿主细胞,其包含一个或多个如上所述的克隆或表达载体。

[0031] 本文还提供了一种用于制备本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的方法,该方法包括培养如上所述的宿主细胞,从宿主细胞培养物中纯化和回收工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段,以及将工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段配制成药学上可接受的组合物。

附图说明

[0032] 图1是IgA2和IgG1的三维结构的示意图。图1A显示了IgA2同源二聚体Fc的两个CH2结构域如何由于空间上位于IgA2 Fc(PDB 10W0)顶部的二硫键和堆积环而相互接触。图1B显示了IgG1同源二聚体Fc的两个CH2结构域如何相互远离(PDB 1FC1)。最后,图1C描述了在3D空间中叠加的IgG1 Fc和IgA2 Fc(分别为PDB 1FC1和10W0),在CH2结构域顶部的区域显示出主要差异。

[0033] 图2显示了在HEK或CHO细胞中表达并通过2步纯化方法纯化的工程化免疫球蛋白的多个SDS-PAGE蛋白凝胶。图2A1和图2A2显示了工程化抗CD3单特异性IgG1在非还原条件下的SDS-PAGE分析。图2B显示了工程化抗CD3x靶Ax靶B三特异性IgG1在非还原条件下的SDS-PAGE分析。图2C显示了工程化IgG1 FC在非还原条件下的SDS-PAGE分析。图2D显示了工程化抗CD3单特异性IgG4在非还原条件下的SDS-PAGE分析。图2E显示了工程化抗靶C单特异性IgG1在非还原条件下的SDS-PAGE分析。

[0034] 图3显示了工程化免疫球蛋白与亲本免疫球蛋白相比的总体热稳定性。数据表明,免疫球蛋白工程化产生了更稳定的分子,其热稳定性比亲本免疫球蛋白有所改善。图3A显示了对工程化抗CD3单特异性hIgG1进行的总体热稳定性测量。图3B显示了对工程化CD3x靶Ax靶B三特异性hIgG1进行的总体热稳定性测量。图3C显示了对工程化抗CD3单特异性hIgG4进行的总体热稳定性测量。图3D描述了对工程化抗靶C单特异性hIgG1进行的总体热稳定性测量。

[0035] 图4显示了工程化重组Fc的热稳定性,其中测量是独立于Fab进行的。

[0036] 图5显示了工程化抗CD3单特异性hIgG1、抗CD3单特异性hIgG4和三特异性抗CD3x靶Ax靶B免疫球蛋白的NFAT活性。图5A呈现了在单独测定中使用工程化抗CD3单特异性hIgG1获得的结果(第一测定:图5A1,第二测定:图5A2,第三测定:图5A3)。总之,亲本(CD3_WT)和相应的半衰期延长变体(CD3_WT_YTE)显示出最大的NFAT活性,而所有工程化免疫球蛋白显示出显著抑制的NFAT激活。图5B呈现了使用工程化抗CD3x靶Ax靶B三特异性hIgG1获得的结果。总之,亲本(CD3x靶Ax靶B_WT)显示出最大的NFAT活性,而所有工程化免疫球蛋白都显示出显著抑制的NFAT激活。图5C呈现了使用工程化抗CD3单特异性hIgG4获得的结果。总之,亲本(IgG4_CD3_WT或IgG4_CD3_S228P)和相应的半衰期延长变体(IgG4_CD3_WT_YTE或IgG4_CD3_S228P_YTE)显示出最大的NFAT活性,而所有工程化免疫球蛋白显示出显著抑制的NFAT激活。

具体实施方式

[0037] 本文披露了包含突变Fc区的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段,使得工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)可以实现效应物功能消除,但仍保留稳定的物理化学

性质。

[0038] 定义

[0039] 为了可以更容易地理解本发明,在整个具体实施方式中定义了某些术语。除非另外定义,否则本文所用的全部技术术语和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义。

[0040] 除非另外说明,否则如本文所用的以下术语和短语意在具有以下含义:

[0041] 除非另外指明,否则术语“包含”和“包括”在本文中以其开放式和非限制性的含义使用。

[0042] 本披露的术语“结合分子”涵盖含有Fc的结合分子、完整的IgG(包括IgG1、IgG4抗体)、抗体变体、抗体的片段、抗体的抗原结合部分,这些抗体的抗原结合部分还可以掺入到单结构域抗体、大型抗体(maxibody)、微型抗体、胞内抗体、双抗体、三抗体、四抗体、v-NAR和bis-scFv中(参见例如,Hollinger和Hudson,2005,Nature Biotechnology[自然生物技术],23,9,1126-1136),或可以是包含Fc结构域和两个或更多个结合部分的多特异性抗体。在一个实施例中,本披露的含有Fc的结合分子还包含结合部分,例如纳米抗体、Fab、scFv、Vhh、DARPin、高亲合性多聚体(avimer)、亲和体、Sso7d和抗运载蛋白(anticalin)。

[0043] 如本文所用,术语“抗体”是指免疫球蛋白家族的多肽,该多肽能够非共价、可逆并以特异性方式结合对应的抗原。每种抗体的基本功能单位是仅含有一个Ig单位的免疫球蛋白单体,在本文中定义为“Ig单体”。分泌的抗体还可以是具有两个Ig单位的二聚物(例如,IgA)、具有四个Ig单位的四聚物或具有五个Ig单位的五聚物(例如哺乳动物IgM)。Ig单体是由四条多肽链组成的Y形分子;通过二硫键连接的两条相同的重链和两条相同的轻链(Woof和Burton(2004)Nature Reviews Immunology[自然免疫学评论],4(2):89-99)。每条链包含许多含有约70-110个氨基酸的结构域,这些结构域分为两类:根据它们的大小和功能,可变或恒定。重链包含一个可变结构域(可变重链结构域;缩写为VH)和三个恒定结构域(缩写为CH1、CH2和CH3)。每个轻链包含一个可变结构域(缩写为VL)和一个恒定结构域(缩写为CL)。免疫球蛋白结构域具有特征性免疫球蛋白折叠,其中两个 β 折叠形成“三明治”形状,通过保守的半胱氨酸残基和其他带电氨基酸之间的相互作用保持在一起。VH和VL区可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其间穿插有称为框架区(FR)的较保守的区域。每个VH和VL由三个CDR和四个FR构成,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的抗原结合结构域或抗原结合位点。

[0044] 术语“抗体”包括但不限于:单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、骆驼抗体、嵌合抗体和抗独特型(抗Id)抗体(包括,例如,针对本披露抗体的抗Id抗体)。抗体可以属于任何同种型/类别(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)或亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)。

[0045] 如本文所用,术语“识别”或“结合”是指结合分子、抗体或其抗原结合片段发现并与其表位相互作用(例如,结合或识别),无论该表位是线性的、不连续的或是构象的。术语“表位”是指抗原上与本披露的抗体或抗原结合片段特异性结合的位点。表位可以从连续氨基酸或因蛋白质的立体折叠而并置的非连续氨基酸中形成。从连续氨基酸形成的表位一般在暴露于变性溶剂时保留,而因立体折叠形成的表位用变性溶剂处理时一般丧失。表位典

型地包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个处于独特空间构象的氨基酸。确定表位的空间构象的方法包括本领域中的技术,例如,x射线结晶学和2维核磁共振(参见,例如 Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology[分子生物学中的方法中的表位作图方案],第66卷,G.E.Morris编辑(1996))或电子显微术。“互补位”是识别抗原表位的抗体部分。

[0046] 在描述抗原(例如,蛋白质)与抗体、抗体片段或抗体衍生的结合剂之间相互作用的语境中使用,短语“特异性结合”或“选择性结合”是指确定抗原在蛋白质异质群体和其他生物制品中例如在生物样品(例如,血液、血清、血浆或组织样品)中存在的结合反应。因此,在某些指明的免疫测定条件下,具有特定结合特异性的抗体或结合剂与特定抗原的结合至少两倍于背景并且这些抗体或结合剂基本上不以显著的量与样品中存在的其他抗原结合。在一个方面,在指明的免疫测定条件下,具有特定结合特异性的抗体或结合剂与特定抗原的结合至少十(10)倍于背景并且这些抗体或结合剂基本上不以显著的量与样品中存在的其他抗原结合。在这样的条件下与抗体或结合剂特异性结合可能需要已经针对特定蛋白质的特异性选择抗体或试剂。如果需要或适当,可以通过扣除与来自其他物种(例如,小鼠或大鼠)或其他亚型的分子交叉反应的抗体,实现这种选择。可替代地,在一些方面,选择与某些所希望分子交叉反应的抗体或抗体片段。

[0047] 术语“抗原结合位点”是指抗体的一部分,该部分包含形成与抗原或其表位结合的界面的决定簇。术语“抗原结合位点”可以与术语“抗原结合结构域”或抗体结合部分可互换地使用。关于蛋白质(或蛋白质模拟物),抗原结合位点典型地包括形成与抗原多肽结合的界面的一个或多个环(具有至少四个氨基酸或氨基酸模拟物)。典型地,抗体分子的抗原结合位点包括至少一个或两个CDR和/或高变环,或更典型地至少三个、四个、五个或六个CDR和/或高变环。

[0048] 如本文所用的“互补决定区”(“CDR”)是指VL和VH的高变区。CDR是抗体链的靶蛋白结合位点,结合位点携带针对这样的靶蛋白的特异性。每种人VL或VH中存在三个CDR(CDR1-3,从N末端顺序编号),总共构成约15%-20%的可变结构域。CDR可以按其区域和顺序提到。例如,“VHCDR1”或“HCDR1”均是指重链可变区的第一CDR。CDR在结构上与靶蛋白的表位互补并因此直接负责结合特异性。剩余的VL或VH区段(所谓的框架区)表现出较少的氨基酸序列变异(Kuby (2000) Immunology[免疫学],第4版,第4章,W.H.Freeman&Co.[弗里曼出版公司],纽约)。如本文所用,术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有基本上相同的氨基酸序列或衍生自相同遗传来源的多肽,这些多肽包括抗体和抗原结合片段。此术语还包括具有单分子组成的抗体分子的制剂。单克隆抗体组合物表现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力。使用噬菌体展示技术产生单克隆抗体的方法是本领域已知的(Proetzel, G., Ebersbach, H. (编辑) Antibody Methods and Protocols[抗体方法和方案]. Humana Press[胡玛纳出版社] ISBN978-1-61779-930-3; 2012)。

[0049] 如本文所用,术语“人抗体”包括具有可变区的抗体,其中框架区和CDR区均衍生自人来源的序列。此外,如果抗体含有恒定区,则该恒定区也衍生自这样的人序列,例如人种系序列或突变形式的人种系序列,或含有衍生自人框架序列分析的共有框架序列的抗体,例如,如Knappik等人, J. Mol. Biol. [分子生物学杂志] 296:57-86, 2000中所述。在优选的实施例中,本披露的工程化IgG免疫球蛋白或其片段是人抗体。

[0050] 本披露的人抗体可以包括不是由人序列编码的氨基酸残基(例如,通过在体外随机诱变或位点特异性诱变、或通过在体内体细胞突变、或保守取代来引入突变以促进稳定性或制造)。

[0051] 抗体或免疫球蛋白可以是可变区或其一部分(例如,CDR)在非人生物(例如,大鼠或小鼠)中产生的抗体或免疫球蛋白。嵌合抗体、CDR移植的抗体、和人源化抗体属于本发明。抗体可以通过本领域已知的方法人源化(参见例如Morrison,S.L.,(1985),Science[科学]229:1202-1207;Oi等人,(1986),BioTechniques[生物技术]4:214,以及Queen等人,US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所有文献的内容通过引用特此并入)。可以通过CDR移植或CDR取代产生人源化抗体或CDR移植抗体,其中免疫球蛋白链的一个、两个或所有CDR可以被替换。参见例如US 5,225,539;Jones等人,(1986)Nature[自然]321:552-525;Verhoeyan等人(1988)Science[科学]239:1534;Beidler等人,(1988)J.Immunol.[免疫学杂志]141:4053-4060以及Winter US 5,225,539,所有文献的内容明确地通过引用特此并入。人源化抗体也在本发明的范围内,其中特定氨基酸已被取代、缺失或添加。从供体中选择氨基酸的标准描述于US 5,585,089,例如US 5,585,089的第12-16栏中,其内容通过引用特此并入。用于人源化抗体的其他技术描述于Padlan等人,EP 519596A1中。

[0052] 在哺乳动物中,存在两种类型的免疫球蛋白轻链,称为 λ 和 κ 。每个抗体包含两条总是相同的轻链;在哺乳动物中,每个抗体仅存在一种类型的轻链, κ 或 λ 。轻链的大致长度为211至217个氨基酸,并且每个轻链具有两个结构域,一个恒定结构域和一个可变结构域。

[0053] 存在五种类型的哺乳动物Ig重链,表示为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ ,并且抗体中存在的重链类型限定了抗体的类别或同种型:分别为IgM、IgG、IgA、IgD、IgE。重链在生理化学、结构和免疫学特性上有所不同,但每条重链均具有两个结构域,一个可变结构域和一个恒定结构域。可变结构域包含单个Ig结构域(大约110个氨基酸长)并决定抗体结合特异性。恒定结构域在相同同种型的所有抗体中都是相同的,但在不同同种型的抗体中不同。重链 γ 、 α 和 δ 具有由三个串联Ig结构域构成的恒定区,以及用于增加灵活性的铰链区;重链 μ 和 ϵ 具有由四个免疫球蛋白结构域构成的恒定区(Woof和Burton,同上)。在一个实施例中,“免疫球蛋白”可以是抗体。在实施例中,免疫球蛋白的“片段”可以是Fc区或者一个或多个Fc结构域。

[0054] 术语“Fc区”是指抗体的片段可结晶区,其在调节免疫细胞活性方面发挥重要作用。Fc区由两条多肽链或Fc结构域构成,在IgG中分别包含重链的CH2和CH3恒定结构域或“CH2结构域”和“CH3结构域”。IgM和IgE Fc区在每个多肽链中包含三个重链恒定结构域(CH结构域2-4)。CH2和CH3结构域中的氨基酸残基可以根据EU编号系统(Edelman等人,(1969)PNAS[美国科学院院报].USA,63,78-85)、“Kabat”编号(Kabat等人,同上)或替代地使用IMGT编号对C结构域进行编号。IMGT工具可在万维网(www.imgt.org)上获得。

[0055] Fc区与细胞表面受体、“Fc受体”和补体蛋白结合,从而介导抗体的生理效应。Fc受体存在于免疫系统的许多细胞中,这些细胞包括:B淋巴细胞、滤泡树突细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、人血小板和肥大细胞。抗体Fc区与Fc受体的结合刺激吞噬细胞或细胞毒性细胞通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)机制来破坏微生物或感染细胞。存在几种不同类型的Fc受体(FcR),基于它们识别的抗体类型进行分类。例如,结合IgG的称为Fc γ 受体(Fc γ R),结合IgA的称为Fc α 受体(Fc α R),并且结合IgE的称为Fc ϵ 受体(Fc ϵ R)。FcR的类别还通过表达它们的细胞(巨噬细胞、粒细

胞、自然杀伤细胞、T和B细胞)和每种受体的信号传导特性来区分(Owen J等人,(2009) Immunology[免疫学](第7版).纽约:W.H.Freeman and Company.[弗里曼出版公司]第423页)。下表(表1)总结了不同的Fc受体、它们的配体、细胞分布和结合作用。

[0056] 表1:Fc受体及其特性的概述

[0057]

受体名称	主要抗体配体	配体亲和力	细胞分布	与抗体结合后的效应
FcγRI (CD64)	IgG1 和 IgG3	高 (Kd 约 10^{-9} M)	巨噬细胞 中性粒细胞 嗜酸性粒细胞 树突细胞	吞噬作用 细胞激活 呼吸爆发的激活 微生物杀灭的诱导
FcγRIIA (CD32)	IgG	低 (Kd $> 10^{-7}$ M)	巨噬细胞 中性粒细胞 嗜酸性粒细胞 血小板 朗格汉斯细胞	吞噬作用 脱粒 (嗜酸性粒细胞)
FcγRIIB1 (CD32)	IgG	低 (Kd $> 10^{-7}$ M)	B 细胞 肥大细胞	无吞噬作用 细胞活性的抑制
FcγRIIB2 (CD32)	IgG	低 (Kd $> 10^{-7}$ M)	巨噬细胞 中性粒细胞 嗜酸性粒细胞	吞噬作用 细胞活性的抑制
FcγRIIIA (CD16a)	IgG	低 (Kd $> 10^{-6}$ M)	NK 细胞 巨噬细胞 (某些组织)	诱导抗体依赖性细胞介导的 细胞毒性 (ADCC) 诱导巨噬细胞释放细胞因子
FcγRIIIB (CD16b)	IgG	低 (Kd $> 10^{-6}$ M)	嗜酸性粒细胞 巨噬细胞 中性粒细胞 肥大细胞 滤泡树突细胞	微生物杀灭的诱导

[0058]

FcεRI	IgE	高 (Kd 约 10^{-10} M)	肥大细胞 嗜酸性粒细胞 嗜碱性粒细胞 朗格汉斯细胞 单核细胞	脱粒 吞噬作用
FcεRII (CD23)	IgE	低 (Kd > 10^{-7} M)	B 细胞 嗜酸性粒细胞 朗格汉斯细胞	可能的粘附分子 IgE 跨人肠上皮运输 增强变应性致敏 (B 细胞) 的正反馈机制
FcαRI (CD89)	IgA	低 (Kd > 10^{-6} M)	单核细胞 巨噬细胞 中性粒细胞 嗜酸性粒细胞	吞噬作用 微生物杀灭的诱导
Fcα/μR	IgA 和 IgM	对于 IgM 高, 对于 IgA 中等	B 细胞 系膜细胞 巨噬细胞	胞吞作用 微生物杀灭的诱导
FcRn	IgG	低 (Kd > 10^{-6} M)	单核细胞 巨噬细胞 树突细胞 上皮细胞 内皮细胞 肝细胞	通过胎盘将 IgG 从母亲转移 至胎儿 在乳汁中将 IgG 从母亲转移 至婴儿 保护 IgG 不被降解

[0059] 如本文所用的一个或多个氨基酸残基/一个或多个位置的“修饰”或“突变”是指与起始氨基酸序列相比,一级氨基酸序列的变化,其中该变化是由涉及所述一个或多个氨基酸残基/位置的序列变化引起的。例如,典型的修饰包括用一个或多个另一种氨基酸取代一个或多个残基(或在一个或多个所述位置处)(例如,保守或非保守取代)、在所述一个或多个残基/位置附近插入一个或多个氨基酸、以及缺失所述一个或多个残基/位置、倒置所述一个或多个残基/位置,以及复制所述一个或多个残基/位置。

[0060] “氨基酸取代”或“取代”是指用一个或多个不同的氨基酸残基置换预定(起始或亲代)氨基酸序列中的一个或多个现有氨基酸残基。例如,取代I332E是指如下变体多肽(在这种情况下是恒定重链变体),其中位置332处的异亮氨酸被谷氨酸替换(EU编号)。替代性地,可以给出CH2或CH3结构域中取代的位置,例如,CH2.97表示CH2结构域中位置97处的取代,其编号根据C结构域的IMGT编号。确切的取代还可以通过例如L_CH2.97_Y来表示,其表示CH2结构域中位置97处的亮氨酸被酪氨酸替换。

[0061] 通常且优选地,与包含起始(或“野生型”)氨基酸序列的多肽相比,修饰使变体多肽的至少一种物理生物化学活性改变。例如,在抗体或多特异性结合分子的情况下,改变的

物理生物化学活性可以是对靶标分子的结合亲和力、结合能力和/或结合作用。

[0062] 如本文所用,术语“体内半衰期”是指在给定哺乳动物的血液中循环的感兴趣的分子或其变体的半衰期。

[0063] “保守氨基酸取代”是其中氨基酸残基被具有类似侧链的氨基酸残基替换的取代。具有类似侧链的氨基酸残基的家族已在本领域中进行了定义。这些家族包括具有以下各项的氨基酸:碱性侧链(例如,赖氨酸(K)、精氨酸(R)、组氨酸(H))、酸性侧链(例如,天冬氨酸(D)、谷氨酸(E))、不带电的极性侧链(例如甘氨酸(G)、天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、酪氨酸(Y)、半胱氨酸(C))、非极性侧链(例如丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)、脯氨酸(P)、苯丙氨酸(F)、甲硫氨酸(M)、色氨酸(W))、 β -支链侧链(例如苏氨酸(T)、缬氨酸(V)、异亮氨酸(I))以及芳族侧链(例如,酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)、组氨酸(H))。

[0064] 在两个或更多个核酸或多肽序列的情形下,术语“相同百分比”或“同一性百分比”是指两个或更多个相同的序列或子序列。当在比较窗口或指定区域内进行比较和比对以寻求使用以下序列比较算法之一或通过手动比对和目视检查所测量的最大对应时,如果两个序列具有规定百分比的相同的氨基酸残基或核苷酸(即,在规定区域上或当没有规定时则在整个序列上,60%同一性,任选65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性),则两个序列是“基本上相同的”。任选地,同一性存在于长度为至少约50个核苷酸(或10个氨基酸)的区域上,或更优选地在长度为100至500或1000或更多个核苷酸(或20、50、200或更多个氨基酸)的区域上。本披露的“同一性百分比”或“序列同一性百分比”可以通过以下来计算:(i)在比较窗口内比较两个最佳比对的序列(核苷酸或蛋白质),(ii)确定两个序列中出现相同核酸碱基(对于核苷酸序列)或氨基酸残基(对于蛋白质)的位置的数量,以得到匹配位置的数量,(iii)将匹配位置的数量除以比较窗口内的位置总数,并且然后(iv)将这个商乘以100%,以得到同一性百分比。如果在没有指定特定比较窗口的情况下计算相对于参考序列的“同一性百分比”,则同一性百分比通过将比对区域上匹配位置的数量除以参考序列的总长度来确定。因此,出于本披露的目的,当两个序列(查询序列和主题序列)最佳比对(允许它们比对中的间隙)时,查询序列的“同一性百分比”等于用两个序列之间的相同位置的数量除以查询序列全长度(或比较窗口)的位置的总数量,然后将其乘以100%。

[0065] 除了上述序列同一性百分比之外,两个核酸序列或多肽基本上相同的另一个指示是由第一核酸编码的多肽与针对由第二核酸编码的多肽产生的抗体进行免疫交叉反应,如下所述。因此,多肽典型地与第二多肽基本上相同,例如其中两种肽仅通过保守取代而不同。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是两个分子或它们的互补序列在严格条件下彼此杂交,如下所述。两个核酸序列基本上相同的又另一个指示是可使用相同的引物来扩增序列。

[0066] 本披露的各种方面在以下段落和子段落中进一步详细描述。

[0067] 产生具有高度减弱或消除的Fc效应物功能的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)的详细描述

[0068] 为了产生在Fc部分中具有这些稳定和沉默特性的IgG免疫球蛋白,比较IgG1和IgA1 Fc区的晶体结构分析,以鉴定IgA免疫球蛋白中对结合Fc γ R至关重要的特定氨基酸残基。IgG或IgA的基本单体单元与所有抗体一样,被排列成两个相同的Fab区,这两个相同

的Fab区通过铰链区与Fc连接。重链和轻链都折叠成球状结构域,每个重链中有四个结构域(从N末端起VH、CH1、CH2和CH3),每个轻链中有两个结构域(VL和CL)。每个IgG和IgA结构域都采用了特征性“免疫球蛋白折叠”,包括围绕稳定的内部二硫键排列的110个残基的反平行链的 β -折叠夹心。相邻链之间存在结构域的紧密配对(VH与VL,CH1与CL,以及CH3与CH3),链间二硫键进一步使结构稳定。在IgG免疫球蛋白中,这些链间二硫键在铰链区的重链之间发现(根据EU编号,C226和C229),与IgA相反,在IgA中,这些链间二硫键在CH2结构域的重链之间发现。可用的X射线晶体结构(Herr等人,2003;Ramsland等人,2007)表明每个重链上的四个潜在半胱氨酸(根据EU编号,C235、C236、C297、C299)在CH2结构域上部的键中。具有不同配体的IgA1Fc复合物的解析结构的精确排列不同,表明一定程度的二硫键交换可能是可能的(Woof等人,2011)。

[0069] 关于IgA,同源二聚体Fc的两个CH2结构域接触,并通过位置C235、C236、C297和C299(根据EU编号)处的四个二硫键连接在一起。在IgA CH2区域顶部观察到的这个堆积区域如图1A所示。与IgA相反,IgG不具有这种二硫键桥接。事实上,IgG同源二聚体Fc的两个CH2结构域彼此保持距离,如图1B所示。因此,IgG和IgA同源二聚体Fc的CH2结构域在Fc内不具有相同的3D位置和取向。这些观察结果在图1C中通过IgG和IgA Fc的3D叠加显示。

[0070] 在本发明中,这样的IgA结构元件通过参与该顶部CH2堆积区域的IgA氨基酸取代相关位置而被引入IgG Fc中。由于所关注的IgG1氨基酸并不精确地位于等效IgA残基的同一空间位置,因此还考虑了一些连续残基,特别是例如L234。

[0071] 表2描述了引入IgG Fc的突变集。

[0072] 表2:测试的突变集,用于将顶部IgA CH2结构元件转移到IgG1 Fc中。

[0073]

突变集 ID	突变 (根据 EU 编号)
1	L235C、G236C、G237H、S239R、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C、R301S
2	L235C、G236C、G237H、D265G、V266L、S267R、N297C、S298G、T299C
3	L235C、G236C、G237H、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C
4	L235C、G236C、G237H、N297C、S298G、T299C
5	L235C、G236C、N297C、T299C
6	L235C、G236C
7	N297C、T299C
8	G236C
9	L235C
10	T299C
11	N297C
12	L235C、N297C
13	L234C、L235C
14	L234C

[0074] 如本披露中所证明的,将CH2链间二硫键从IgA转移到IgG免疫球蛋白使得能够产生包含具有消除的Fc效应物功能的IgG Fc变体的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段。在一个实施例中,本披露提供了一种工程化IgG免疫球蛋白,其包含一个或多个选自由以下位置组成的组的半胱氨酸取代:234、235、236、297和299,并且其中氨基酸残基根据EU编号来编号。

[0075] 在一个实施例中,本披露提供了一种工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段,其包含一个或多个选自由Fc结构域中位置234、235和236组成的组的半胱氨酸取代。

[0076] 在一些实施例中,工程化IgG免疫球蛋白是人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一个实施例中,Fc变体与来自野生型人IgG1的Fc结构域具有至少90%的氨基酸序列同一性。在一个实施例中,Fc变体与来自野生型人IgG1的Fc结构域具有至少95%的氨基酸序列同一性。在一个实施例中,Fc变体与来自野生型人IgG1的Fc结构域具有至少98%的氨基酸序列同一性。在一个实施例中,Fc变体与来自野生型人IgG4的Fc结构域具有至少90%的氨基酸序列同一性。在一个实施例中,Fc变体与来自野生型人IgG4的Fc结构域具有至少95%的氨基酸序列同一性。在一个实施例中,Fc变体与来自野生型人IgG4的Fc结构域具有至少98%的氨基酸序列同一性。

[0077] 在一个实施例中,本披露提供了一种工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段,其进一步包含表2中所述的突变集中的任一个,其中氨基酸残基根据EU编号进行编号。在一个实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段进一步包含:通过增强的FcRn结合来增强工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的半衰期的Fc变体中的一个或多个氨基酸取代,和/或促进两个不同Fc链的正确链配对的一个或多个氨基酸取代。在优选实施例中,半衰期延长/FcRn结合增强氨基酸取代选自以下突变集组成的组:M252Y/S254T/T256E(YTE)、M428L/N434S(LS)和T250Q/M428L(QL)和T307Q/N434A(QA)。

[0078] 已知YTE突变体的物理稳定性低于没有突变的相同mAb(Tavakoli-Keshe, 2014)。一种可能性是,这些稳定性差异是由YTE突变导致的mAb中特定序列的结构动力学变化介导的。令人惊讶的是,本发明显示半胱氨酸取代能够降低YTE突变对工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的去稳定作用。在一个实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0079] 本发明提供的半胱氨酸取代也能够降低LS突变去稳定作用。在优选实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L234C和M428L/N434S(LS)。在一个实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含L235C和M428L/N434S(LS)。在另一个实施例中,工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段包含G236C和M428L/N434S(LS)。

[0080] 在一个实施例中,包含表2中所述突变集中的任一个的工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是单特异性抗体。

[0081] 在一个实施例中,单特异性抗体包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,单特异性抗体包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,单特异性抗体包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0082] 在一个实施例中,包含如上所述的表2中所述突变集中的任一个的工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是多特异性抗体,特别是双特异性或三特异性抗体。

[0083] 如本文所用,术语“单特异性分子”是指与靶抗原上的一个表位结合的含Fc的分子。在一些实施例中,本披露内容的单特异性分子是单特异性抗体样分子。在一些实施例中,本披露的单特异性分子是单特异性抗体。术语“双特异性分子”是指结合两种不同抗原的含Fc的多特异性分子。术语“三特异性分子”是指经由三个不同的结合部分与三种不同抗原结合的含Fc的多特异性结合分子。在一些实施例中,本披露内容的双特异性分子是双特异性抗体样分子。在一些实施例中,本披露内容的多特异性分子是多特异性抗体样分子。

[0084] 术语“多特异性抗体”是指能够识别抗原的两个或更多个表位或两个或更多个抗原的抗体。每种抗原的识别通常经由“抗原结合结构域”来完成。特别地,双特异性抗体识别相同或不同抗原上的两个不同表位。所有双特异性IgG分子(即在其组成上与天然免疫球蛋白不可区分的双特异性抗体)都是二价的,并且由于至少存在不同的Fv区域而具有不对称结构。根据制备方法和重链和轻链的来源,它们在重链或轻链的恒定区可能进一步不同(Brinkmann和Kontermann, 2017)。

[0085] 在一个实施例中,双特异性抗体进一步包含半衰期延长突变,例如M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,双特异性抗体包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,双特异性抗体包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,双特异性抗体包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0086] 在优选实施例中,多特异性抗体包含促进正确HC/HC配对的突变。

[0087] 为了确保本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的Fc区的两个Fc结构域的充分异二聚化,可以使用多种方法来增强二聚化,如在例如EP 1870459;US 5,582,996;US 5,731,168;US 5,910,573;US 5,932,448;US 6,833,441;US 7,183,076;US 2006204493 A1;WO 09/089004 A1中所述。在一个实施例中,对包含重链恒定结构域的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的第一Fc结构域的一个或多个突变产生“杵”,并且对包含重链恒定结构域的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的第二Fc结构域的一个或多个突变产生“臼”,使得第一和第二Fc结构域的异二聚化产生“杵”以与“臼”接合(例如,相互作用,例如,第一Fc结构域的CH2结构域与第二Fc结构域的CH2结构域相互作用,或第一Fc结构域的CH3结构域与第二Fc结构域的CH3结构域相互作用)。

[0088] 如本文所用的术语,“杵”是指至少一个氨基酸侧链,该氨基酸侧链从包含重链恒定结构域的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的第一Fc结构域的界面上突出并且因此可定位于在与包含重链恒定结构域的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的第二Fc结构域的界面中的互补性“臼”中以稳定异二聚体,并且从而有利于异二聚体形成(例如相对于同源二聚体形成)。用于形成杵的优选输入残基通常是天然存在的氨基酸残基并且优选地选自精氨酸(R)、苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)。最优选的是色氨酸和酪氨酸。在优选的实施例中,用于形成突起的最初残基具有小侧链体积,如丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸。

[0089] “臼”是指至少一个氨基酸侧链,该氨基酸侧链凹进包含重链恒定结构域的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的第二Fc结构域的界面中并且因此容纳包含重链恒定结构域的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的第一Fc结构域的相邻交界表面上的相应的杵。用于形成臼的优选输入残基通常是天然存在的氨基酸残基并且优选地选自丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)和缬氨酸(V)。最优选的是丝氨酸、丙氨酸或苏氨酸。在优选的实施例中,用于形成臼的最初的残基具有大的侧链体积,如酪氨酸、精氨酸、苯丙氨酸或色氨酸。

[0090] 在一个实施例中,链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中多特异性结合分子包含具有氨基酸取代T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代Y407T的第二恒定重链,并且氨基酸残基根据EU编号进行编号。

[0091] 在另一个实施例中,链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中多特异性结合分子包含具有氨基酸取代T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代T366S、L368A和Y407V的第二恒定重链,并且氨基酸残基根据EU编号进行编号。

[0092] 在另外的实施例中,链配对氨基酸取代是杵臼结构(KiH)突变,其中多特异性结合分子包含具有氨基酸取代S354C和T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V的第二恒定重链,并且氨基酸残基根据EU编号进行编号。

[0093] 在一个实施例中,多特异性抗体包含L234C和如上所述的KiH突变;包含具有氨基

酸取代S354C和T366W的第一恒定重链和具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V的第二恒定重链。在一个实施例中,多特异性抗体包含L235C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。在另一个实施例中,多特异性抗体包含G236C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0094] 在又一个优选实施例中,多特异性抗体包含L234C、KiH和YTE突变。在一个实施例中,双特异性抗体包含L235C、KiH和YTE突变。在另一个实施例中,双特异性抗体包含G236C、KiH和YTE突变。

[0095] 在一些情况下,HC/LC配对由电动转向驱动,在HC和LC上引入以下突变集:

[0096] • κ LC中的Q38K、Q124D、K169,

[0097] • HC中的Q39D、K147、S165D

[0098] • λ LC中的Q38D、E124K、N170D

[0099] • HC中的Q39K、K147D、S165R

[0100] 在另外的实施例中,通过将杵臼结构策略与静电转向方法相结合来产生多特异性抗体。

[0101] 在一个实施例中,包含表2中所述突变集中的任一个的工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是双特异性抗体。

[0102] 在一个实施例中,双特异性抗体进一步包含半衰期延长突变,例如M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,双特异性抗体包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,双特异性抗体包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,双特异性抗体包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0103] 在优选实施例中,双特异性抗体包含促进正确HC/LC配对的突变,其中促进正确HC/LC配对的突变可以是杵臼结构或静电转向方法,或两者的组合。

[0104] 在一个实施例中,双特异性抗体包含L234C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一个实施例中,双特异性抗体包含L235C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。在另一个实施例中,双特异性抗体包含G236C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0105] 在优选实施例中,双特异性抗体包含L234C、KiH和YTE突变。在一个实施例中,双特异性抗体包含L235C、KiH和YTE突变。在另一个实施例中,双特异性抗体包含G236C、KiH和YTE突变。

[0106] 在一个实施例中,包含表2中所述突变集中的任一个的工程化IgG免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段是三特异性抗体。

[0107] 在一个实施例中,三特异性抗体进一步包含半衰期延长突变,例如M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,三特异性抗体包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,三特异性抗体包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,三

特异性抗体包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0108] 在优选实施例中,三特异性抗体包含促进正确HC/HC配对的突变,其中促进正确HC/HC配对的突变可以是杵臼结构或静电转向方法,或两者的组合。

[0109] 在一个实施例中,三特异性抗体包含L234C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。在一个实施例中,三特异性抗体包含L235C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。在另一个实施例中,三特异性抗体包含G236C和KiH突变,这些KiH突变即在第一恒定重链中具有氨基酸取代S354C和T366W和在第二恒定重链中具有氨基酸取代Y349C、T366S、L368A和Y407V。

[0110] 在优选实施例中,三特异性抗体包含L234C、KiH和YTE突变。在一个实施例中,三特异性抗体包含L235C、KiH和YTE突变。在另一个实施例中,三特异性抗体包含G236C、KiH和YTE突变。

[0111] 还产生了人IgG的Fc片段,其包含表2中所述突变集中的任一个。

[0112] 在一个实施例中,Fc片段进一步包含半衰期延长突变,例如M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,Fc片段包含L234C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在一个实施例中,Fc片段包含L235C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。在另一个实施例中,Fc片段包含G236C和M252Y/S254T/T256E(YTE)。

[0113] 在优选实施例中,Fc片段包含促进正确HC/HC配对的突变,其中促进正确HC/HC配对的突变可以是杵臼结构或静电转向方法,或两者的组合。

[0114] 在一个实施例中,Fc片段包含L234C和如上所述的KiH突变。在一个实施例中,Fc片段包含L235C和KiH突变。在另一个实施例中,Fc片段包含G236C和KiH突变。

[0115] 在优选实施例中,Fc片段包含L234C、KiH和YTE突变。在一个实施例中,Fc片段包含L235C、KiH和YTE突变。在另一个实施例中,Fc片段包含G236C、KiH和YTE突变。

[0116] 本文还提供了本披露的工程化免疫球蛋白或其片段,其用作药物。

[0117] 本文还提供了本披露的工程化免疫球蛋白或其片段,其用于在疗法中使用。

[0118] 表8描述了工程化免疫球蛋白和Fc片段的蛋白质和相应的核苷酸序列。

[0119] 核酸和表达系统

[0120] 本发明还包括编码本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的多肽链的分离核酸。本披露的核酸分子包括单链和双链形式的DNA和RNA,以及对应的互补序列。本披露的核酸分子包括全长基因或cDNA分子以及其片段的组合。本披露的核酸衍生自人来源,但可以包括衍生自非人物种的核酸。

[0121] “分离的核酸”是在从天然存在的来源分离的核酸的情况下,与分离了核酸的生物体的基因组中存在的相邻遗传序列分开的核酸。在以酶促方式从模板或以化学方式合成的核酸(如PCR产物、cDNA分子、或寡核苷酸)的情况下,应理解,由这样的过程产生的核酸是分离的核酸。分离的核酸分子是指单独片段形式或作为较大核酸构建体的组分的核酸分子。在一个优选实施例中,核酸基本上不含污染性的内源材料。核酸分子优选地衍生自基本上纯的形式和以使得能够通过标准生物化学方法(诸如Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual[分子克隆:实验室手册],第2版,Cold Spring Harbor

Laboratory[冷泉港实验室],冷泉港,纽约(1989)中概述的那些)鉴定、操纵和回收其组分核苷酸序列的量或浓度分离至少一次的DNA或RNA。这样的序列优选以不被典型地存在于真核基因中的内部非翻译序列或内含子中断的可读框的形式提供和/或构建。非翻译DNA的序列可以存在于可读框的5'或3',其中这些序列不干扰编码区的操纵或表达。

[0122] 变体序列可以通过以下方式制备:使用盒或PCR诱变或本领域熟知的其他技术进行编码多肽的DNA中的核苷酸的位点特异性诱变,以产生编码变体的DNA,然后如本文所概述的那样在细胞培养物中表达重组DNA。

[0123] “优化的核苷酸序列”意指核苷酸序列已被改变为使用在产生细胞(例如,中国仓鼠卵巢细胞(CHO))中优选的密码子编码氨基酸序列。将优化的核苷酸序列工程化以完全保留最初由起始核苷酸序列编码的氨基酸序列,该起始核苷酸序列也称为“亲本”序列。

[0124] 本披露还提供了包含至少一种如上所述的多核苷酸的呈质粒、表达载体、转录或表达盒形式的表达系统和构建体。另外,本披露提供了包含这样的表达系统或构建体的宿主细胞。工程化IgG免疫球蛋白或其片段的重链和轻链可以由单个核酸(例如,插入单个载体中)编码,或者可以由多个核酸分子(例如,两个核酸分子(也称为“组”))编码,该多个核酸分子可以插入多个载体(例如,两个载体,即一组载体)中。

[0125] 在一个实施例中,提供了一种制备包含本发明披露的Fc变体的工程化IgG免疫球蛋白或其片段的方法,该方法包括以下步骤:(a)培养包含编码构成工程化Fc结构域多肽的重链的核酸和包含轻链多肽的核酸的宿主细胞,其中培养的宿主细胞表达工程化多肽;以及(b)从宿主细胞培养物中纯化和回收工程化IgG免疫球蛋白或其片段。任选地,该方法可以包括另外的步骤(c)将IgG免疫球蛋白或其片段配制成在药学上可接受的组合物。

[0126] 提供了克隆或表达载体,其包含一个或多个如上所述的核酸序列,其中该载体适合用于重组产生本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段。

[0127] 用于本披露的表达载体可以由起始载体(如可商购的载体)构建。在构建载体并将编码工程化免疫球蛋白的多肽链的核酸分子插入载体的适当位点之后,可以将完成的载体插入合适的宿主细胞中以用于扩增和/或多肽表达。表达载体到所选宿主细胞中的转化可以通过已知方法完成,包括转染、感染、磷酸钙共沉淀、电穿孔、显微注射、脂质转染、DEAE-葡聚糖介导的转染、或其他已知技术。所选方法将部分地取决于有待使用的宿主细胞类型的功能。这些方法和其他合适的方法是技术人员熟知的,并且阐述于例如Sambrook等人,2001,同上。

[0128] 典型地,宿主细胞中所用的表达载体将含有用于质粒维持和用于克隆和表达外源核苷酸序列的序列。在某些实施例中,这样的序列,统称为“旁侧序列”,通常将包括一个或多个以下核苷酸序列:启动子、一个或多个增强子序列、复制起点、转录终止序列、含有供体和受体剪接位点的完整内含子序列、编码用于多肽分泌的前导序列的序列、核糖体结合位点、多腺苷酸化序列、用于插入编码有待表达的多肽的核酸的多接头区、以及可选择标志物元件。

[0129] 还提供了宿主细胞,其包含一个或多个本披露的克隆或表达载体。

[0130] 当在适当条件下培养时,宿主细胞可以用于表达工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段,随后可以将工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段从培养基中收集(如果宿主细胞将其分泌到培养基中)或直接从产生它的宿主细胞中收集(如果不是分泌

性的)。适当宿主细胞的选择将取决于各种因素,如期望的表达水平、活性(如糖基化或磷酸化)期望或必需的多肽修饰以及折叠成生物活性分子的便宜性。宿主细胞可以是真核或原核细胞。

[0131] 可用作表达宿主的哺乳动物细胞系是本领域熟知的并且包括但不限于可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的永生化细胞系,并且本领域已知的表达系统中使用的任何细胞系均可以用于制备包含本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的多肽。一般来讲,用包含编码期望工程化免疫球蛋白的DNA的重组表达载体转化宿主细胞。可采用的宿主细胞是原核生物、酵母或高等真核细胞。原核生物包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,例如大肠杆菌(E.coli)或杆菌(bacilli)。高等真核细胞包括昆虫细胞和已建立的哺乳动物细胞系。合适的哺乳动物宿主细胞系的实例包括COS-7细胞、L细胞、C127细胞、3T3细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、或在无血清培养基中生长的它们的衍生物和相关细胞系、HeLa细胞、BHK细胞系、CV1IEBNA细胞系、人胚胎肾细胞(如293、293EBNA或MSR 293)、人表皮A431细胞、人Colo205细胞、其他转化的灵长类动物细胞系、正常二倍体细胞、衍生自原代组织的体外培养的细胞株、原代外植体、HL-60、U937、HaK或Jurkat细胞。

[0132] 药物组合物

[0133] 本文提供了包含本披露的工程化免疫球蛋白(例如工程化抗体)或其片段的药物组合物。工程化免疫球蛋白可以与一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂组合。

[0134] 为了制备包含本披露的工程化免疫球蛋白的药物或无菌组合物,可将该免疫球蛋白与一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂混合。在一个实施例中,本披露的药物组合物是与一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂的组合。短语“药学上可接受的”意指由美国联邦政府或州政府的监管机构批准或者列于美国药典(U.S.Pharmacopeia)或其他普遍认可的药典中用于动物并且更特别地用于人。术语“药物组合物”是指至少一种活性成分(例如,本披露的工程化免疫球蛋白)和至少一种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂的混合物。“药物”是指用于医学治疗的物质。

[0135] 治疗剂和诊断剂的药物组合物可以通过与生理学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂以例如冻干粉末、浆液、水性溶液、洗剂或悬浮液的形式混合来制备(参见例如,Hardman等人,(2001)Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [Goodman和Gilman的治疗的药理学基础],McGraw-Hill[麦格劳-希尔集团],纽约,纽约州;Gennaro(2000)Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],Lippincott,Williams,and Wilkins[利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司],纽约,纽约州;Avis等人(编辑)(1993)Pharmaceutical Dosage Forms:Oral Medications[药物剂型:口服药物],Marcel Dekker[马塞尔德克尔公司],纽约州;Lieberman等人(编辑)(1990)Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets[药物剂型:片剂],Marcel Dekker[马塞尔德克尔公司],纽约;Lieberman等人(编辑)(1990)Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems[药物剂型:分散系统],Marcel Dekker[马塞尔德克尔公司],纽约;Weiner和Kotkoskie(2000)Excipient Toxicity and Safety[赋形剂毒性和安全性],Marcel Dekker,Inc.[马塞尔德克尔公司],纽约,纽约州)。

[0136] 在一个实施例中,本披露的药物组合物包含治疗有效量的本披露的工程化免疫球蛋白或其片段。如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以降低和/或改善给定病

症、障碍或疾病和/或与其相关症状的严重程度和/或持续时间的治疗(例如工程化抗体)量。这些术语还涵盖减少、减缓或改善给定病症、障碍、或疾病的前进或进展,减少、减缓或改善给定病症、障碍或疾病的复发、发展或发作,和/或改善或增强另一种疗法的一种或多种预防或治疗效果所必需的量。

[0137] 为治疗剂选择施用方案取决于若干种因素,包括实体的血清或组织周转速率、症状水平、实体的免疫原性、和生物基质中的靶细胞的可及性。在某些实施例中,施用方案使递送至患者的治疗剂的量最大化,与可接受水平的副作用一致。因此,递送的生物制品的量部分地取决于特定的实体和正在治疗的病症的严重程度。选择适当剂量的抗体、细胞因子和小分子的指南是可获得的(参见例如,Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy* [抗体疗法], Bios Scientific Pub.Ltd [Bios科学出版社有限公司], 牛津郡, 英国; Kresina (编辑), (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis* [单克隆抗体、细胞因子和关节炎], Marcel Dekker [马塞尔德克尔公司], 纽约, 纽约州; Bach (编辑), (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases* [自身免疫疾病中的单克隆抗体和肽疗法], Marcel Dekker [马塞尔德克尔公司], 纽约, 纽约州; Baert 等人, (2003) *New Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 348:601-608; Milgrom 等人, (1999) *New Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 341:1966-1973; Slamon 等人, (2001) *New Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 344:783-792; Beniaminovitz 等人 (2000) *New Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 342:613-619; Ghosh 等人 (2003) *New Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 348:24-32; Lipsky 等人, (2000) *New Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 343:1594-1602)。

[0138] 必要时, 可以将包含本披露的工程化免疫球蛋白的治疗剂掺入包括增溶剂和局部麻醉剂诸如利多卡因(lidocaine)的组合物中以减轻注射位点的疼痛。另外, 也可以采用肺部施用, 例如通过使用吸入器或雾化器以及具有雾化剂的配制品。参见例如, US 6,019,968、US 5,985,320、US 5,985,309、US 5,934,272、US 5,874,064、US 5,855,913、US 5,290,540 和 US 4,880,078; 以及 WO 92/19244、WO 97/32572、WO 97/44013、WO 98/31346 和 WO 99/66903, 每一篇文献均通过引用以其全文并入本文。

[0139] 包含本披露的工程化免疫球蛋白的治疗剂还可以经由一种或多种施用途径使用本领域已知的多种方法中的一种或多种来施用。如本领域技术人员将理解的, 施用途经和/或方式将根据期望结果而变化。所选择的抗体的施用途径包括静脉内、肌肉内、真皮内、腹膜内、皮下、经脊柱或其他肠胃外施用途径, 例如通过注射或输注。肠胃外施用可以代表除经肠和局部施用之外的施用模式, 通常通过注射, 并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。可替代地, 本披露内容的组合物可以经由非肠胃外途径施用, 如局部、表皮或粘膜施用途径, 例如鼻内、口服、经阴道、经直肠、舌下或局部。

[0140] 包含本披露的工程化免疫球蛋白的治疗剂可以使用例如注射装置、注射笔、小瓶和注射筒、预填充注射筒、自动注射器、输注泵、贴片泵、输注袋和针等, 通过上述途径中的任一种来施用。如果本披露的分子或其片段以控制释放或持续释放系统施用, 则可使用泵来实现控制释放或持续释放(参见 Langer, 同上; Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* [CRC 在生物医学工程中的参考评论] 14:20; Buchwald 等人, 1980, *Surgery* [外科手术] 88:507; Saudek 等人, 1989, *N. Engl. J. Med.* [新英格兰医学杂志] 321:574)。聚合物材料可用于

实现本披露治疗剂的控制释放或持续释放,参见,例如,Medical Applications of Controlled Release[控制释放药物的医学应用],Langer和Wise(编辑),CRC Pres.[CRC出版社],波卡拉顿,佛罗里达州(1974);Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance[受控的药物生物利用率、药物产物设计以及性能],Smolen和Ball(编辑),Wiley[威利出版公司],纽约(1984);Ranger和Peppas(1983)J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem.[高分子科学杂志-高分子化学评论]23:61;还参见Levy等人,(1985)Science[科学]228:190;During等人,(1989),Ann.Neurol.[神经病学记事]25:351;Howard等人,(1989)J.Neurosurg.[神经外科杂志],7(1):105;US 5,679,377;US 5,916,597;US 5,912,015;US 5,989,463;US 5,128,326;WO 99/15154;和WO 99/20253。用于缓释配制品中的聚合物的实例包括但不限于聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯(PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、聚(乙烯醇)、聚丙烯酰胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯(PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)以及聚原酸酯。在一个实施例中,用于缓释配制品的聚合物是惰性的,不含可浸出的杂质,在储存时稳定,无菌并且可生物降解。可以将控释或缓释系统置于预防或治疗靶标附近,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如,Goodson,在Medical Applications of Controlled Release[控释的医学应用],同上,第2卷,第115-138页(1984)中)。

[0141] 在Langer(Science[科学](1990)249:1527-1533)的综述中讨论了控释系统。可以使用本领域技术人员已知的任何技术来产生包含本申请的一种或多种分子或其片段的缓释配制品。参见例如,US 4,526,938、WO 91/05548、WO 96/20698、Ning等人,(1996)Radiotherapy&Oncology[放射疗法和肿瘤学]39:179-189;Song等人,(1995)PDA Journal of Pharm Sci&Tech.[PDA药物科学与技术杂志],50:372-397;Cleek等人,(1997)Pro.Int'l.Symp.Control.Rel.Bioact.Mater.[控制释放生物活性材料的国际研讨会会议记录]24:853-854;Lam等人,(1997)Proc.Int'l.Symp.Control Rel.Bioact.Mater.[控制释放生物活性材料的国际研讨会会议记录],24:759-760,每一篇文献均通过引用以其全文并入本文。

[0142] 如果局部施用包含本披露的工程化免疫球蛋白的药物组合物,则可以将其以油膏剂、乳膏剂、透皮贴片、洗剂、凝胶、香波、喷雾剂、气溶胶、溶液、乳液的形式或本领域技术人员已知的其他形式配制。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[雷明顿制药科学和药物剂型简介],第19版,Mack Pub.Co.[马克出版公司],伊斯顿,宾夕法尼亚州(1995)。对于不可喷雾的局部剂型,通常使用粘性至半固体或固体形式,其包含载剂或一种或多种与局部施用相容并且具有动态粘度的赋形剂,在一些情况下,其具有大于水的动态粘度。合适的配制品包括但不限于溶液、悬浮液、乳液、乳膏剂、油膏剂、粉末、搽剂、药膏剂等,如果需要,对它们进行灭菌或与影响各种特性诸如像渗透压的助剂(例如,防腐剂、稳定剂、润湿剂、缓冲剂或盐)混合。其他合适的局部剂型包括可喷雾气溶胶制剂,其中在一些情况下将活性成分与固体或液体惰性载剂组合包装在具有加压的挥发性物质(例如,气体推进剂,诸如氟利昂(Freon))的混合物中或挤瓶中。如果希望,还可以将保湿剂或湿润剂添加到药物组合物和剂型中。这样的另外的成分的实例是本领域已知的。

[0143] 如果鼻内施用包含本披露的工程化免疫球蛋白的药物组合物,则可以将它以气溶

胶形式、喷雾剂、雾化剂或以滴剂形式配制。特别地,用于根据本披露使用的预防剂或治疗剂可以使用合适的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)以从加压式包装或喷雾器的气溶胶喷雾展现的形式方便地进行递送。在加压的气溶胶的情况下,可通过提供阀门来确定剂量单位,以递送经计量的量。在吸入器或吹入器中使用的胶囊剂和药筒(由例如明胶组成)可以配制成含有化合物和合适散剂基料(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0144] 还可以将包含本披露的工程化免疫球蛋白的药物组合物循环施用至患者。

[0145] 在某些实施例中,可以配制包含本披露的工程化免疫球蛋白的药物组合物以确保适当的体内分布。例如,血脑屏障(BBB)排除许多高度亲水性化合物。为确保本披露内容的治疗性化合物穿过BBB(如果希望),可以将它们以例如脂质体制剂。对于制造脂质体的方法,参见例如,US 4,522,811;US5,374,548;和US5,399,331。脂质体可以包括被选择性运输至特定细胞或器官中而由此增强靶向药物递送的一个或多个部分(参见例如,Ranade VV (1989) J.Clin.Pharmacol. [临床药理学杂志] 29:685)。示例性的靶向部分包括叶酸或生物素(参见例如,Low等人的US 5,416,016);甘露糖苷(Umezawa等人,(1988) Biochem.Biophys.Res.Commun. [生物化学与生物物理研究通讯] 153:1038);抗体(P.G.Bloeman等人,(1995),FEBS Lett. [欧洲生化学会联合会快报] 357:140;M.Owais等人(1995) Antimicrob.Agents Chemother. [抗菌剂和化学疗法], 39:180);表面活性剂蛋白质A受体(Briscoe等人,(1995) Am.J.Physiol. [美国生理学杂志] 1233:134);p 120(Schreier等人(1994) J.Biol.Chem. [生物化学杂志] 269:9090);还参见Keinänen和Laukkanen (1994) FEBS Lett. [欧洲生化学会联合会快报], 346:123-6;Killian和Fidler (1994) Immunomethods [免疫方法], 4:273。

[0146] 在一些实施例中,本披露内容的药物组合物还包含一种或多种另外的治疗剂。

[0147] 实例

[0148] 表达、纯化和分析工程化免疫球蛋白和Fc片段,结果在实例1中示出。

[0149] 热稳定性是治疗性抗体开发中的关键药物特性。产品的较低热稳定性会导致不太稳定的产品,例如产生较高的聚集度,而产品的较高热稳定性原则上可以降低聚集程度。使用量热测量(例如差示扫描微量热仪(Nano DSC,TA仪器公司(TA Instrument))),其检测蛋白质溶液在展开时的热容变化)比较工程化免疫球蛋白与其亲本IgG的热稳定性。量热测量的结果在实例2中示出。

[0150] 确定了工程化免疫球蛋白和Fc片段与人Fc受体的结合亲和力。用于测量结合亲和力的技术是表面等离子体共振(SPR)光谱,这是一种无标记技术,能够在天然或类似天然环境中使用相对少量的膜蛋白测量实时配体结合亲和力和动力学。进行直接结合测定以表征工程化免疫球蛋白与hFc γ R1a、hFc γ R2a、hFc γ R3a (F158V)、hC1q或hFcRn的结合,结果在实例3中示出。此外,进行直接结合测定以确定所述工程化对工程化抗CD3免疫球蛋白与hCD3 ϵ 抗原的结合的影响,结果在实例4中示出。

[0151] 激活Fc γ 受体(Fc γ R)在ADCC中发挥关键作用。与细胞表面抗原结合的抗体与效应细胞(如自然杀伤(NK)细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)上表达的Fc γ R相互作用,诱导这些细胞发挥细胞毒性。为了监测工程化免疫球蛋白是否激活Jurkat/Fc γ R细胞,使用Jurkat NFAT荧光素化(JNL)细胞和THP-1细胞进行激活T细胞核因子(NFAT)途径的Jurkat报告基因

测定 (RGA)。结果在实例5中示出。

[0152] 表9总结了工程化免疫球蛋白的生物物理特性及其与人Fc受体的结合亲和力以及Fc效应物功能的结果。

[0153] 实例1:工程化免疫球蛋白的表达和纯化

[0154] 按照下述程序表达、纯化和分析的工程化免疫球蛋白呈现在表3中。蛋白质和相应的核苷酸序列如表8所述。

[0155] 表3:表达、纯化和分析的工程化免疫球蛋白。

[0156]

结合物	形式	ID	SEQ ID	突变 (根据 EU 编号)
抗 CD3ε 在 HEK293T-1 7SF 系统中 产生	单特异性 hIgG1 	CD3_WT	1	-
			3	-
		CD3_WT_YTE	5	M252Y、S254T、T256E
			3	-
		CD3_1	7	L235C、G236C、G237H、S239R、 V264T、D265G、V266L、S267R、 H268D、N297C、S298G、T299C、 R301S
			3	-
		CD3_1_YTE	9	L235C、G236C、G237H、S239R、 V264T、D265G、V266L、S267R、 H268D、N297C、S298G、T299C、 R301S、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		CD3_2	11	L235C、G236C、G237H、D265G、 V266L、S267R、N297C、S298G、 T299C

[0157]

			3	-
		CD3_2_YTE	13	L235C、G236C、G237H、D265G、V266L、S267R、N297C、S298G、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		CD3_3	15	L235C、G236C、G237H、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C
			3	-
		CD3_3_YTE	17	L235C、G236C、G237H、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		CD3_4	19	L235C、G236C、G237H、N297C、S298G、T299C
			3	-
		CD3_4_YTE	21	L235C、G236C、G237H、N297C、S298G、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		CD3_5	23	L235C、G236C、N297C、T299C
			3	-
		CD3_5_YTE	25	L235C、G236C、N297C、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		CD3_6	27	L235C、G236C
			3	-
		CD3_6_YTE	29	L235C、G236C、M252Y、S254T、T256E
			3	-

[0158]

CD3_7	31	N297C、T299C
	3	-
CD3_7_YTE	33	N297C、T299C、M252Y、S254T、T256E
	3	-
CD3_8	35	G236C
	3	-
CD3_8_YTE	39	G236C、M252Y、S254T、T256E
	3	-
CD3_9	37	L235C
	3	-
CD3_9_YTE	41	L235C、M252Y、S254T、T256E
	3	-
CD3_10	43	T299C
	3	-
CD3_10_YTE	47	T299C、M252Y、S254T、T256E
	3	-
CD3_11	45	N297C
	3	-
CD3_11_YTE	49	N297C、M252Y、S254T、T256E
	3	-
CD3_12	51	L235C、N297C
	3	-
CD3_12_YTE	53	L235C、N297C、M252Y、S254T、T256E
	3	-
CD3_DANAPA	55	D265A、N297A、P329A
	3	-
CD3_DANAPA_YTE	57	D265A、N297A、P329A、M252Y、S254T、T256E
	3	-

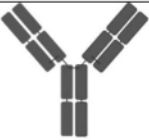
[0159]

抗靶 C 在 CHO C8TD 系统 中产生	单特异性 hIgG1 	靶 C_6	151	L235C、G236C
			149	-
		靶 C_7	153	N297C、T299C
			149	-
		靶 C_8	155	G236C
			149	-
		靶 C_9	157	L235C
			149	-
		靶 C_10	159	T299C
			149	-
		靶 C_11	161	N297C
			149	-
		靶 C_DANAPA	163	D265A、N297A、P329A
			149	-
		靶 C_WT	165	-
			149	-
抗 CD3x 靶 Ax 靶 B 在 HEK293T-1 7SF 系统中 产生	三特异性 hIgG1 	CD3x 靶 Ax 靶 B_WT	59	Y349C、T366S、L368A、Y407V
			75	S354C、T366W
			91	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_DANAPA	61	D265A、N297A、P329A、Y349C、 T366S、L368A、Y407V
			77	D265A、N297A、P329A、S354C、 T366W
			91	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_1	63	L235C、G236C、G237H、S239R、 V264T、D265G、V266L、S267R、 H268D、N297C、S298G、T299C、 R301S、Y349C、T366S、L368A、 Y407V
			79	L235C、G236C、G237H、S239R、 V264T、D265G、V266L、S267R、

[0160]

				H268D、N297C、S298G、T299C、R301S、S354C、T366W
			91	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_2	65	L235C、G236C、G237H、D265G、V266L、S267R、N297C、S298G、T299C、Y349C、T366S、L368A、Y407V
			81	L235C、G236C、G237H、D265G、V266L、S267R、N297C、S298G、T299C、S354C、T366W
			91	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_6	67	L235C、G236C、Y349C、T366S、L368A、Y407V
			83	L235C、G236C、S354C、T366W
			91	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_7	69	N297C、T299C、Y349C、T366S、L368A、Y407V
			85	N297C、T299C、S354C、T366W
			183	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_8	71	G236C、Y349C、T366S、L368A、Y407V
			87	G236C、S354C、T366W
			91	-
		CD3x 靶 Ax 靶 B_9	73	L235C、Y349C、T366S、L368A、Y407V
			89	L235C、S354C、T366W
			91	-
抗 CD3ε 在 HEK293T-1	单特异性 hIgG4	IgG4_CD3_WT	101	-
			3	-
		IgG4_CD3_WT_Y TE	125	M252Y、S254T、T256E
			3	-

[0161]

7SF 系统中 产生		IgG4_CD3_S228P	103	S228P
			3	-
		IgG4_CD3_S228P_YTE	127	S228P、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_1	105	L235C、G236C、G237H、S239R、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C、R301S
			3	-
		IgG4_CD3_1_YTE	129	L235C、G236C、G237H、S239R、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C、R301S、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_2	107	L235C、G236C、G237H、D265G、V266L、S267R、N297C、S298G、T299C
			3	-
		IgG4_CD3_2_YTE	131	L235C、G236C、G237H、D265G、V266L、S267R、N297C、S298G、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_5	109	L235C、G236C、N297C、T299C
			3	-
		IgG4_CD3_5_YTE	133	L235C、G236C、N297C、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_6	111	L235C、G236C
			3	-
		IgG4_CD3_6_YTE	135	L235C、G236C、M252Y、S254T、T256E

[0162]

			3	-
		IgG4_CD3_7	113	N297C、T299C
			3	-
		IgG4_CD3_7_YTE	137	N297C、T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_8	115	G236C
			3	-
		IgG4_CD3_8_YTE	139	G236C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_9	117	L235C
			3	-
		IgG4_CD3_9_YTE	141	L235C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_10	119	T299C
			3	-
		IgG4_CD3_10_YTE	143	T299C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_11	121	N297C
			3	-
		IgG4_CD3_11_YTE	145	N297C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
		IgG4_CD3_12	123	L235C、N297C
			3	-
		IgG4_CD3_12_YTE	147	L235C、N297C、M252Y、S254T、T256E
			3	-
- 在 HEK293T-1	FC 片段	IgG1_FC_1	93	L235C、G236C、G237H、S239R、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C、R301S

[0163]

7SF 系统中 产生		IgG1_FC_6	95	L235C、G236C
		IgG1_FC_8	97	G236C
		IgG1_FC_9	99	L235C

[0164] 以上呈现的抗CD3单特异性IgG1、抗CD3单特异性IgG4和抗CD3x靶Ax靶B三特异性IgG1是在HEK293T-17SF系统中产生的。在Geneart(生命技术公司(LifeTechnologies))上合成编码重链和轻链的核酸序列,并使用基于限制性酶连接的克隆技术将其克隆到哺乳动物表达载体中。将编码重链和轻链的质粒共转染到HEK293T细胞中。简而言之,为了瞬时表达免疫球蛋白,使用聚乙烯亚胺((PEI)参考目录号24765,聚合科学公司(Polysciences, Inc.))将轻链和每种工程化重链的等量载体共转染到悬浮适应的HEK293T细胞中。典型地,使用1:1HC:LC比率,用含有100 μ g编码工程化重链的表达载体和编码轻链的表达载体的DNA转染以1-2Mio细胞/ml的密度悬浮的100ml细胞。然后将重组表达载体引入宿主细胞中,并通过进一步培养细胞7天的时段来产生构建体,以允许分泌到补充有0.1%普朗尼克酸(pluronic acid)、4mM谷氨酰胺和0.25 μ g/ml抗生素的培养基(HEK,无血清培养基)中。

[0165] 使用诺华股份有限公司(Novartis)专有中国仓鼠卵巢细胞系(CHO-C8TD)制造表达系统产生抗靶C单特异性抗体。将编码重链和轻链的质粒转染到100 μ l细胞培养基中的 5.0×10^6 个活细胞中。将转染的细胞接种到125ml摇瓶中的20ml具有低浓度叶酸的细胞培养基中。使细胞在加湿的振荡培养箱(50mm直径的轨道投掷)中在150rpm、36.5 $^{\circ}$ C和10% CO₂下生长。在转染后第3天,将MTX以10nM的终浓度添加到培养物中,以开始选择稳定的转染子。细胞进入了选择危机,并在21天内恢复。然后将选定的稳定池的小瓶冷冻。为了产生工程化抗靶C免疫球蛋白,使用补料分批方法。将一小瓶冷冻细胞解冻。解冻恢复后,将细胞接种到500ml摇瓶中的100ml诺华股份有限公司专有生产细胞培养基中。使培养物在加湿的振荡培养箱(50mm直径的轨道投掷)中在200rpm、36.5 $^{\circ}$ C和10% CO₂下生长。接种培养物后第5天,将生长温度降至33 $^{\circ}$ C。在接种后第3、4、5、6、7和10天添加诺华股份有限公司专有进料溶液。在接种后第11天收获培养物。通过离心和无菌过滤从细胞培养基中分离细胞。

[0166] 然后使用免疫亲和色谱从无细胞上清液中纯化所产生的构建体。使用液相色谱系统(Aekta纯色谱系统,通用电气医疗生命科学公司(GE Healthcare Life Sciences)),将用pH 7.4的PBS缓冲液平衡的蛋白A树脂(CaptivA PrimAbTM,瑞普利金公司(Repligen))与过滤的条件培养基一起孵育。用pH 7.4的PBS洗涤树脂,然后用洗脱缓冲液(50mM柠檬酸盐、90mM NaCl, pH 2.7)洗脱构建体。

[0167] 捕获后,使用1M TRIS pH 10.0溶液pH中和洗脱的蛋白质,并使用尺寸排阻色谱技术(HiPrep Superdex 200 16/60,通用电气医疗生命科学公司)抛光。

[0168] 最后,使用尺寸排阻色谱技术(HiPrep Superdex 200 16/60,通用电气医疗生命科学公司),使用pH 7.4的PBS作为平衡和洗脱缓冲液来精炼工程化免疫球蛋白。最终在pH 7.4的PBS缓冲液中配制纯化的蛋白质。

[0169] 在捕获和pH中和步骤后,使用分析型尺寸排阻色谱技术(Superdex200Increase 3.2/300GL,通用电气医疗集团生命科学部)测量聚集倾向。

[0170] 通过SDS-PAGE(十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳)进一步分析纯化的免疫球蛋白,其中蛋白质根据其分子量进行分离。将每种蛋白与Laemmli缓冲液混合,然后加载到聚丙烯酰胺凝胶上(伯乐公司(Biorad),4-20% Mini-PROTEAN TGX免染色)。在200V下在TRIS-甘氨酸-SDS运行缓冲液中迁移30分钟后,凝胶中包含的蛋白在免染色成像仪(伯乐公司, Gel Doc EZ)中显示。这些凝胶如图2所示。

[0171] 图2A显示了在非还原条件下产生的一些工程化抗CD3单特异性IgG1(图2A1和图

2A2) :

[0172] 图2A1

[0173] 泳道1、14:分子量标志物(伯乐公司,精确加蛋白(Precision plus protein))

[0174] 泳道2:CD3_WT 约145kDa

[0175] 泳道3:CD3_WT_YTE 约145kDa

[0176] 泳道4:CD3_1 约145kDa

[0177] 泳道5:CD3_1_YTE 约145kDa

[0178] 泳道6:CD3_2 约145kDa

[0179] 泳道7:CD3_2_YTE 约145kDa

[0180] 泳道8:CD3_5 约145kDa

[0181] 泳道9:CD3_5_YTE 约145kDa

[0182] 泳道10:CD3_6 约145kDa

[0183] 泳道11:CD3_6_YTE 约145kDa

[0184] 泳道12:CD3_7 约145kDa

[0185] 泳道13:CD3_7_YTE 约145kDa

[0186] 图2A2

[0187] 泳道1、14:分子量标志物(伯乐公司,精确加蛋白(Precision plus protein))

[0188] 泳道2:CD3_8 约145kDa

[0189] 泳道3:CD3_8_YTE 约145kDa

[0190] 泳道4:CD3_9 约145kDa

[0191] 泳道5:CD3_9_YTE 约145kDa

[0192] 泳道6:CD3_10 约145kDa

[0193] 泳道7:CD3_10_YTE 约145kDa

[0194] 泳道8:CD3_11 约145kDa

[0195] 泳道9:CD3_11_YTE 约145kDa

[0196] 泳道10:CD3_12 约145kDa

[0197] 泳道11:CD3_12_YTE 约145kDa

[0198] 泳道12:CD3_DANAPA 约145kDa

[0199] 泳道13:CD3_DANAPA_YTE 约145kDa

[0200] 图2B显示了在非还原条件下产生的一些工程化抗CD3x靶Ax靶B三特异性IgG1:

[0201] 图2B

[0202] 泳道1:分子量标志物(伯乐公司,精确加蛋白(Precision plus protein))

[0203] 泳道2:CD3x靶Ax靶B 约140kDa

[0204] 泳道3:CD3x靶Ax靶B_1 约140kDa

[0205] 泳道4:CD3x靶Ax靶B_2 约140kDa

[0206] 泳道5:CD3x靶Ax靶B_6 约140kDa

[0207] 泳道6:CD3x靶Ax靶B_7 约140kDa

[0208] 泳道7:CD3x靶Ax靶B_8 约140kDa

[0209] 泳道8:CD3x靶Ax靶B_9 约140kDa

- [0210] 图2C显示了在非还原条件下产生的一些工程化IgG1 FC:
- [0211] 图2C
- [0212] 泳道1、5:分子量标志物(伯乐公司,精确加蛋白(Precision plus protein))
- [0213] 泳道2:IgG1_FC_6 约50kDa
- [0214] 泳道3:IgG1_FC_8 约50kDa
- [0215] 泳道4:IgG1_FC_9 约50kDa
- [0216] 图2D显示了在非还原条件下产生的一些工程化抗CD3单特异性IgG4:
- [0217] 图2D
- [0218] 泳道6、12:分子量标志物(伯乐公司,精确加蛋白(Precision plus protein))
- [0219] 泳道1:IgG4_CD3_WT 约145kDa
- [0220] 泳道2:IgG4_CD3_S228P 约145kDa
- [0221] 泳道3:IgG4_CD3_6 约145kDa
- [0222] 泳道4:IgG4_CD3_8 约145kDa
- [0223] 泳道5:IgG4_CD3_9 约145kDa
- [0224] 泳道7:IgG4_CD3_WT_YTE 约145kDa
- [0225] 泳道8:IgG4_CD3_S228P_YTE 约145kDa
- [0226] 泳道9:IgG4_CD3_6_YTE 约145kDa
- [0227] 泳道10:IgG4_CD3_8_YTE 约145kDa
- [0228] 泳道11:IgG4_CD3_9_YTE 约145kDa
- [0229] 图2E显示了在非还原条件下产生的一些工程化抗靶C单特异性IgG1:
- [0230] 图2E
- [0231] 泳道9:分子量标志物(伯乐公司,精确加蛋白(Precision plus protein))
- [0232] 泳道1:靶C_WT 约145kDa
- [0233] 泳道2:靶C_6 约145kDa
- [0234] 泳道3:靶C_7 约145kDa
- [0235] 泳道4:靶C_8 约145kDa
- [0236] 泳道5:靶C_9 约145kDa
- [0237] 泳道6:靶C_10 约145kDa
- [0238] 泳道7:靶C_11 约145kDa
- [0239] 泳道8:靶C_DANAPA 约145kDa
- [0240] 2步纯化后的表达产量结果如表4所示。该免疫球蛋白组捕获步骤后的聚集含量也如表4所示。
- [0241] 表4:2步纯化后的表达产量和捕获后的聚集含量。

[0242]

抗 CD3 单特异性 hIgG1	2 步纯化后的相对表达产量 (WT 最终产量的%)	捕获后的聚集 (%)
CD3_WT	100.0	14.8
CD3_WT_YTE	102.7	13.7
CD3_1	96.1	14.8
CD3_1_YTE	97.6	16.0
CD3_2	96.1	14.0

[0243]

CD3_2_YTE	90.0	13.9
CD3_3	104.7	14.4
CD3_3_YTE	102.7	14.2
CD3_4	53.7	7.9
CD3_4_YTE	70.1	9.8
CD3_5	73.8	16.7
CD3_5_YTE	64.5	15.8
CD3_6	109.1	15.7
CD3_6_YTE	95.1	18.2
CD3_7	70.5	18.0
CD3_7_YTE	67.1	14.4
CD3_8	87.1	13.2
CD3_8_YTE	96.8	11.8
CD3_9	101.6	12.5
CD3_9_YTE	96.8	12.9
CD3_10	103.2	14.9
CD3_10_YTE	104.8	17.6
CD3_11	96.8	17.1
CD3_11_YTE	103.2	16.6
CD3_12	69.1	Nd
CD3_12_YTE	63.3	Nd
CD3_DANAPA	80.0	9.8
CD3_DANAPA_YTE	67.6	9.1
抗靶 C 单特异性 hIgG1	2 步纯化后的相对表达产量 (WT 最终产量的%)	捕获后的聚集 (%)
靶 C_WT	100.0	1.1
靶 C_6	100.0	0.7

[0244]

靶 C_7	104.2	2.3
靶 C_8	95.8	0.8
靶 C_9	100.0	0.5
靶 C_10	112.5	2.2
靶 C_11	108.3	6.6
靶 C_DANAPA	95.8	2.8
抗 CD3x 靶 Ax 靶 B 三 特异性 hIgG1	2 步纯化后的相对表达产量 (WT 最终产量的%)	捕获后的聚集 (%)
CD3x 靶 Ax 靶 B_WT	100.0	10.8
CD3x 靶 Ax 靶 B_DANAPA	53.5	22.7
CD3x 靶 Ax 靶 B_1	86.8	15.4
CD3x 靶 Ax 靶 B_2	66.7	13.5
CD3x 靶 Ax 靶 B_6	117.5	10.0
CD3x 靶 Ax 靶 B_7	82.0	12.6
CD3x 靶 Ax 靶 B_8	97.4	13.2
CD3x 靶 Ax 靶 B_9	115.4	9.7
抗 CD3 单特异性 hIgG4	2 步纯化后的相对表达产量 (WT 最终产量的%)	捕获后的聚集 (%)
IgG4_CD3_WT	100.0	6.0
IgG4_CD3_WT_YTE	65.1	6.0
IgG4_CD3_S228P	103.8	4.3
IgG4_CD3_S228P_YTE	79.2	5.5
IgG4_CD3_6	89.6	6.5
IgG4_CD3_6_YTE	68.9	6.8
IgG4_CD3_8	94.3	4.5
IgG4_CD3_8_YTE	106.6	5.2

[0245]

IgG4_CD3_9	102.8	5.0
IgG4_CD3_9_YTE	88.7	5.3

[0246] Nd:未确定的

[0247] 如表4的结果所示,将IgA顶部CH2结构元件转移到hIgG1 FC中没有显著影响这些分子的表达产量,也没有显著影响这些分子的聚集倾向。事实上,这样的工程化分子将表达产量和聚集倾向保持在与利用亲本hIgG1所观察到的相同范围内。

[0248] 此外,所述的突变集与用于半衰期延长的YTE突变集相容。那些携带额外YTE突变集的工程化分子的表达产量和聚集倾向在与利用携带相同YTE突变的亲本hIgG1所观察到的相同范围内。

[0249] 此外,先前的结果举例说明了如何将IgA顶部CH2结构元件转移到hIgG1 FC中,可以将其应用于不同的免疫球蛋白形式。事实上,这样的工程化可以从单特异性转化应用到多特异性IgG1(即双特异性和三特异性),并且与用于指导HC/HC配对的技术(即“杵臼结构”突变集)相容,从而允许产生这样的工程化多特异性抗体。

[0250] 最后,数据显示,存在或不存在YTE突变集,都有可能将这样的工程化从IgG1转化应用到IgG4同种型。与先前的结论类似,这样的工程化分子将表达产量和聚集倾向保持在与利用亲本hIgG4所观察到的相同范围内。此外,所述突变集构成了S228P的替代物,以防止IgG4 Fab臂交换。

[0251] 实例2:通过差示扫描量热法(DSC)评估工程化免疫球蛋白的热稳定性

[0252] 使用量热测量来测量亲本免疫球蛋白和工程化免疫球蛋白的热稳定性,如下所述。

[0253] 在差示扫描微量热计(TA仪器公司的Nano DSC或马尔文仪器公司(Malvern)的MicroCal)上进行量热测量。加热速率为1°C/min。所有蛋白质以在PBS(pH 7.4)中1mg/ml的浓度使用。通过与含有相同缓冲液的重复样品(其中没有蛋白质)进行比较来估计每种蛋白质的热容和摩尔热容。使用标准程序分析热容、摩尔热容和熔融曲线。对热谱图进行基线校正和浓度归一化。

[0254] 图3显示了工程化免疫球蛋白与亲本免疫球蛋白相比的总体热稳定性。数据表明,将IgA顶部CH2结构元件转移到hIgG1 FC中会产生更稳定的分子,其热稳定性比亲本免疫球蛋白有所改善。图3A和图3B显示了使用Nano DSC(TA仪器公司)获得的数据。图3C和图3D显示了使用MicroCal(马尔文仪器公司)获得的数据。

[0255] 图3A描述了对工程化抗CD3单特异性hIgG1进行的总体热稳定性测量。例如,当比较CD3_WT和CD3_1免疫球蛋白时,可以清楚地观察到所述工程化带来的这样的改善。当稳定工程化与YTE突变集相组合时,有益效果甚至更加明显。虽然YTE突变集使免疫球蛋白去稳定(如将CD3_WT与CD3_WT_YTE比较时所示),但将IgA顶部CH2结构元件引入IgG1 FC完全补偿了这种热稳定性损失。例如,当将CD3_WT_YTE与CD3_1_YTE进行比较时,显示了这一点。有趣的是,工程化越广泛,热稳定性的改善就越高。当将所述工程化应用于抗靶C单特异性hIgG1时,观察到类似的CH2热稳定性,如图3D所示。

[0256] 如图3B所述,当将这样的工程化应用于抗CD3x靶Ax靶B三特异性hIgG1时,进行了相同的观察。例如,当比较CD3x靶Ax靶B_WT和CD3x靶Ax靶B_1免疫球蛋白时,可以观察到所述工程化带来的热稳定性改善。

[0257] 图3C描述了抗CD3单特异性hIgG4被工程化时如何改善热稳定性。

[0258] 总之,这些数据显示了如何通过应用如本披露所述的Fc工程化来改善免疫球蛋白的CH2热稳定性。当将蛋白质工程化应用于单特异性或多特异性IgG1 Fc或其他同种型如

IgG4时,例如,携带或不携带用于半衰期调节(即YTE突变集)或Fc异二聚化(即杵臼结构突变集)的其他突变集,可以观察到这样的稳定作用。最后,工程化重组抗体无论是在HEK293或是在CHO表达系统中产生,都表现出相同的CH2热稳定谱。

[0259] 独立于Fab,产生了相应的重组Fc,其中一些用于表征其热稳定性(图4)。CH2和CH3结构域的熔融温度(TM)可以使用MicroCal(马尔文仪器公司)确定(表5)。例如,对IgG1_FC_1进行的测量显示了通过将IgA CH2结构元件引入IgG1中使CH2稳定性有多强。事实上,CH2 TM提高了13°C,从70.0°C(Ionescu等人,2007,Contribution of variable domains to the stability of humanized IgG1 monoclonal antibodies[可变结构域对人源化IgG1单克隆抗体稳定性的贡献])提高到83°C。有趣的是,热稳定性的改善与IgA残基的数量和引入IgG1 FC的额外二硫键的数量成正比。工程化越广泛,热稳定性的改善就越高。

[0260] 表5:在不含Fab片段的Fc构建体上测量的CH2和CH3结构域的熔融温度(TM)。与亲本IgG1 Fc相比的TM变化显示在括号中。

[0261]

ID	CH2 TM(°C)	CH3 TM(°C)
IgG1 FC WT(文献报道)	70.0	82.0
IgG1_Fc_1	83.3(+13.3)	83.3
IgG1_Fc_6	73.6(+3.6)	82.7
IgG1_Fc_8	70.8(+0.8)	82.5
IgG1_Fc_9	73.2(+3.2)	82.7

[0262] 实例3:针对人Fc受体的SPR测量

[0263] 使用表面等离子体共振(SPR)光谱确定工程化免疫球蛋白或其片段与人Fc受体的结合亲和力。SPR是通常应用于蛋白质-蛋白质、蛋白质肽、蛋白质-DNA和蛋白质-小分子相互作用的亲和力和动力学分析的技术,因为它允许分析溶液中的分析物与附接在传感器芯片表面的配体之间的相互作用,从而提供复合物形成和解离的连续读数。

[0264] 进行直接结合测定以表征工程化免疫球蛋白与hFc γ R1a、hFc γ R2a、hFc γ R3a(F158V)、hC1q或hFcRn的结合。

[0265] 在室温下,在BIAcore® T200仪器(通用电气医疗公司(GE Healthcare),瑞士格拉特布鲁格(Glattbrugg, Switzerland))上测量动力学和结合能力,其中蛋白质在10mM NaP、150mM NaCl、0.05% Tween20、pH 7.6的运行缓冲液中稀释。CM5传感器芯片(传感器芯片SA,通用电气医疗生命科学公司)用于通过胺偶联固定工程化免疫球蛋白。然后,使用重组人hFc γ R1a或重组人hFc γ R3a(F158V)或重组人hFcRn或hC1q作为分析物。

[0266] 作为参考,一个流动池未接受任何免疫球蛋白,并使用乙醇胺使其失活。通过随后在参考和测量流动池上注射分析物稀释液系列获得结合数据。纳入零浓度样品(仅操作缓冲液)以允许在数据评价期间进行双重参考。对于数据评估,分析双参考传感图,并监测实验期间达到的最大应答。最大应答根据饱和时的应答来描述表面的结合能力。最后,将测量的最大应答归一化为使用亲本免疫球蛋白(非工程化)测量的应答。关于抗靶C单特异性抗体,确定了在pH 5.8下对hFcRn的亲和力(KD)。结果显示在表6中。

[0267] 表6:工程化免疫球蛋白对hFc γ R1a、hFc γ R2a、hFc γ R3a(F158V)、hC1q或hFcRn的最大应答

[0268]

抗 CD3 单特异性 hIgG1	在 100 nM hFcγR1a 下的最大应答 (RU)	对 hFcγR2a 的最大应答 (RU)	在 300 nM hFcγR3a F158V 下的最大应答 (RU)	在 20 nM hC1q 下的最大应答 (RU)	在 1840 nM hFcRn 下的最大应答 (RU)
CD3_WT	100	Nd	100	100	100
CD3_WT_YTE	97	Nd	71	Nd	586
CD3_1	2	Nd	10	5	Nd
CD3_1_YTE	6	Nd	20	Nd	290
CD3_2	5	Nd	20	7	Nd
CD3_2_YTE	3	Nd	0	Nd	340
CD3_3	3	Nd	2	7	Nd
CD3_3_YTE	7	Nd	10	Nd	Nd
CD3_4	4	Nd	10	9	Nd
CD3_4_YTE	4	Nd	10	Nd	Nd
CD3_5	7	Nd	22	0	Nd

[0269]

CD3_5_YTE	7	Nd	17	Nd	340
CD3_6	13	Nd	17	33	136
CD3_6_YTE	10	Nd	15	Nd	720
CD3_7	21	Nd	5	2	80
CD3_7_YTE	31	Nd	19	Nd	284
CD3_8	2	Nd	Nd	1	126
CD3_8_YTE	2	Nd	Nd	0	604
CD3_9	2	Nd	Nd	10	122
CD3_9_YTE	2	Nd	Nd	4	696
CD3_10	18	Nd	Nd	3	126
CD3_10_YTE	9	Nd	Nd	0	280
CD3_11	19	Nd	Nd	0	92
CD3_11_YTE	12	Nd	Nd	1	230
CD3_DANAPA	6	Nd	10	1	Nd
靶 C 单特异性 hIgG1	在 20 nM hFcγR1a 下的最大应答 (RU)	在 4000 nM hFcγR2a 下的最大应答 (RU)	在 1000 nM hFcγR3a F158V 下的最大应答 (RU)	在 200 nM hC1q 下的最大应答 (RU)	在 pH 5.8 下针对 hFcRn 的 KD (nM)
靶 C_WT	100	100	100	100	1963
靶 C_6	0	0	0	0	1711
靶 C_7	18	0	0	0	2239
靶 C_8	0	0	0	0	1814
靶 C_9	0	0	0	4	1822
靶 C_10	11	0	0	0	2200
靶 C_11	27	0	0	3	2270
靶 C_DANAPA	0	0	0	0	Nd

[0270] Nd: 未确定的

[0271] 数据表明, 将IgA顶部CH2结构元件引入IgG1 FC(单特异性或多特异性) 导致与 γ 受体 (例如Fc γ R1a、Fc γ R2a、Fc γ R3a、C1q) 的结合减少, 同时保持与FcRn的合理结合。

[0272] 使用用于半衰期延长的YTE突变集仍保持与所述稳定工程化相容。事实上, 具有IgA顶部CH2结构元件与YTE突变集组合的免疫球蛋白可显示出与FcRn的结合水平增加。

[0273] 实例4:针对人CD3 ϵ 的SPR测量

[0274] 进行直接结合测定以确定所述工程化抗CD3免疫球蛋白与hCD3 ϵ 抗原的结合的影响。

[0275] 在室温下,在BIAcore® T200仪器(通用电气医疗公司,瑞士格拉特布鲁格)上测量动力学结合亲和力常数(KD),其中蛋白质在10mM NaP、150mM NaCl、0.05% Tween 20、pH 7.6的运行缓冲液中稀释。CM5传感器芯片(传感器芯片SA,通用电气医疗生命科学公司)用于通过胺偶联固定hCD3 ϵ -FC抗原。然后,使用工程化抗CD3 hIgG1作为分析物。

[0276] 作为参考,一个流动池未接受任何抗原,并使用乙醇胺使其失活。通过随后在参考和测量流动池上注射分析物稀释液系列获得结合数据。纳入零浓度样品(仅操作缓冲液)以允许在数据评价期间进行双重参考。对于数据评价,通过应用1:1结合模型分析来分析双重参考传感图,以产生平衡解离常数(KD)。表7所述的结合常数被认为是表观KD,因为用作分析物的免疫球蛋白对于固定化抗原是二价的。另外,监测实验期间达到的最大应答。最大应答根据饱和时的应答来描述表面的结合能力。最后,将测量的最大应答归一化为使用亲本免疫球蛋白(非工程化)测量的应答。表7所呈现的结果表明,所有工程化免疫球蛋白与它们的亲本抗CD3 IgG1(CD3_WT)类似地结合hCD3 ϵ 抗原。

[0277] 表7:基于亲本CD3_WT,工程化抗CD3 IgG1对hCD3 ϵ 抗原的亲和力和最大应答。

[0278]	抗 CD3 单特异性 hIgG1	表观 KD (M)	在 125 nM hIgG1 下的最大应答
	CD3_WT	2.32E-09	392
	CD3_WT_YTE	2.34E-09	342

[0279]

CD3_1	2.06E-09	371
CD3_1_YTE	2.09E-09	371
CD3_2	2.24E-09	386
CD3_2_YTE	2.30E-09	371
CD3_3	2.04E-09	375
CD3_3_YTE	2.10E-09	371
CD3_4	3.38E-09	470
CD3_4_YTE	2.74E-09	427
CD3_5	3.76E-09	365
CD3_5_YTE	3.74E-09	322
CD3_6	2.38E-09	338
CD3_6_YTE	2.42E-09	340
CD3_7	2.27E-09	367
CD3_7_YTE	2.31E-09	367
CD3_DANAPA	3.27E-09	392

[0280] 这些结果表明,将IgA顶部CH2结构元件引入IgG1 Fc不影响其Fab对抗原的识别。

[0281] 实例5:抗CD3 NFAT信号传导测定

[0282] 使用Jurkat NFAT荧光化(JNL)细胞和THP-1细胞(ATCC,TIB202)对活化T细胞核因子(NFAT)通路进行Jurkat报告基因测定(RGA)。THP-1细胞表达 γ 受体Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII,并在37°C、5% CO₂下用100u/mL IFN γ 预处理48小时,然后共培养。在37°C、5% CO₂下,以10:1靶标与效应细胞比率使细胞与描述的多个浓度的每种样品共孵育6小时。将等体积的ONE-GloTM试剂(普洛麦格公司(Promega),E6120)添加到培养体积中。将板振荡2分钟,然后再避光孵育8分钟。在Biotek Synergy HT酶标仪上对萤光素酶活性进行定量。使用GraphPad Prism分析数据并拟合4参数逻辑曲线。NFAT活性直接说明了测试的免疫球蛋白交联Jurkat和THP-1细胞的能力。最后,这样的活性与测试的免疫球蛋白结合暴露在THP-1细胞膜上的 γ 受体的能力相关。活性越强,亲和力越高。

[0283] 图5A1、图5A2和图5A3呈现了在单独测定中使用工程化抗CD3单特异性hIgG1获得的结果(第一测定:图5A1,第二测定:图5A2,第三测定:图5A3)。总之,亲本(CD3_WT)和相应的半衰期延长变体(CD3_WT_YTE)显示出最大的NFAT活性,而所有工程化免疫球蛋白显示出显著抑制的NFAT激活。

[0284] 图5B呈现了使用工程化抗CD3x靶Ax靶B三特异性hIgG1获得的结果。总之,亲本(CD3x靶Ax靶B_WT)显示出最大的NFAT活性,而所有工程化免疫球蛋白都显示出显著抑制的NFAT激活。

[0285] 图5C呈现了使用工程化抗CD3单特异性hIgG4获得的结果。总之,亲本(IgG4_WT或

IgG4_CD3_S228P) 和相应的半衰期延长变体 (IgG4_CD3_WT_YTE或IgG4_CD3_S228P_YTE) 显示出最大的NFAT活性,而所有工程化免疫球蛋白显示出显著抑制的NFAT激活。

[0286] 这些结果共同表明,通过引入IgA顶部CH2结构元件来稳定IgG1免疫球蛋白导致与 γ 受体的相互作用显著减少。与实例4呈现的先前SPR测量(与Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII相比)一致,这种基于细胞的测定证实了这样的稳定工程化的惊人沉默效果。有趣的是,一些变体表现出的测量沉默效果至少与引入DANAPA突变集(用作基准)时观察到的沉默效果一样强。

[0287] 表8:示例性蛋白质和核苷酸序列

SEQ ID	内部参考	名称	序列
1	2110	蛋白质序列 NO 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTNTYAMNWVRQASGKGLVWVGRIRSKNNYYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSFWAYWGQGLTVTVSSASTLKPSVFLPLAPSSKSTSGGTAALGLCVKDYFPEPTVTSVNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKPKVSTKALPAIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVDVEESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2		SEQ ID NO 1 的核苷酸序列	gaagtcgacgtggtggaatcgtggcgcggaactggtgcagcctggcgaaggcctggaatgggtgggagcatagaagaagaatcaaccaacatccacgcacatgaactggtgcgcagcgctctggcgaaggcctggaatgggtgggagcatagaagaagaatcaaccaatcaccacacctactacgcgcagcgtgaaggacggtttaccatcagcgggagcagacagaagcaccctgtacctgacagatgaacagcctgaaaaccggaggacaccgcctgtactactcgtgcggcacggcaactcgtgcaacagcattgtgtctgtgtttgctactgtggggcaggggaccctcgtgacagtgaagctcagtagaccaaagggcccgagcgtgtccctggcccgacagcaagagcaccagcggcggcacagccgctgggctgctggtgaaggactacttccccagccagtgacggtctcctggaaacagcggagccctgacctcggcgtgcacacctcccccgctgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgacctgcccagcagcagcctgggcaccagacctactctgcaacgtgaaccacaagcccgacaacagagtgagagagtgagcccaagagctgcagaaagaccacacctgccccctctgcttgcctcctgaactgctggg

[0288]

[0289]

			cggaccctccgtgttctctgttccccaaagcccaagacacccctgatgatcagcggaccctccgaagtacgtgctggtggtgacgtgtccacagaggacccctgaagtgaagtcaattggtacgtgagcggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaaagcccagagagaaacagtagacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacgtgctgcaccagagactggtgtaacggcaaaagagtacaagtcaaaagtccaacaaggccctgctgccccatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccagagcccgcgagccccaggtgtacacactccccccagcgggagcagctgaccaagaaccaggtgtccctgacgtgctggtgccaagggtttctccccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacgctcattctctgtacagaacgtgacgtggacaagtcccgggtggcagcagggaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagagggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagccccggcaaa
3	2112	蛋白质序列 NO 3	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGTGNKRPWTPARFSGSLLGDKAALTLGSAQPEDEAEYFCAWYNSLWVFGGGTKLTVLGQPKAASVTLFPSSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNKNYAASSYLSLTPQEWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
4		SEQ ID NO 3 的核苷酸序列	caggctgtcgtgaccaggaacctagcctgacgtgtctcctggcgaacctgacacctgactgtagatctagcacaggccgtgacaccagcaactacccaattgggtgcagcagaagccggccaggtccttagaggactgactggtggccacacaaagagagccccctggaccctgccaagattcagggctctctgctggagataaaggcccgctgacactgctggtgcccagctgaggagtagggccagtagtacttttgcctgtgtgtacagcaacctgtgggtgttcggcgaggaccacgaactgacccgtctgggccaagcctaaggccgctcctcctggtgacctgtgtccccccagctcgcaggaaactcagggccaacaaggccacctgtgtgctctgatcagcacttctacctggcgccgtgacgtggcctggcgaagccgacagcagccccgtgacggcggcgtggagacaacacccccagcaagcagaacaacaagtacggccagcagctactgagcctgacccccggcgtggaaagagccacagaagctacagctgccaggtcaccacagggcagcaccgtggagaaaacctgtgccccccaccagtgtagc
5	3447	蛋白质序列 NO 5	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLYIREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
6		SEQ ID NO 5 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgcccagcggcttcaccttaacacctacgcatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggttcggagcagatcagaagaagtaacaacattacgccaactactacgccaagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgcccgtgtactattgctgcccagcgaacttcggcaacagctatgtgtctgtgtttcctactggggccagggcacactggttacagtgcttagcgcctctacaaggcccccctgttttccactggctcctagcagaagcttacctgtggtgaacagccgctctgggctgctgtcaaggattacttctgagcctgtgacctgtgtcttggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagcgtgctgcgaagcagcggcctgtactctctctgtagctgtgtacagtgcttagcctgggcccagacactacatctgcaactgtaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaagaagagtggaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctctcatgtctcttcaggaaactgcggcgagccctccgtgtttctgttccctcaagcctaaggacacactgtacatcacccgcgagcctggaatgacactgtgtgtgtgtgtgtgtgtcccaaggagccccgaagtgaagttaattggtacgtggaagcgtggaagtcacaacgccaagaccaaagccttagagaggaacagtacaacagcactacagagtggtgtcgtgacagtgctgcaccaggactggtgaaaggcgaagagtagaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgctgctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccagccaagagaacccccaggtttacacactgctccaagcaggagcagagctgacaaagaaacagagtgctcctgacgtgctgtaagggtcttacccttcgatatacgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccccctgtgtgctgacagcgacggctcattctctgtacagaagctgacgtggacaagagcagatggcagcagggaacgtgttcagctgtctgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtctgtctgtgagccccggcaag
7	3448	蛋白质序列 NO 7	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPRVFLFPPKPKDITLMSRTPVTCVVTGLRDEDPVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGYCVSVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
8		SEQ ID NO 7 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgcccagcggcttcaccttaacacctacgcatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggttcggagcagatcagaagaagtaacaacattacgccaactactacgccaagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgcccgtgtactattgctgcccagcgaacttcggcaacagctatgtgtctgtgtttcctactggggccagggcacactggttacagtgcttagcgcctctacaaggcccccctgttttccactggctcctagcagaagcttacctgtggtgaacagccgctctgggctgctgtcaaggattacttctgagcctgtgacctgtgtcttggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagcgtgctgcgaagcagcggcctgtactctgtctagcgtgtgtcacagtgcttagcctcctagcctgctgcaaaccaagccttagcaacaccaaggtcgaagaagagtggaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctctcatgtctctccagagctgtgctgtacccccagagtggtttctgttccctccaagcctaaggacacccctgatgacagagaacccctggaagtgtgtgtgtagcggcctgagagatgaggacccccgaagtgaagttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaaagccttagagaggaacagtagctcggtctacagcgtggtgtctgtgtagcagtgctgcaccaggactggctgaacggccaagagtagcaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgctgctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccagccaagagaacccccaggtttacacactgctccaagcaggagcagagctgaccaagaatacagtgctcctgacatgctcctgtgaagggtcttacccttcgatatacgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccccctgtgtgctggacagcgacggctcattctctgtacagaagctgacgtggacaagagcagatggcagcagggaacgtgttcagctgtctgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtctgtctgtgagccccggcaag
9	3449	蛋白质序列 NO 9	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKLTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPRVFLFPPKPKDITLYIRE

[0290]

			PEVTCVVTGLRDEPVEKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYVSVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
10		SEQ ID NO 9 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggactggttcagcctggcgagatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggttcggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttctcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctctgggtgaaacagcgctctgggtcctggtaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgtctgcaagcagcggtgctactctgtctgtagc tggtcacagtgcctagctctgctgggacccagacacacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcga caagagagtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtctctcatgtctcctcagagctgtgtctgtcacccca gtgtttctgttccctccaaagcctaaggacacactgtacatcaccccgagcctggaagtacgtgtgctgacaggactgag agatgaggaccccgaaagtgaagttaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagcctagagagg aacagtactgcggctctacagcgtgggtctgtgtagcagctgcaccaggactggtgtaacggccaagagtacaagtgc caagggtgtcaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacacatcagcaaggccaaggccaagagcaaccccaaga tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacatgctctgtgaaaggctcttaccctcc gatatcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaacatacagaacacccctcctgtgtgtagcagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacgtgggacaagagcagatggcagcaggccaagctgtttagctgtctgtgtagcag aggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctgagccccgcaag
11	3450	蛋白质序列 NO 11	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWQGGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSPNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPVSFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVGLRHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
12		SEQ ID NO 11 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggactggttcagcctggcgagatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggttcggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagacacactgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttctcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctctgggtgaaacagcgctctgggtcctggtaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgtctgcaagcagcggtcctgtactctgtctgtagc tggtcacagtgcctagctctgctgggacccagacacacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcga caagagagtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtctctcatgtctcctcagagctgtgtgtacccttccg tgtttctgttccctccaaagcaccctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacaggagaccccgaaagtgaagttaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagcctagagagga acagtactgcgctgctacagagtgggtgtctgtgtagcagctgtgcaccaggactggtgaacggccaagagatcaagtgc aagggtgtccaacaaggccctgctctctctatcgagaaaacacatcagcaaggccaaggccaagagagaaccccggt ttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtgctcctgtgaagggtcttacccttccg atatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgtgtgacagcagcgacct cattctcctgtacagcaagctgacgtgggacaagagcagatggcagcaggccaagctgtttagctgttctgtgtagcacga ggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctgtagccccgcaag
13	3451	蛋白质序列 NO 13	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWQGGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSPNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPVSFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVGLRHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
14		SEQ ID NO 13 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggactggttcagcctggcgagatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggttcggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttctcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctctgggtgaaacagcgctctgggtcctggtaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgtctgcaagcagcggtgctactctgtctgtagc tggtcacagtgcctagctctgctgggacccagacacacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcga caagagagtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtctctcatgtctcctcagagctgtgtgtacccttccg tgtttctgttccctccaaagcctaaggacacactgtacatcaccccgagcctgaagtgcacatgtgtgtgtgtgtgtgtga cacaggagaccccgaaagtgaagttaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagcctagagagga acagtactgcgctgctacagagtgggtgtgtgtgtagcagctgtgcaccaggactggtgaacggccaagagatcaagtgc aagggtgtccaacaaggccctgctctctatcgagaaaacacatcagcaaggccaaggccaagagagaaccccggt ttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtgctcctgtaagggtcttacccttccg atatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgtgtgacagcagcgacct cattctcctgtacagcaagctgacgtgggacaagagcagatggcagcaggccaagctgtttagctgttctgtgtagcacga ggccctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctgtagccccgcaag
15	3452	蛋白质序列 NO 15	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWQGGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKSPNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPVSFLFPPKPKDTLMISRT

[0291]

			PEVTCVVTGLRDEPVEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
16		SEQ ID NO 15 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgttctgcccagcggcctcacctcaacacctacgcatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcggcaactcggcaacagctatgtgtctgtgttctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgttttccactggctcctagcagaagtctactctgggtggaacagccgctctgggtcgtggtcaaggattacttctgagcctgtgaccgtgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggcctgtactctgtctagcgtgggtcacagtgtcctagcttgggcacccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaacaagagatgtggaaaccaagcgtgcgaagaagccacacctgtctctcatgtctctccagagctgtgtgttacccttcgtgtttctgttccctcaaaagcctaaggacacccctgatgatcagaacccctgaagtgtgctgtgaccggcctgagagatgagagaccccgaaagtgaattcaattgtagtggcggcgtggaagtgcacaacgcaagacaaagcctagagaggaacagtactgctgctacagagtggtgtgtgctgacagtgtgctcaccaggactggctgaacggcaagagataaaggtcaaggtgtcacaacaggcctgctctctctatcgagaaacatcagcaaggccaaaggccagcaagagaacccaggtttacacactgctcctcaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacatgctcgtgaagggtttctacccttcgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcagcagcctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggcaacgtgttcagctgttctgtatgcacgaggcctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccccggaag
17	3453	蛋白质序列 NO 17	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVTSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVTGLRDEPVEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
18		SEQ ID NO 17 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgttctgcccagcggcctcacctcaacacctacgcatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagacacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcggcaactcggcaacagctatgtgtctgtgttctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgttttccactggctcctagcagaagtctactctgggtggaacagccgctctgggtcgtcctggaaggattacttctgagcctgtgaccgtgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtggtcacagtgtcctagcttgggcacccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaacaagagatggaaaccaagcgtgcgaagaagccacacctgtctctcatgtctctccagagctgtgtgtacccttcctgtttctgttccctcaaaagcctaaggacacactgtacatcaccccgagcctgaagtgtctgtgacaggagtagagagatgagagaccccgaaagtgaattcaattgtagtggcggcgtggaagtgcacaacgcaagacaaagcctagagaggaacagtactgctgctacagagtggtgtgtgctgacagtgtgctcaccaggactggctgaacggcaagagataaaggtcaaggtgtcacaacaggccctgctctctatcgagaaacatcagcaaggccaaaggccagcaagagaacccaggtttacacactgctcctcaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacatgctcctgtgaagggtcttacccttcgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcagcagcctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggcaacgtgttcagctgttctgtatgcacgaggcctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccccggaag
19	3454	蛋白质序列 NO 19	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVTSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVDVSHDEPVEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
20		SEQ ID NO 19 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgttctgcccagcggcctcacctcaacacctacgcatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcggcaactcggcaacagctatgtgtctgtgttctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgttttccactggctcctagcagaagtctactctgggtggaacagccgctctgggtcgtggtcaaggattacttctgagcctgtgaccgtgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggcctgtactctgtctagcgtgggtcacagtgtcctagcttgggcacccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaacaagagatggaaaccaagcgtgcgaagaagccacacctgtctctcatgtctctccagagctgtgtgtacccttcgagtgttctgttccctcaaaagcctaaggacacccctgatgatcagagaacccctgaagtgtgctgtgtgtgtgtcttcacaggaccccgaaagtgaattcaattgtagtggcggcgtggaagtgcacaacgcaagacaaagcctagagaggaacagtactgctgctacagagtggtgtgtgctgacagtgtgctcaccaggactggctgaacggcaagagataaaggtcaaggtgtcacaacaggccctgctctctatcgagaaacatcagcaaggccaaaggccagcaagagaacccaggtttacacactgctcctcaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtcctgtgaagggtcttacccttcgatatcgccgtggaatgggagagcaatggcagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcagcagcctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggcaacgtgttcagctgttctgtatgcacgaggcctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctctgagccccggaag
21	3455	蛋白质序列 NO 21	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVTSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCHPVFLFPPKPKDLYITREPEVTCVVTGLRDEPVEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0292]

[0293]

			PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
28		SEQ ID NO 27 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgcgtgcggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctctgggtggaacagcgctctgggtcgtcgtgcaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggtgctactctgtcttagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaagtgca caagagagtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcagctgtgttgcggccctagc gttttctgtttctccaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacctgaagtacgtgctgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggacccccgaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaagaccaaagcctagagagga acagtacaacagcacctacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgttcaacaaggcctgctgtctctatcgagaaaacctacagcaaggccaaggccaaggaagacaaggtacaagt tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtcctctgtaagggtcttacccttcc gatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacctcctgtgtgtgacagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggccaacgtgttcagctgttctgtgtatgcacg aggccctgcacaacctacacccaaggtctctgtctgtgagccccgcaag
29	3459	蛋白质序列 NO 29	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELCCGSPVFLFPPKPKDITLYITREP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
30		SEQ ID NO 29 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgcgtgcggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctctgggtggaacagcgctctgggtcgtcgtgcaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggtgctactctctgtcttagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaagtgca caagagagtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcagctgtgttgcggccctagc gttttctgttttctccaaagcctaaggacacctctacatcacccgcgagcctggaagtgcacacgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggacccccgaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaagaccaaagcctagagagga acagtacaacagcacctacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgttcaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacctacagcaaggccaaggccaaggaagaacccagg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacctgctgtgtaagggtcttacccttcc gatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacctcctgtgtgtgacagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggccaacgtgttcagctgttctgtgtatgcacg aggccctgcacaacctacacccaaggtctctgtctgtgagccccgcaag
31	3460	蛋白质序列 NO 31	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGSPVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCSYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
32		SEQ ID NO 31 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgcgtgcggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctctgggtggaacagcgctctgggtcgtcgtgcaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggtgctactctgtcttagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaagtgca caagagagtggaaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcagctgctgcgggacccctcc gtgtttctgttccctccaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacctgaagtacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggacccccgaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaagaccaaagcctagagagga acagtattgcagctgcacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgttcaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacctacagcaaggccaaggccaaggaagaacccagg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacctgctcgtgtaagggtcttacccttcc gatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacctcctgtgtgtgacagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggccaacgtgttcagctgttctgtgtatgcacg aggccctgcacaacctacacccaaggtctctgtctgtgagccccgcaag
33	3461	蛋白质序列 NO 33	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSVGHVTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGSPVFLFPPKPKDITLYITREP

[0294]

			EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCSYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
34		SEQ ID NO 33 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggagactggttcagcctggcgagatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcgggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgcgtgcggcacggcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgttttccactggct cctagcagcaagtctacctgtggtggaacagcgctctgggctgctggtaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcggtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggtgctactctgtctagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacccaaggtcga caagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcaactcctggcggacccctcc gtgtttctgttccctccaaagcctaaggacacactgtacatcaccgagcgtggaagtacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtcc cacgaggaccccgaaagtgaagttaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt acagtattgcagctgtacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgtgtcaacaaggcctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggccaaggccaaggccaagg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtgctctgtgaagggtcttacccttcc gatatgcggtggaatgggagagcaatggcagcctgagaacaactacaagacaacccctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggccaagctgttccagctgttctgtgtgtgtgtgt aggcctgtgcaaacactacacccagaagtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt aggcctgtgcaaacactacacccagaagtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
35	3498	蛋白质序列 NO 35	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSCDKTHTCPPCPAPELLCGPSVFLFPPKPDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
36		SEQ ID NO 35 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggagactggttcagcctggcgagatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcgggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgcgtgcggcacggcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgttttccactggct cctagcagcaagtctacctgtggtggaacagcgctctgggctgctggtaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcggtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggtgctactctgtctgtagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacccaaggtcga caagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacgttctccatgtctctcagcagctgtctgtcggccctagc gttttctgttctccaaagcctaaggacacccctgatgacagcaaacctcgaagcctgctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggaccccgaaagtgaagttaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt acagtacaacagcactacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgttcaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggccaaggccaaggccaagg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtgctctgtgaagggtcttacccttcc gatatgcggtggaatgggagagcaatggcagcctgagaacaactacaagacaacccctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggccaagctgttccagctgttctgtgtgtgtgtgt aggcctgtgcaaacactacacccagaagtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
37	3499	蛋白质序列 NO 37	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSCDKTHTCPPCPAPELLCGPSVFLFPPKPDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPDSIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
38		SEQ ID NO 37 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggagactggttcagcctggcgagatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcgggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgcgtgcggcacggcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaaggccctccgttttccactggct cctagcagcaagtctacctgtggtggaacagcgctctgggctgctggtaaggattacttctgagcctgtgacgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcggtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggtgctactctgtctgtagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacccaaggtcga caagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacgttctccatgtctctcagcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgt gttttctgttctccaaagcctaaggacacccctgatgacagcaaacctcgaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggaccccgaaagtgaagttaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt acagtacaacagcactacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgttcaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggccaaggccaaggccaagg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacgtgctctgtgaagggtcttacccttcc gatatgcggtggaatgggagagcaatggcagcctgagaacaactacaagacaacccctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ctcattctctgtacagcaagctgacgtggacaagagcagatggcagcaggccaagctgttccagctgttctgtgtgtgtgtgt aggcctgtgcaaacactacacccagaagtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
39	3500	蛋白质序列 NO 39	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVKPEKSCDKTHTCPPCPAPELLCGPSVFLFPPKPDITLYITREP

[0295]

			EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
40		SEQ ID NO 39 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcgggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctgtggtggaacagcgctctgggctgctggtaaggattactttctgagcctgtgaccgtgtcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcggtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgccgtgtactctgtctagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacacctatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcga caagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcagctgtgctgagccctagc gttttctgtttctccaaagcctaaggacacctctacatcacccgcgagcctgaagtgcacgtgtgtgtgtgtgtgtgtcc cacgaggacccccgaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcggtggaagtgcacaacgcaagaccaaagcctagagagga acagtacaacagcacctacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgttccaacaaaggcctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggaacccccaggg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacctgctctgtaagggtcttacccttcc gatatgcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctctgtgtgtgacagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacctgggacaagagcagatggcagcaggccaacgtgttcagctgttctgtgtatgcacg aggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctgtgagccccgcaag
41	3501	蛋白质序列 NO 41	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
42		SEQ ID NO 41 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcgggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctgtggtggaacagcgctctgggctgctggtaaggattactttctgagcctgtgacctgttcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcggtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgccgtgtactctctgtctagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcga caagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgt gttttctgttttctccaaagcctaaggacacctctacatcacccgcgagcctggaagtgcacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggacccccgaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcggtggaagtgcacaacgcaagaccaaagcctagagagga acagtacaacagcacctacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgtccaacaaaggcctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggaacccccaggg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacctgctctgtgaagggtcttacccttcc gatatgcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctctgtgtgtgacagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacctgggacaagagcagatggcagcaggccaacgtgttcagctgttctgtgtatgcacg aggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctgtgagccccgcaag
43	3502	蛋白质序列 NO 43	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
44		SEQ ID NO 43 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcgaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgccgcagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcgctctggcaaggcctggaatgggtcgggacggatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgtttttccactggct cctagcagcaagtctacctgtggtggaacagcgctctgggctgctggtaaggattactttctgagcctgtgacctgttcc tggaaatagcggagcactgacaagcggcggtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgccgtgtactctgtctagcg tggtcacagtgcctagctctagcctgggacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcga caagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctctcagcagctgtctgaggacacctcc gtgttttctgttcccaagcctaaggacacctgatgacagcaaacctgaagtgcactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cacgaggacccccgaagtgaagttaattgtgtacgtggacggcggtggaagtgcacaacgcaagaccaaagcctagagagga acagtataacagctgtacagagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt caaggtgtccaacaaaggcctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggaacccccaggg tttacacactgctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcaggtgtccctgacctgctctgtgaagggtcttacccttcc gatatgcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctctgtgtgtgacagcgacgg ctcattctctgtacagcaagctgacctgggacaagagcagatggcagcaggccaacgtgttcagctgttctgtgtatgcacg aggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgtctgtgagccccgcaag
45	3503	蛋白质序列 NO 45	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMISRT

[0296]

			PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
46		SEQ ID NO 45 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtcttggccgacggcctcacctcaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcggcaactcggcaacagctatgtgtctgttttgcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgttttccactggctcctagcagaagtctacactgtggtggaacagcgcctctgggctgctgggcaaggattacttctgagcctgtgacgtgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggcctgtactctgtctagcgtgtgtcacagtgcctagtctagcctgggcaccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaacaagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacactgtctccatgtctctcagcaactgtcggcggacccctccgtgtttctgttccctccaaagcctaaggacacccctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtcgtgggtggatgtgtctcacgaggaccccgaaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcaagacaaagcctagagaggaacagtattgcagcacctacagagtgtgtcgtgctgacagtgtgctgaccaggactggctgaacggcaagaggtacaagtgaaggtgtcaacaagcgcctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggaaccccaagtttacacactgcctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcagggtgtccctgacgtcctctgtaagggtcttacccttccgatatgcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgtgagacagcagcgtctattctctgtacagcaagctgacctgggacaagagcagatggcagcaggccaactgtttcagctgttctgtatgcacaggcctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctgagccccgcaag
47	3504	蛋白质序列 NO 47	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLYIREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
48		SEQ ID NO 47 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtcttggccgacggcctcacctcaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcggcaactcggcaacagctatgtgtctgttttgcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgttttccactggctcctagcagaagtctacactgtggtggaacagcgcctctgggctgctgggcaaggattacttctgagcctgtgacgtgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggcctgtactctctgtctagcgtgtgtcacagtgcctagtctagcctgggcaccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaacaagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtccctatgtctcctccagaactgtcggcggaccctccgtgttttcttccctccaaagcctaaggacacactgtacatcaccccgagcctgaagtgaactgtgtgtgtggtggaatgtcccacgaggaccccgaaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagcctagagaggaacagtataacagctgctacagagtgtgtccgtgctgacagtgtgctgaccaggactggctgaacggccaagagtagacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggaacacccagggtttacacactgcctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcagggtgtccctgactgctcgtgaagggtcttacccttccgatatgcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgtgagacagcagcgtctattctctgtacagcaagctgacctgggacaagagcagatggcagcaggccaactgttccagctgttctgtatgcacaggcctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctgagccccgcaag
49	3505	蛋白质序列 NO 49	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLYIREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYCSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK
50		SEQ ID NO 49 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtcttggccgacggcctcacctcaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagagcacctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcggcaactcggcaacagctatgtgtctgttttgcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcgcctctacaaaggccctccgttttccactggctcctagcagaagtctacactgtggtggaacagcgcctctgggctgctgggcaaggattacttctgagcctgtgacgtgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcggcctgtactctgtctagcgtgtgtcacagtgcctagtctgctgctgggcaccagacactacatctgcaacgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtcgaacaagagagtggaaacccaagagctgcgacaagaccacacctgtctccatgtctcctcagcaactgtcggcggaccctccgtgtttctgttccctccaaagcctaaggacacactgtacatcaccccgagcctgaagtgaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtcccacgaggaccccgaaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacaaagcctagagaggaacagtattgcagcacctacagagtgtgtccgtgctgacagtgtgctgaccaggactggctgaacggccaagagtagacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgctgtctctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaaggaacacccagggtttacacactgcctccaaagcaggagcagctgaccaagaatcagggtgtccctgacgtcctctgtaagggtcttacccttccgatatgcgctggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctcctgtgtgagacagcagcgtctattctctgtacagcaagctgacctgggacaagagcagatggcagcaggccaactgtttcagctgttctgtatgcacaggcctgcacaaccactacaccagaagtctctgtctgagccccgcaag
51	3509	蛋白质序列 NO 51	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHNKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKDITLMISRT

[0297]

[illegible]

[illegible]

[0299]

[0300]

[0301]

			tcagggtgggtggtagtcaggcagttgttacacaggaaccgagctgacagtagtcgggtgggtacagttacctgacctg tcgtagtagtcagggtgagttaccaccagcaattatgccaattgggttcagcagaaccgggtcaggcaccgctggtctg attgggtgtacaataaacgtgcaccgtggacaccggcacgttttagtggtagtctgctgggtgataaagcagcactgaac tgagtgggtcacagccggaagaagaaccgaatattttgtgccctgtgtatagcaatctggtggttttgggtggccacca aactgacagttctgggtgggtggtagcgataaaaccatacatgtccgctgtccggcaccggaactgtgtggtgggtccg agtgttttctgttccggcgaaccgaaagataacctgatgattagctgacccgggaagtacctgctgtgtgtgtagtga gccaatgaagaccgggaagtgaatttaattggtatgtgtagtggcgtgggaagtgcataatgccaaaccaaaccgcggaag aacagtataatagcacctatcgtgttgagcgttctgaccgttctgcatcaggattggctgaatggcgaagaataataatgc aaagtgcagcaataaagccctccggcaccgattgaaaaaacattagcaaaagcaaaaggccagcgtgaaccgaggt ttgtacactgcccgagctgtgaagaatgacaaaaatcagggttagcctgagctgcgctggaaggtttttatccgagc gatattgccgtgggaatgggaagaatggccagccggaaaaataataaaacacaccgcccgtgctggatgtagtgg agctttttctggtgagcaaacctgaccgtggataaaagcgttggcagcagggtatgtgttagctgtagcgttatgcatga agccctgcataatcattataccgaaaaagcctgagcctgagtcgggtgaaa
75	3520	蛋白质序列 NO 75(Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
76		SEQ ID NO 75 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataagacacacacatgtctccatgtcctgctccagagctgctcggcgacacctctgttttctgtttccacctaagccaaag gacacctgatgatcagcagaaccctgaagtacgtgctgggtggatgtgtctcagaggaccgccgaagtgaattca attggtacgtggacgctggaagtgcacaacccaagacccaagcctagagaggaaacagtaacacagcactacagagt gtgtccgtgctgacgtgctgacccaggtggtgctgaacggcaaaagtagtaagtcaagggtgtccaacaaggccctgctg ctcctatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccagccaagagaacccaggtttacacctgctcctcatccgggaag agatgaccaagaatcaggtgtccctgtggtgctgtaagggtcttacccttcgatatccggtggaatggagagcaaa tggccagcctgagaacaactacaagaccacacctgtgctggacagcagcgtcttctctgtacagcaagctgaca gtggacaagagcagatggcagcagggtcaacgtgttcagctgttctgtgatgcagagccctgcacaacactacacccag aagtctctgtctgtgaccccgcaaa
77		蛋白质序列 NO 77(Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
78		SEQ ID NO 77 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataagacacacacatgtctccatgtcctgctccagagctgctcggcgacacctctgttttctgtttccacctaagccaaag gacacctgatgatcagcagaaccctgaagtacgtgctgggtggatgtgtctcagaggaccgccgaagtgaattca attggtacgtggacgctggaagtgcacaacccaagacccaagcctagagaggaaacagtaacacagcactacagagt gtgtccgtgctgacgtgctgacccaggtggtgctgaacggcaaaagtagtaagtcaagggtgtccaacaaggccctgctg ctcctatcgagaaaacatcctaaggccaaggccagcctcggaaccacaggtttacacctgctcctcatccgggaag agatgaccaagaatcaggtgtccctgtggtgctgtaagggtcttacccttcgatatccggtggaatggagagcaaa tggccagcctgagaacaactacaagaccacacctgtgctggacagcagcgtcttctctgtacagcaagctgacc gtggacaagagcagatggcagcagggtcaacgtgttcagctgttctgtgatgcagagccctgcacaacactacacccag aagtctctgtctgtgaccccgcaaa
79	3522	蛋白质序列 NO 79(Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELCCHPRVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVTGLRDEDEPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80		SEQ ID NO 79 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataaaacacatacatgtccgcgtgtccggcaccggaactgtgtgtatccgcgtgttttctgtttcccggaaccgaaa gataacctgatgattatgtctaccgggaagttaactgtgttttacaggctcgtgtgatgaagaccgggaagtgaatttaa ttggtatgtgtagtggtggaagtgcataatgcaaaaccaaaccgcggaagaacagattgtgtgctatagcgtgtt agcgttctgaccgttctgcatcaggattgctgaatggcaaaatataaatgcaaaagtgaataaagccctgcggcacc cgattgaaaaaacattagcaaaagccagccgctgaaccgaggtttatacactgcccgtgtcgtgtaagaaa tgacaaaaatcaggttagcctgtggtgctggaagggtttttatcgagcagatattgccgtggaatgggaagaatggc cagccggaataattataaaaccacaccggtgctggtatgtagttagtcttttctgtatagcaaacgtacagctgga taaaagccgttggcagcagggtaatgttttagctgtagcgttatgcatgaagccctgcataatcattataccagaaaagcc tgagcctgagtcgggtgaaa
81	3523	蛋白质序列 NO 81(Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELCCHPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVGLRDEDEPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYCGCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
82		SEQ ID NO 81 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataaaacacatacatgtccgcgtgtccggcaccggaactgtgtgtatccgagcgtttttctgtttcccggaaccgaa agataacctgatgattatgtctaccgggaagttaactgtgtttgtgtgctgctcatgaagaccgggaagtgaatttaa ttggtatgtgtagtggtggaagtgcataatgcaaaaccaaaccgcggaagaacagattgtgtgctatcgtgtttga gcgtttgaccgttctgcatcaggattgctgaatggcaaaatataaatgcaaaagtgaataaagccctgcggcacc gattgaaaaaacattagcaaaagccagccgctgaaccgaggtttatacactgcccgtgtcgtgtaagaaat gacaaaaatcaggttagcctgtggtgctggaagggtttatccgagcagatattgccgtggaatgggaagaatggc cagccggaataattataaaaccacaccggtgctggtatgtagttagtcttttctgtatagcaaacgtacagctgga taaaagccgttggcagcagggtaatgttttagctgtagcgttatgcatgaagccctgcataatcattataccagaaaagcc tgagcctgagtcgggtgaaa
83	3525	蛋白质序列 NO 83(Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELCCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
84		SEQ ID NO 83 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataaaacacatacatgtccgcgtgtccggcaccggaactgtgtgtggtccgaggtttttctgtttcccggaaccgaaa gataacctgatgattatgtctaccgggaagttaactgtgtttgtgtgctgcatgaagaccgggaagtgaatttaa ttggtatgtgtagtggtggaagtgcataatgcaaaaccaaaccgcggaagaacagataatgacacattcgtgtgtg

[0302]

			agcgttctgaccgttctgcatcaggattggctgaatggcaagaataataatgcaaaagtgaagcaataaagccctgcccgcac cgattgaaaaaacattagcaaaagcaaaagccagccgctgaaccgaggtttatacactgcccgcgtgctgtaagaaa tgaccaaaaatcagggttagctgtggtgctggtgaaggtttttatccgagcgatattgccgtggaatgggaaagataatggc cagccggaaaaataattataaaaccacccgcccgtgctgtagatgtagtgatgctttttctgtatagcaaacctgacgtgga taaaagccgttggtgagcagggttaattgtttagctgtagcgttatgcatgaagccctgataatcattatcccaaaaaagcc tgagcctgagtcgggtaaa
85	3526	蛋白质序列 NO 85 (Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYQCYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
86		SEQ ID NO 85 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataaaacacatacatgtccgcgtgtccggcaccggaactgctggtggtccgagtggttttctgtttccggaaccgaa agataccctgatgattagctgacccgggaagtacacgtgtgttgatgtagccatgaagaccgggaagtgaattta attggtatgtggtggtggaagtgcataatgccaaaacaaaccgcgcaagaacagtagttagctctatgctgtgtg gagcgttctgaccgttctgcatcaggattggctgaatggcaagaataataatgcaaaagtgaagcaataaagccctgcccgc accgattgaaaaaacattagcaaaagcaaaagccgacccgctgaaccgaggtttatacactgcccgcgtgctgtaaga aatgacaaaaaatcagggttagcctgtggtgctggtgaaaggtttttatccgagcgatattgccgtggaatgggaaagtta ggccagccggaataattataaaaccacccgcccgtgctgtagtagtgtagctttttctgtatagcaaacctgacccgt ggataaaagccgttggtgagcagggttaattgtttagctgtagcgttatgcatgaagccctgataatcattatccagaaa agcctgagcctgagtcgggtaaa
87	3527	蛋白质序列 NO 87 (Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELLCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
88		SEQ ID NO 87 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataaaacacatacatgtccgcgtgtccggcaccggaactgctggtggtccgagtggttttctgtttccggaaccgaa agataccctgatgattagctgacccgggaagtacacgtgtgttgatgtagccatgaagaccgggaagtgaattta attggtatgtggtggtggaagtgcataatgccaaaacaaaccgcgcaagaacagtagataatgacacatctgtgtgt gagcgttctgaccgttctgcatcaggattggctgaatggcaagaataataatgcaaaagtgaagcaataaagccctgcccgc accgattgaaaaaacattagcaaaagcaaaagccgacccgctgaaccgaggtttatacactgcccgcgtgctgtaaga aatgacaaaaaatcagggttagcctgtggtgctggtgaaaggtttttatccgagcgatattgccgtggaatgggaaagtta ggccagccggaataattataaaaccacccgcccgtgctgtagtagtgtagctttttctgtatagcaaacctgacccgt ggataaaagccgttggtgagcagggttaattgtttagctgtagcgttatgcatgaagccctgataatcattatccagaaa agcctgagcctgagtcgggtaaa
89	3528	蛋白质序列 NO 89 (Fc 区)	DKTHTCPPCPAPELLCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP CREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
90		SEQ ID NO 89 的核苷酸 序列 (Fc 区)	gataaaacacatacatgtccgcgtgtccggcaccggaactgctggtggtccgagtggttttctgtttccggaaccgaa agataccctgatgattagctgacccgggaagtacacgtgtgttgatgtagccatgaagaccgggaagtgaattta attggtatgtggtggtggaagtgcataatgccaaaacaaaccgcgcaagaacagtagataatgacacatctgtgtgt gagcgttctgaccgttctgcatcaggattggctgaatggcaagaataataatgcaaaagtgaagcaataaagccctgcccgc accgattgaaaaaacattagcaaaagcaaaagccgacccgctgaaccgaggtttatacactgcccgcgtgctgtaaga aatgacaaaaaatcagggttagcctgtggtgctggtgaaaggtttttatccgagcgatattgccgtggaatgggaaagtta ggccagccggaataattataaaaccacccgcccgtgctgtagtagtgtagctttttctgtatagcaaacctgacccgt ggataaaagccgttggtgagcagggttaattgtttagctgtagcgttatgcatgaagccctgataatcattatccagaaa agcctgagcctgagtcgggtaaa
91	3529	蛋白质序列 NO 91 (Fc 区)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY LSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
92		SEQ ID NO 91 的核苷酸 序列 (Fc 区)	agaacagtgcccgctccgagcgtgttcattcttccaaagcagcagcagtgaaaagcggcacagcctctgtctgtgccc tctgtaacaacttaccacagagaagcgaaggtgagtggaagtggaacaatgccctccagtcggcaatgccaagaga gcgtgaccgagcaggagcagcaagtagcacatacagcctgagcagcacactgacccctgagcaagccgactacgagaa gcacaaagtgtacgcctgcgaagtgcacacacagggcctgtacacccctgacaaagagcttcaacagaggcgagtc DKTHTCPPCPAPELCCPRVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVTGLRDEDEPEVKFNWYVDGVEVHN
93	3548	蛋白质序列 NO 93	AKTKPREEQYQCYSVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
94		SEQ ID NO 93 的核苷酸 序列	gataagaccacacactgtctccatgtcctgctccagagctgtgctgctacccagagtggtttctgttccctcaaacctaag gacacccctgatgacagaaacccctgaagtacgtgtgctgacccgctgagagatgaggaccccggaagtgaattc aattggtacgtgagcggcgtggaagtgcacaacccaagacaaagcctagagaggaaacagtagctgctgctacacgt ggtgtctgtgctgacagtgctgacacagcaggtgctgaacggcaagagtagcaagtgcaaggtgccaacagccctgcc tgctcctatcgaaaaaacatcagcaagggccaagggccaagagaacccaggtttacacccctgctccaagccggga agagatgacaaagaatcagggtgtccctgacctgctgctgaaggcttacccttcgatatcgccgtggaatgggagagc aatggccagcctgagaacaactacaagaccacacccctctgctgtagacgagcagcgtcattctctgtacagcaagctga ccgtggacaagagcagatggcagcagggtcaacgtgttcagctgttctgtgtagcacgagggcctgcacaacactacacc agaagtctctgtctgagccccgcaaa
95	3551	蛋白质序列 NO 95	DKTHTCPPCPAPELCCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
96		SEQ ID NO 95 的核苷酸 序列	gataagaccacacactgtctccatgtcctgctccagagctgtgttgccgcccctcgttttctgtttccacctaagcctaag acacccctgatgacagaaacccctgaagtacacgtgctggtggtggtggtgctcagaggaccccggaagtgaattcaa ttggtacgtggagcggcgtggaagtgcacaaagccaagccaagcctagagaggaaacagtagcaacgacacctaagagtg gtcgtgctgacccgtgctgacacaggttggtgaaaggcaagagtagcaaggtgccaacagccctgctgctg

[0303]

			tcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagccaagagaacccaggttacacccctgctccaagccgggaag agatgaccaagaatcagggtgctcctgacctgctggtcaagggtcttaccctccgatatccgctgggaatggagagcaa tgccagcctgagaacaactacaagaccacacctctgctgagcagcagcgtcattctctctgacagcaagctgaca gtggacaagagcagatggcagcaggcaacgtgttcagctgttctgtgatgcagcagccctgcacaaacctacacccag aagtctctgtctgagccccggcaaa
97	3553	蛋白质序列 NO 97	DKHTCPCPAPELLCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
98		SEQ ID NO 97 的核苷酸 序列	gataagaccacacctgtctccatgtctctgctcagaactgtgtgcccctccgtttctgtttccacctaagcctaagg acacccctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtgtggtggtggtgtgtctcagcagggaccccggaagtgaattcaa ttggtacgtggagcggcgtggaagtgcacaacccaagccaagcctagagagggaacagtacaacagcacctacagagtgg tgtccgtgctgacctgtctgaccaggattggctgaacggcaagagatcaagtgcaagggttccaacaaggccctgctgc tcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagccaagagaacccaggtttacacccctgctccaagccgggaag agatgaccaagaatcagggtgctcctgacctgctggtcaagggtcttaccctccgatatccgctgggaatggagagcaa tgccagcctgagaacaactacaagaccacacctctgtctgagcagcagcgtcattctctctgtacagcaagctgaca gtggacaagagcagatggcagcaggcaacgtttcagctgttctgtgatgcagcagccctgcacaaacctacacccag aagtctctgtctgagccccggcaaa
99	3554	蛋白质序列 NO 99	DKHTCPCPAPELLCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLKTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
100		SEQ ID NO 99 的核苷酸 序列	gataagaccacacctgtctccatgtctctgctcagaactgtgtgcccctccagcctgtttctgtttccacctaagcctaag gacacccctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtgtggtggtggtgtgtctcagcagggaccccggaagtgaattcaa attggtacgtggagcggcgtggaagtgcacaacccaagccaagcctagagagggaacagtacaacagcacctacagagtgg tgtccgtgctgacctgtctgaccaggattggctgaacggcaagagatcaagtgcaagggttccaacaaggccctgctgc ctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagccaagagaacccaggtttacacccctgctccaagccgggaag agatgaccaagaatcagggtgtcctgacctgctggtcaagggtcttaccctccgatatccgctgggaatggagagca atggccagcctgagaacaactacaagaccacacctctgtctgagcagcagcgtcattctctctgtacagcaagctgac agtggacaagagcagatggcagcaggccaacgtttcagctgttctgtgatgcagcagccctgcacaaacctacaccca gaagtctctgtctgagccccggcaaa
101	3557	蛋白质序列 NO 101	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTYTCNVNTHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSLRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
102		SEQ ID NO 101 的核苷酸 序列	gaagtgcaactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgcccagcggcctcac cttcaacacctagccatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggtcggagcagatcagaagaagta caacaattacccactactacgcccagcgtgaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagcgaacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgcccagcgaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcaggggcacactggttacagtgcttagcgcctctacaaggggccctcgttttctctggtc cctgttccagaagcaccagcgaatctacagccgctctgggtcctggtcaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgacacatttccagccgtgctgcaagcagcggcctgtactctctgtctagcg tggtcacagtgcttagcagcagcctgggccaagaacctacacgtgaacggccaagcctagcaataccaagggtg acaagcgcgtggaatctaagtagccctcctgtcttagcctgctcctgaatttctgcccggaccacagcgtttctctgtt tctccaaagcctaaaggacacctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtggtggtggtgtgtctcaaggagac cccagggtgagttcaattggtagcagcggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacattcaa cagcacctacagatgggtgctgctgacagtgctgaccaggactgctgaacggcaagagatacaagtgcaaggtgc caacaaggcctccaagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagcctagggaacctcagggtttacaccc tgctccaagccaagaggaatgaccaagaaccagggtgtcctgacctgctcgtgaagggtcttacccttccgatatgc cgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcgtgctgagcagcagcagcagctttt tctgtattctcggtgacctggacaagagcagatggcaaggggcaacgtgttcaagctgctgtgtgatgcagcagggccctg cacaacctacacccagaagtctgtctgtgacctg
103	3558	蛋白质序列 NO 103	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTYTCNVNTHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSLRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
104		SEQ ID NO 103 的核苷酸 序列	gaagtgcaactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcggatctctgaaactgtctgtgcccagcggcctcac cttcaacacctagccatgaactgggtccgacagccctctggcaaggcctggaatgggtcggagcagatcagaagaagta caacaattacccactactacgcccagcgtgaaggacagattcaccatcagcgggacgacagcaagcgaacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgcccagcggcaactcggcaacagcctatgt gtctgtgtttcctactggggcaggggcacactggttacagtgcttagcgcctctacaaggggccctcgttttctctggtc cctgttccagaagcaccagcgaatctacagccgctctgggtcctggtcaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttccagccgtgctgcaagcagcggcctgtactctgtctagcg tggtcacagtgcttagcagcagcctggggccaagaacctacacgtgaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtg acaagcgcgtggaatctaagtagccctcctgtctcctgctgctcctgaatttctgcccggaccacagcgtttctctgtt tcttccaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtgctgtggtggtgtgtctcaaggagac

[0304]

			cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagccaagcctagagaggaaacagttcaa cagcaccctacagagtggttcctgctgacagtgctgaccaggactgctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctccaagcagcatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctagggaaacatcaggttttaaccc tgctccaagccaaggagaaatgaccaagaacagggtgtcctgacctgctctgtagagggtcttacccttcgatatcgc cgtggaaatggagagcaatggcagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcagcgagctttt tctgtattctcgtgacgtggacaagagcagatggcaagaggccaagtggttcagctgctctgtgatgcacgaggccctg cacaaccactacaccagaagtctctgtctgagcctg
105	3559	蛋白质序列 NO 105	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFCCHPRVFLFPPKPKDLMISRTPVET CVVTLGRDEDEPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFCGYSVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL
106		SEQ ID NO 105 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcctggcggaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttctgcccgaggcttcac cttaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattaccacactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccaggagataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttctactggtggcggcggcagcactgtttacagtgtctagcctctacaaggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgctgtactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgtggaatctaagtagggcctcctgtcttagctgctgctgagttctgtctgaccccaagagtggtttacct ccctccaagcctaaggacacctgatcagcagaacccctgaagtacgtgtgctgacggcctgagagatgaaga tcccagggtgcagttcaattgtgacgtggacggcgtgaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaaacagttctg cggctgctacagcgtggtgtctgtgacagtgctgacaggactggtgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtcc aacaaggcctgccaagcagcatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccagcctagggaaacatcaggtttacct gctccaagccaagagggaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttaccttcgatctgccc gtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgacagcagcgagcgttttt ctgtattctcggctgacgtggacaagagcagatggcaagaggccaacgtgttcagctgctgtgatgcacgaggccctgc acaaccactacaccagaagtctctgtctgagcctg
107	3560	蛋白质序列 NO 107	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFCCHPSVFLFPPKPKDLMISRTPVET CVVGLRQDEPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFCGYSVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL
108		SEQ ID NO 107 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcctggcggaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttctgcccgaggcttcac cttaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattaccacactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccaggagataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttctactggtggcggcggcagcactggttacagtgtctagcctctacaaggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgctgtactctctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgtggaatctaagtagggcctcctgtctagctgctgctgagttctgttgcaccttcggtgttctgttc cctccaagcctaagacacctgatgatcagagaacccctgaagtacgtgtgtgtggtcgttggtccttagacaaggac cccagggtgcagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaaacagttctg ggctgctacagagtggtgtctgtgacagtgctgacaggactggtgaacggcaagagtagaagtgcaagggtgtcc aacaaggcctgccaagcagcatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccagcctagggaacctcaggtttacacct gctccaagccaagggaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttaccttcctgatctgcc gtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgacagcagcgagcgttttt ctgtattctcggctgacctggacaagagcagatggcaagaggccaacgtgttcagctgctgtgatgcacgaggccctgc acaaccactacaccagaagtctctgtctgagcctg
109	3561	蛋白质序列 NO 109	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFCCHPSVFLFPPKPKDLMISRTPVET CVVVDVSQDEPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFCSCYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL
110		SEQ ID NO 109 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcctggcggaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttctgcccgaggcttcac cttaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattaccacactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcacctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccaggagataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttctactggtggcggcggcagcactggttacagtgtctagcctctacaaggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgccgtgtactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgtggaatctaagtagggcctcctgtctagctgctgagttttgtgaggccctagcgtgtctctgttt cctccaagcctaaggacacctgatcagcagaacccctgaagtacgtgctggtgtggtgatgtgtctcaaggagacc

[0305]

			ccgaggtgcagttgaattggtacgtggacggcgtgggaagtgcacaaacccaagccaagcctagagaggaaacagcttctgctcctgtacagagtggttcgtgctgacagtgctgaccagggactggctgaacggcaaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctccaagcagcatcgagaacacatcagcaaggccaaggccagcctaggggaacctcaggtttacacccctgctccaagccaagaggaaatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgctctggaagggtcttacccttccgatatccgtgtgaaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctctgtgctggacagcgagcagcagctttttctgtattctcggctgacctggacaagagcagatggcaagggaacgtgttcagctgctgtgatgcagagggccctgcacaacactacaccagaagtctctgtctgagcctg
111	3562	蛋白质序列 NO 111	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFCGSPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSL
112		SEQ ID NO 111 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaattcgtggcaggagactggttcagcctggcgatctctgaaactgttctgcccagcggttcaccttaacacctacgcatgaactgggtccgacagggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccaactactacgccaagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgtgtctgtgtttcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaggccctccgtttttctctgctcctgttccagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgtgtgtacagtgcttagcagcagcctgggcaccaagacctaaccctgtaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtggacaagcgctggaaatcgaatcagggcctcctgtcttagctgctgctgagttttgttggcgaactcgtgtctgtttcctccaaagcctaaggacacctgatcagcagaacccctgaagtgaactgctgtgtgtgtgtgtgtctcaaggaggaccggaggtgcagttcaattgtagtggacggcgtgggaagtgcacaacccaagaccaagcctagagaggaaacagttcaacagcactacagagtggtgtccgtgtgacagtgctgacaggagctggctgaacggcaagagtagaagtgcagggtgtccaaagggcctgccaagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagcctaggggaacctgaggtttacacctgctccaagccaagggaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttacccttccgatatccgtgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctctgtgctgacagcagcgagcagctttttctgtattctcggctgacgtggacaagagcagatggcaaggggcaacgtgttcagctgctgtgatgcagagggccctgcacaacactacaccagaagtctctgtctgagcctg
113	3563	蛋白质序列 NO 113	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGSPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFCSCYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSL
114		SEQ ID NO 113 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaattcgtggcaggagactggttcagcctggcgatctctgaaactgttctgcccagcggttcaccttaacacctacgcatgaactgggtccgacagggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccaactactacgccaagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgtgtctgtgtttcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaggccctccgtttttctctgctcctgttccagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgtgtgtacagtgcttagcagcagcctgggcaccaagacctaaccctgaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtggacaagcgctggaaatcgaatcagggcctcctgtcttagctgctgctgaatttctcggcgaccacagcgtgttctgttctccaaagcctaaggacacctgatcagcagaacccctgaagtacctgctgtgtgtgtgtgtgtctcaaggaggaccccggaggtgcagttcaattgtagtggacggcgtgggaagtgcacaacccaagaccaagcctagagaggaaacagttgtctctgtctacagagtggtgtcgtgctgacagtgctgaccagggactgctgaacggcaagagtagaagtgcagggtgtccaacaaggcctgccaagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagcctaggggaacctcaggtttacacctgctccaagccaagggaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttacccttccgatatccgtgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaaactacaagacaacccctctgtgctgacagcagcgagcagctttttctgtattctcggctgacctggacaagagcagatggcaaggggcaacgtgttcagctgctgtgatgcagagggccctgcacaacactacaccagaagtctctgtctgagcctg
115	3564	蛋白质序列 NO 115	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVTSVNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGSPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSL
116		SEQ ID NO 115 的核苷酸序列	gaagtgcacactggtgaattcgtggcaggagactggttcagcctggcgatctctgaaactgttctgcccagcggttcaccttaacacctacgcatgaactgggtccgacagggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagtaacaattacgccaactactacgccaagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgtacctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagcctatgtgtctgtgtttcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcctctacaaggccctccgtttttctctgctcctgttccagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtccggaaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgtgtgtacagtgcttagcagcagcctgggcaccaagacctaaccctgaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtggacaagcgctggaaatcgaatcagggcctcctgtcttagctgctgtaatttctgagcggcctagcgtgttctgttctccaaagcctaaggacacctgatcagcagaacccctgaagtacgtgctgtgtgtgtgtgtgtctcaaggaggac

[0306]

			cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagccaagcctagagaggaaacagttcaa cagcaccctacagagtggtgtccgtgctgacaggtgctgacagggactgctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctccaagcagcctcagagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctagggaaacatcaggttttaaccc tgctccaagccaagaggaaatgacaaagacaggtgtccctgacctgctctgtaggggtcttacccttcgatatcgc cgtggaaatggagagcaatggcagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcgacggcagctttt tctgtattctcggctgaccgtggacaagagcagatggcaagaggccaagctgttcagctgctctgtgatgcacgaggccctg cacaaccctacaccgaagtctctgtctgagcctg
117	3565	蛋白质序列 NO 117	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPFECGGPSVFLFPKPKDLMISRTPPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL
118		SEQ ID NO 117 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcggcgaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgttctgcccagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagggcctctggcaaggcctggaatgggtcggaagcagatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaacaggagataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcgaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcaggggcacactggttacagtgtctagcctctacaaggggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtg acaagcgtggaatcgaatcagggcctcctgtctctagcctgctgctgaatttttggtggcggcctagcgtgttctgtt tcctccaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtgctggtgtggtgatgtgtcctaaggagac ccgaggtgcagttcaattggtacgtgacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaaacagttcaa cagcacctacagagtggtgtcgtgctgacagtgctgacaggactggctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctgccaagcagctgagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctaggggaactcaggtttacacc tgctccaagccaagaggaaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttacccttcgatatcgc cgtggaatggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtctgagacagcgacggcagctttt tctgtattctcggctgacctggacaagagcagatggcaagaggccaagctgttcagctgctctgtgatgcacgaggccctg cacaaccctacaccgaagtctctgtctgagcctg
119	3566	蛋白质序列 NO 119	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPFELGGPSVFLFPKPKDLMISRTPPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL
120		SEQ ID NO 119 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcggcgaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgttctgcccagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagggcctctggcaaggcctggaatgggtcggaagcagatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaacaggagataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcaggggcacactggttacagtgtctagcctctacaaggggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtg acaagcgtggaatcgaatcagggcctcctgtctagcctgctgctgaatttctgcccggaccacagcgtgttctgtt tcctccaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacccctgaagtacctgctggtggtgatgtgtcctaaggagac cccgaggtgcagttcaattggtacgtgacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaaacagttcaa cagctgctacagagtggtgtcgtgctgacagtgctgacaggactggctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctgccaagcagctgagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctaggggaactcaggtttacacc tgctccaagccaagaggaaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttacccttcgatatcgc cgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgagacagcgacggcagctttt tctgtattctcggctgacctggacaagagcagatggcaagaggccaagctgttcagctgctctgtgatgcacgaggccctg cacaaccctacaccgaagtctctgtctgagcctg
121	3567	蛋白质序列 NO 121	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPFELGGPSVFLFPKPKDLMISRTPPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFCSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSLRTVDSKRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSL
122		SEQ ID NO 121 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcggcgaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgttctgcccagcggttcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagggcctctggcaaggcctggaatgggtcggaagcagatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaacaggagataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgtttcctactggggcaggggcacactggttacagtgtctagcctctacaaggggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagccgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaataccaagggtg acaagcgtggaatcgaatcagggcctcctgtctagctgctgctgaatttctggcggaccagcagctgttctctgtt tcctccaaagcctaaggacacctgatgatcagcagaacccctgaagtacgtgctggtgtggtgatgtgtcctaaggagac

[illegible]

[0308]

			ccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagccaagcctagagaggaaacagttcaa cagcaccctacagagtggttcctgctgacagtgctgaccaggactgctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctccaagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccaagcctagggaacccagagtttaacacc tgctccaagccaaggagaaatgaccaagaacagggtgctcctgacctgctctgtaagggtcttacccttcgatatcgc cgtggaaatggagagcaatggcagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcagcgagcttttt tctgtattcctggtgacctggacaagagcagatggcaagaggccaagtggttcagctgctctgtgatgcacgaggccctg cacaaccactacaccagaagtctctgtctgagcctg
129	3571	蛋白质序列 NO 129	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPSCPAPEFCCHPRVFLFPKPKDLYITREPEVTC VVTGLRDEDPVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFCGCVSVSVLTVLHQLDNLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL
130		SEQ ID NO 129 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttggccgacggccttac cttaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattaccgacactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttgcctactggcggcaggcagactggttacagtgtctagcctctacaaggccctccgtttttctctgct cctgttccagaagcaccagcgaatctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgctgtactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctaaccctgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgttggaatctaagtagggcctcctgtcttagctgctcctgagttctgtctgaccccaagagtggtttacct ccctccaagcctaaggacacactgtacatcaccgagcgtggaagtgcacaaacccaagcaagcctagagaggaaacagttctg cggctgctacagcgtggtgtctgtgacagtgctgaccaggactggtgaacggcaagagtagcaagtgcgaagtgctcc aacaaggcctgccaagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagcctagggaaacccaagtggtttacct gctccaagccaagagggaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttacccttcgatatcctcc gtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgacagcagcgagcgttttt ctgtattctcggctgacgtggacaagagcagatggcaagaggccaacgtgttcagctgctgtgatgcacgaggccctgc acaaccactacaccagaagtctctgtctgagcctg
131	3572	蛋白质序列 NO 131	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPSCPAPEFCCHPSVFLFPKPKDLYITREPEVTC VVVGLRQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFCGCVSVSVLTVLHQLDNLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL
132		SEQ ID NO 131 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttggccgacggccttac cttaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattaccgacactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttgcctactgggcccaggcagactggttacagtgtctagcctctacaaggccctccgtttttctctgct cctgttccagaagcaccagcgaatctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgctgtactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctaaccctgaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgttggaatctaagtagggcctcctgtctagctgctcctgagttctgttgcacctccgtgtttctgttc cctccaagcctaaggacacactgtacatcaccgagcctggaagtacatgttggtgttggtgagtagacaagaggac cccgagggtcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagcaagcctagagaggaaacagttctgc ggctgctacagagtggtgtctgtgacagtgctgaccaggactggtgaacggcaagagtagacaagtgcaagggttcc aacaaggcctgccaagcagcatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggccagcctagggaacctcaggtttacacct gctccaagccaagagggaatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgctgtaagggtcttacccttcgatatcctcc gtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgacagcagcgagcgttttt ctgtattctcggctgacctggacaagagcagatggcaagaggccaacgtgttcagctgctgtgatgcacgaggccctgc acaaccactacaccagaagtctctgtctgagcctg
133	3573	蛋白质序列 NO 133	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPSCPAPEFCCHPSVFLFPKPKDLYITREPEVTC VVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFCSCYRVSVSVLTVLHQLDNLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSL
134		SEQ ID NO 133 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaatctggcggaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttggccgacggccttac cttaacacctacgcatgaactgggtccgacaggcctctggcaaggcctggaatgggtcggacggatcagaagcaagta caacaattaccgacactactacgacagcgtgaaggacagattaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttgcctactgggcccaggcagactggttacagtgtctagcctctacaaggccctccgtttttctctgct cctgttccagaagcaccagcgaatctacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacctgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacattccagcgtgctgcaagcagcgccgtgtactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctaaccctgaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgttggaatctaagtagggcctcctgtctagctgctcctgagttttgtgcccctagcgtgtctctgttt cctccaagcctaaggacacactgtacatcaccgagcctgaagtacctgtgtgtgtggtggtggtggttccaagaggacc

[illegible]

[0309]

[0310]

			cccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtcacacgccaagccaagcctagagaggaaacagttcaa cagcacttacagagtggtgtccgtgctgacaggtgctgacacgagactgctgaacgcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctccaagcagcatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctagggaaacatcaggtttacaccc tgctccaagccaagaggaaatgacaaagacaggtgtccctgacctgctctgtaggggtcttacccttcgatatcgc cgtggaaatggagagcaatggcagcctgagaaactacaagcaacccctcctgtgctgtagacagcgacgagcagctttt tctgtattctcggctgaccgtggacaagagcagatggcaagaggccaagctgttcagctgctgtgatgcacgagccctg cacaacctacacccaagtgctgtctgtgagcctg
141	3577	蛋白质序列 NO 141	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPSCPAPEFCGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVT CVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSL
142		SEQ ID NO 141 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcggcgaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttggccgacggcctcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcctctggcaaggcctggaatgggtcggaagcagatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcgaacagctatgt gtctgtgttgcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcctctcaaaaggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacccgtgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgttggaattcaagtacggccctcctgttctagctccctgctctgaattttgtggcggaactcagctgttccgtt tcctccaaagcctaaggacacactgtatcaccccgagcctgaagtgaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cccgaggtgcagttcaattggtacgtgacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaaacagttcaa cagcacctacagagtggtgtcgtgctgacgtgacacggactggcgaacgcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctccaagcagcatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctaggggaactcaggtttacaccc tgctccaagccaagaggaaatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgctgtaagggtcttacccttcgatatcgc cgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgacagcgacggcagctttt tctgtattctcggctgaccgtggacaagagcagatggcaagaggccaagctgttcagctgctgtgatgcacgagccctg cacaacctacacccaagtgctgtctgtgagcctg
143	3578	蛋白质序列 NO 143	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTC VVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSL
144		SEQ ID NO 143 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcggcgaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttggccgacggcctcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcctctggcaaggcctggaatgggtcggaagcagatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttgcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcctctcaaaaggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacccgtgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagcgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgttggaattcaagtacggccctcctgtctagctccctgctcgaatttctggcggaaccagcgtgttctctgtt tcctccaaagcctaaggacacactgtatcaccccgagcctgaagtgaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt cccgaggtgcagttcaattggtacgtgacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaaacagttcaa cagctgctacagagtggtgtcgtgctgacagtgctgacacggactggcgaacgcaagagtagaagtgcaaggtgtc caacaaggcctccaagcagcatcgagaaaacatcagcaaggccaaggccaagcctaggggaactcaggtttacaccc tgctccaagccaagaggaaatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgctgtaagggtcttacccttcgatatcgc cgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctgacagcgacggcagctttt tctgtattctcggctgaccgtggacaagagcagatggcaagaggccaagctgttcagctgctgtgatgcacgagccctg cacaacctacacccaagtgctgtctgtgagcctg
145	3579	蛋白质序列 NO 145	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFTNTYAMNWWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNLSKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVLTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP SSSLGKTITYTCNVDPKPSNTKVDKRVEKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLYITREPEVTC VVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFCSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKSLSLSL
146		SEQ ID NO 145 的核苷酸 序列	gaagtgcacactggtgaattcggcgaggactggttcagcctggcgatctctgaaactgtcttggccgacggcctcac cttcaacacctacgcatgaactgggtccgacagcctctggcaaggcctggaatgggtcggaagcagatcagaagcaagta caacaattacgccactactacgacagcgtgaaggacagattcaccatcagccgggacgacagcaagagcaccctgt acctccagatgaacagcctgaaaaccgaggataccgctgtactattgctgctggcagcgcaactcggcaacagctatgt gtctgtgttgcctactggggccagggcacactggttacagtgtctagcctctcaaaaggccctcgtttttctctgct cctgttcagaagcaccagcgaattacagccgctctgggctgctgctgaaggattacttctgagcctgtgacccgtgtcc tggaatagcggagcactgacaagcggcgtgcacacatttcagccgtgctgcaagcagcgccgttactctgtctagcgt tggtcacagtgcctagcagcagcctgggcaccaagacctacactgtaacgtggaccacaagcctagcaatccaagggtg acaagcgttggaattcaagtacggccctcctgtctagctgacctgctcgaatttctggcggaaccagcgtgttctctgtt tcctccaaagcctaaggacacactgtatcaccccgagcctgaagtgaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tcctccaaagcctaaggacacactgtatcaccccgagcctgaagtgaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt

[illegible]

[0312]

			gcctgagcctgagccccggaag
155	蛋白质序列 NO 155 (Fc 区)		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSQGVHITPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYFSPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
156	SEQ ID NO 155 的核苷酸序列 (Fc 区)		gccagcaccaaggccccagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccaccgcgcctgggctgc ctggtagaaggactacttccccagcccgtagcctgtagctggaacagcggcgccctgaccagcggcgctgcacacctccccg cgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagcagcagcctgggcaaccagacctaca tgtcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaaggtggacaagcgggtggagcccaagagctgcgacaagaccacac ctgccccctgccccccccagcgtgctgtgcgccccagcgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatga tcagccggagccccaggtgacctgctggtggtgacgtgagccacgaggacccccaggtgaagtccaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcacaacgccaagcaagccccgggaggagcagtacaacagcactaccgggtggtgagcgtgctg accgtgctgcaccagagactggctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgagcaacaagccctgccgccccatcga gaagaccatcagcaaggccaaaggccagccccgggagccccaggtgtacacctgccccccagccggaggagatgacc aagaaccaggtgagcctgacctgctggtgaagggtcttaccacagcagacatcgctggagtgaggagagcaacggcca gcccgaagaacaactacaagaccacccccctgctggacagcagcagcagcttctctgtacagcaagctgaccgtgga caagagccggtggcagcaggccaacgtgtttagctgagcgtgatgcagagccctgcacaacctacaccagaaga gcctgagcctgagccccggaag
157	蛋白质序列 NO 157 (Fc 区)		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSQGVHITPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMI ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYFSPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
158	SEQ ID NO 157 的核苷酸序列 (Fc 区)		gccagcaccaaggccccagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccaccgcgcctgggctgc ctggtagaaggactacttccccagcccgtagcctgtagctggaacagcggcgccctgaccagcggcgctgcacacctccccg cgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagcagcagcctgggcaaccagacctaca tgtcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaaggtggacaagcgggtggagcccaagagctgcgacaagaccacac ctgccccctgccccccccagcgtgctgcgcgccccagcgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatga tcagccggagccccaggtgacctgctggtggtgacgtgagccacgaggacccccaggtgaagtccaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcacaacgccaagcaagccccgggaggagcagtacaacagcactaccgggtggtgagcgtgctg accgtgctgcaccagagactggctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgagcaacaagccctgccgccccatcga gaagaccatcagcaaggccaaaggccagccccgggagccccaggtgtacacctgccccccagccggaggagatgacc aagaaccaggtgagcctgacctgctggtgaagggtcttaccacagcagacatcgctggagtgaggagagcaacggcca gcccgaagaacaactacaagaccacccccctgctggacagcagcagcagcttctctgtacagcaagctgaccgtgga caagagccggtggcagcaggccaacgtgtttagctgagcgtgatgcagagccctgcacaacctacaccagaaga gcctgagcctgagccccggaag
159	蛋白质序列 NO 159 (Fc 区)		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSQGVHITPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYFSPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
160	SEQ ID NO 159 的核苷酸序列 (Fc 区)		gccagcaccaaggccccagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccaccgcgcctgggctgc ctggtagaaggactacttccccagcccgtagcctgtagctggaacagcggcgccctgaccagcggcgctgcacacctccccg cgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagcagcagcctgggcaaccagacctaca tgtcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaaggtggacaagcgggtggagcccaagagctgcgacaagaccacac ctgccccctgccccccccagcgtgctggtggccccagcgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatga tcagccggagccccaggtgacctgctggtggtgacgtgagccacgaggacccccaggtgaagtccaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcacaacgccaagcaagccccgggaggagcagtacaacagcctgctaccgggtggtgagcgtgctg accgtgctgcaccagagactggctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgagcaacaagccctgccgccccatcga gaagaccatcagcaaggccaaaggccagccccgggagccccaggtgtacacctgccccccagccggaggagatgacc aagaaccaggtgagcctgacctgctggtgaagggtcttaccacagcagacatcgctggagtgaggagagcaacggcca gcccgaagaacaactacaagaccacccccctgctggacagcagcagcagcttctctgtacagcaagctgaccgtgga caagagccggtggcagcaggccaacgtgtttagctgagcgtgatgcagagccctgcacaacctacaccagaaga gcctgagcctgagccccggaag
161	蛋白质序列 NO 161 (Fc 区)		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSQGVHITPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYCYSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGYFSPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
162	SEQ ID NO 161 的核苷酸序列 (Fc 区)		gccagcaccaaggccccagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccaccgcgcctgggctgc ctggtagaaggactacttccccagcccgtagcctgtagctggaacagcggcgccctgaccagcggcgctgcacacctccccg cgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagcagcagcctgggcaaccagacctaca tgtcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaaggtggacaagcgggtggagcccaagagctgcgacaagaccacac ctgccccctgccccccccagcgtgctggtggccccagcgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatga tcagccggagccccaggtgacctgctggtggtgacgtgagccacgaggacccccaggtgaagtccaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcacaacgccaagcaagccccgggaggagcagtactcagcactaccgggtggtgagcgtgctg accgtgctgcaccagagactggctgaacggcaagagtagaagtgcaaggtgagcaacaagccctgccgccccatcga gaagaccatcagcaaggccaaaggccagccccgggagccccaggtgtacacctgccccccagccggaggagatgacc aagaaccaggtgagcctgacctgctggtgaagggtcttaccacagcagacatcgctggagtgaggagagcaacggcca gcccgaagaacaactacaagaccacccccctgctggacagcagcagcagcttctctgtacagcaagctgaccgtgga caagagccggtggcagcaggccaacgtgtttagctgagcgtgatgcagagccctgcacaacctacaccagaaga gcctgagcctgagccccggaag

[0313]

			gcctgagcctgagccccggcaag
163		蛋白质序列 NO 163 (Fc 区)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVAVVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
164		SEQ ID NO 163 的核苷酸序列 (Fc 区)	gccagcaccaaggggccccagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccacgcgcctctggctgc ctggtgaaggactacttccccgagcccgtagcctgagctggaacagcggcgccctgaccagcggcggtcacaccttccccg cgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagcagcagcctgggacccagacctaca tgtcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggagcccaagagctcgacagaagccacac ctgccccctgtccccccccgagctgctggcgcccccagcgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatga tcagccggaccctcgaggtgacctgctggtggtggcgtgagccacgaggaccccgagggtgaagtccaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagccccgggaggagcagtacccagcacctaccgggtggtagcgtgctg accgtgctgcaccagagactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgagcaacaaggccctgccgcccccatga gaagaccatcagcaaggccaaggccagccccgggagccccaggtgtacacctgtccccccagccggaggagatgacc aagaaccaggtgagcctgacctgctggaagggttctaccagcgacatcgcggtggagtgaggagcaacggcca ggccgagaacaactacaagaccacccccctgtctggacagcagcgagcgttcttctgtacagcaagctgaccgtgga caagagccggtggcagcagggaacgtgttcaagctgagcgtgatgcagagggccctgcacaacctacaccagaaga gcctgagcctgagccccggcaag
165		蛋白质序列 NO 165 (Fc 区)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
166		SEQ ID NO 165 的核苷酸序列 (Fc 区)	gccagcaccaaggggccccagcgtgttccccctggccccagcagcaagagcaccagcggcgccacgcgcctctggctgc ctggtgaaggactacttccccgagcccgtagcctgagctggaacagcggcgccctgaccagcggcggtcacaccttccccg cgtgctgcagagcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtgaccgtgccagcagcagcctgggacccagacctaca tgtcaacgtgaaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggagcccaagagctcgacagaagccacac ctgccccctgtccccccccgagctgctggcgcccccagcgtgttctgttccccccaagcccaaggacacctgatga tcagccggaccctcgaggtgacctgctggtggtggacgtgagccacgaggaccccgagggtgaagtccaactggtacgtgg acggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagccccgggaggagcagtacaacagcacctaccgggtggtagcgtgctg accgtgctgcaccagagactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgagcaacaaggccctgccgcccccatga gaagaccatcagcaaggccaaggccagccccgggagccccaggtgtacacctgtccccccagccggaggagatgacc aagaaccaggtgagcctgacctgctggaagggttctaccagcgacatcgcggtggagtgaggagcaacggcca ggccgagaacaactacaagaccacccccctgtctggacagcagcgagcgttcttctgtacagcaagctgaccgtgga caagagccggtggcagcagggaacgtgttcaagctgagcgtgatgcagagggccctgcacaacctacaccagaaga gcctgagcctgagccccggcaag

[0314] 表9.工程化免疫球蛋白的生物物理特性及其与人Fc受体的结合亲和力以及Fc效应物功能

[0315]

抗 CD3 单特异性 hIgG1	SEQ ID	突变(根据 EU 编号)	2 步纯化后的相对表达产量 (WT 最终产量的%)	捕获后的聚集 (%)	在 100 nM hFcγR1 a 下的最大应答 (RU)	对 hFcγR 2a 的最大应答 (RU)	在 300 nM hFcγR3 a F158V 下的最大应答 (RU)	在 20 nM hC1q 下的最大应答 (RU)	在 1840 nM hFcRn 下的最大应答 (RU)	在 RGA 测定中的 EC50 (M)	在 RGA 测定中的最大应答 (LU)	CH2 结构域 TM (°C)
CD3_WT (HEK-293T-17S F)	1	-	100.0	14.8	100	Nd	100	100	100	22.0	44534	70.0
	3	-										
CD3_WT_YTE (HEK-293T-17S F)	5	M252Y、S254T、T256E	102.7	13.7	97	Nd	71	Nd	586	16.9	39880	64.0
	3	-										
CD3_1 (HEK-293T-17S F)	7	L235C、G236C、G237H、S239R、V264T、D265G、V266L、S267R、H268D、N297C、S298G、T299C、R301S	96.1	14.8	2	Nd	10	5	Nd	556.1	24741	71.0
	3	-										
CD3_1_YTE (HEK-293T-17S F)	9	L235C、G236C、G237H、S239R、	97.6	16.0	6	Nd	20	Nd	290	656.8	12014	71.0

[0316]

	3	V264T, D265G, V266L, S267R, H268D, N297C, S298G, T299C, R301S, M252Y, S254T, T256E										
	3	-										
CD3_2 (HEK-293T-17S F)	11	L235C, G236C, G237H, D265G, V266L, S267R, N297C, S298G, T299C	96.1	14.0	5	Nd	20	7	Nd	448.2	25456	71.0
	3	-										
CD3_2_YTE (HEK-293T-17S F)	13	L235C, G236C, G237H, D265G, V266L, S267R, N297C, S298G, T299C, M252Y, S254T, T256E	90.0	13.9	3	Nd	0	Nd	340	417.9	11900	71.0
	3	-										
CD3_3 (HEK-293T-17S F)	15	L235C, G236C, G237H, V264T, D265G, V266L, S267R, H268D, N297C, S298G, T299C	104.7	14.4	3	Nd	2	7	Nd	560.3	23248	Nd
	3	-										
CD3_3_YTE (HEK-293T-17S F)	17	L235C, G236C, G237H, V264T, D265G, V266L, S267R, H268D, N297C, S298G, T299C, M252Y, S254T, T256E	102.7	14.2	7	Nd	10	Nd	Nd	591.8	13100	Nd
	3	-										
CD3_4 (HEK-293T-17S F)	19	L235C, G236C, G237H, N297C, S298G, T299C	53.7	7.9	4	Nd	10	9	Nd	471.5	24908	Nd
	3	-										
CD3_4_YTE (HEK-293T-17S F)	21	L235C, G236C, G237H, N297C, S298G, T299C, M252Y, S254T,	70.1	9.8	4	Nd	10	Nd	Nd	520.0	16496	Nd

[0317]

		T256E										
	3	-										
CD3_5 (HEK-293T-17S F)	23	L235C, G236C, N297C, T299C	73.8	16.7	7	Nd	22	0	Nd	403.3	19851	70.5
	3	-										
CD3_5_YTE (HEK-293T-17S F)	25	L235C, G236C, N297C, T299C, M252Y, S254T, T256E	64.5	15.8	7	Nd	17	Nd	340	432.2	13116	69.5
	3	-										
CD3_6 (HEK-293T-17S F)	27	L235C, G236C	109.1	15.7	13	Nd	17	33	136	374.0	23600	70.5
	3	-										
CD3_6_YTE (HEK-293T-17S F)	29	L235C, G236C, M252Y, S254T, T256E	95.1	18.2	10	Nd	15	Nd	720	333.7	17394	69.5
	3	-										
CD3_7 (HEK-293T-17S F)	31	N297C, T299C	70.5	18.0	21	Nd	5	2	80	411.6	25335	69.5
	3	-										
CD3_7_YTE (HEK-293T-17S F)	33	N297C, T299C, M252Y, S254T, T256E	67.1	14.4	31	Nd	19	Nd	284	68.3	26433	60.0
	3	-										
CD3_8 (HEK-293T-17S F)	35	G236C	87.1	13.2	2	Nd	Nd	1	126	269.9	11421	70.0
	3	-										
CD3_8_YTE (HEK-293T-17S F)	39	G236C, M252Y, S254T, T256E	96.8	11.8	2	Nd	Nd	0	604	215.2	7593	64.0
	3	-										
CD3_9 (HEK-293T-17S F)	37	L235C	101.6	12.5	2	Nd	Nd	10	122	202.1	7892	71.0
	3	-										
CD3_9_YTE (HEK-293T-17S F)	41	L235C, M252Y, S254T, T256E	96.8	12.9	2	Nd	Nd	4	696	264.9	7211	69.0
	3	-										
CD3_10 (HEK-293T-17S F)	43	T299C	103.2	14.9	18	Nd	Nd	3	126	279.8	15051	65.0
	3	-										
CD3_10_YTE (HEK-293T-17S F)	47	T299C, M252Y, S254T, T256E	104.8	17.6	9	Nd	Nd	0	280	258.5	19876	57.0
	3	-										
CD3_11 (HEK-293T-17S F)	45	N297C	96.8	17.1	19	Nd	Nd	0	92	131.7	20526	66.0
	3	-										
CD3_11_YTE (HEK-293T-17S F)	49	N297C, M252Y, S254T, T256E	103.2	16.6	12	Nd	Nd	1	230	73.8	23777	69.0
	3	-										
CD3_12 (HEK-293T-17S F)	51	L235C, N297C	69.1	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	663.3	11553	69.5
	3	-										
CD3_12_YTE (HEK-293T-17S F)	53	L235C, N297C, M252Y, S254T, T256E	63.3	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	563.3	8959	57.0
	3	-										
CD3_DANAPA (HEK-293T-17S F)	55	D265A, N297A, P329A	80.0	9.8	6	Nd	10	1	Nd	353.4	12761	Nd
	3	-										
CD3_DANAPA	57	D265A	67.6	9.1	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	600.2	12315	52.0

YTE (HEK-293T-17S F)		N297A、 P329A、 M252Y、 S254T、 T256E										
	3	-										
靶 C 单特异性 hIgG1	SEQ ID	突变(根据 EU 编号)	2 步纯 化后的 相对表 达产量 (WT 最终产 量的%)	捕 获 后 的 聚 集 (%)	在 20 nM hFcγR1 a 下的 最大应 答(RU)	在 4000 nM hFcγR 2a 下的 最大应 答 (RU)	在 1000 nM hFcγR3 a F158V 下的最大 应答(RU)	在 200 nM hClq 下的最大 应答(RU)	在 pH 5.8 下 针对 hFcRn 的 KD (nM)			CH2 结构 域 TM (°C)
靶 C_WT (CHO-C8TD)	165 149	- -	100.0	1.1	100	100	100	100	1963			66.0
靶 C_6 (CHO-C8TD)	151 149	L235C、 G236C -	100.0	0.7	0	0	0	0	1711			69.0
靶 C_7 (CHO-C8TD)	153 149	N297C、 T299C -	104.2	2.3	18	0	0	0	2239			62.0
靶 C_8 (CHO-C8TD)	155 149	G236C -	95.8	0.8	0	0	0	0	1814			67.0
靶 C_9 (CHO-C8TD)	157 149	L235C -	100.0	0.5	0	0	0	4.4	1822			68.0
靶 C_10 (CHO-C8TD)	159 149	T299C -	112.5	2.2	11	0	0	0	2200			60.0
靶 C_11 (CHO-C8TD)	161 149	N297C -	108.3	6.6	27	0	0	2.6	2270			58.0
靶 C_DANAPA (CHO-C8TD)	163 149	D265A、 N297A、 P329A -	95.8	2.8	0	0	0	0	Nd			57.0
抗 CD3x 靶 Ax 靶 B 三特异性 hIgG1	SEQ ID	突变(根据 EU 编号)	2 步纯 化后的 相对表 达产量 (WT 最终产 量的%)	捕 获 后 的 聚 集 (%)	在 100 nM hFcγR1 a 下的 最大应 答(RU)	对 hFcγR 2a 的 最大应 答(RU)	在 300 nM hFcγR3 a F158V 下的最大 应答(RU)	在 20 nM hClq 下的最大 应答(RU)	在 1840 nM hFcRn 下的最大 应答(RU)	在 RGA 测定 中的 EC50 (M)	在 RGA 测定 中的 最大 应答 (LU)	CH2 结构 域 TM (°C)
CD3x 靶 Ax 靶 B_WT (HEK-293T-17S F)	59 75 91	Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V S354C、 T366W -	100.0	10.8	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	0.1	38754	59.5
CD3x 靶 Ax 靶 B_DANAPA (HEK-293T-17S F)	61 77 91	D265A、 N297A、 P329A、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V D265A、 N297A、 P329A、 S354C、 T366W -	53.5	22.7	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	13.4	29755	56.0
CD3x 靶 Ax 靶 B_I (HEK-293T-17S F)	63 79	L235C、 G236C、 G237H、 S239R、 V264T、 D265G、 V266L、 S267R、 H268D、 N297C、 S298G、 T299C、 R301S、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V L235C、	86.8	15.4	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	52.7	20996	61.0

[0318]

[0319]

		G236C、 G237H、 S239R、 V264T、 D265G、 V266L、 S267R、 H268D、 N297C、 S298G、 T299C、 R301S、 S354C、 T366W										
	91	-										
CD3x 靶 Ax 靶 B_2 (HEK-293T-17S F)	65	L235C、 G236C、 G237H、 D265G、 V266L、 S267R、 N297C、 S298G、 T299C、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V	66.7	13.5	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	108.6	18935	61.0
	81	L235C、 G236C、 G237H、 D265G、 V266L、 S267R、 N297C、 S298G、 T299C、 S354C、 T366W										
	91	-										
CD3x 靶 Ax 靶 B_6 (HEK-293T-17S F)	67	L235C、 G236C、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V	117.5	10.0	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	21.2	23942	59.0
	83	L235C、 G236C、 S354C、 T366W										
	91	-										
CD3x 靶 Ax 靶 B_7 (HEK-293T-17S F)	69	N297C、 T299C、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V	82.0	12.6	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	309.7	13041	59.0
	85	N297C、 T299C、 S354C、 T366W										
	183	-										
CD3x 靶 Ax 靶 B_8 (HEK-293T-17S F)	71	G236C、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V	97.4	13.2	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	129.4	14807	59.0
	87	G236C、 S354C、 T366W										
	91	-										
CD3x 靶 Ax 靶 B_9 (HEK-293T-17S F)	73	L235C、 Y349C、 T366S、 L368A、 Y407V	115.4	9.7	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	246.0	4501	59.0
	89	L235C、 S354C、 T366W										

	91	-										
抗 CD3 单特异性 hIgG4	SEQ ID	突变(根据 EU 编号)	2 步纯 化后的 相对表 达产量 (WT 最终产 量的%)	捕获 后的 聚集 (%)	在 100 nM hFcγR1 a 下的 最大应 答(RU)	对 hFcγR 2a 的 最大应 答(RU)	在 300 nM hFcγR3 a F158V 下的 最大应 答(RU)	在 20 nM hC1q 下的 最大应 答(RU)	在 1840 nM hFcRn 下的 最大应 答(RU)	在 RGA 测定 中的 EC50 (M)	在 RGA 测定 中的 最大 应答 (LU)	CH2 结构 域 TM (°C)
IgG4_CD3_WT (HEK-293T-17S F)	101	-	100.0	6.0	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	33.2	36059	70.0
	3	-										
IgG4_CD3_WT_ YTE (HEK-293T-17S F)	125	M252Y、 S254T、 T256E	65.1	6.0	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	29.8	31791	61.0
	3	-										
IgG4_CD3_S228 P (HEK-293T-17S F)	103	S228P	103.8	4.3	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	23.0	33960	70.0
	3	-										
IgG4_CD3_S228 P_YTE (HEK-293T-17S F)	127	S228P、 M252Y、 S254T、 T256E	79.2	5.5	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	33.0	34895	61.0
	3	-										
IgG4_CD3_I (HEK-293T-17S F)	105	L235C、 G236C、 G237H、 S239R、 V264T、 D265G、 V266L、 S267R、 H268D、 N297C、 S298G、 T299C、 R301S	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_I_YT E (HEK-293T-17S F)	129	L235C、 G236C、 G237H、 S239R、 V264T、 D265G、 V266L、 S267R、 H268D、 N297C、 S298G、 T299C、 R301S、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_2 (HEK-293T-17S F)	107	L235C、 G236C、 G237H、 D265G、 V266L、 S267R、 N297C、 S298G、 T299C	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_2_YT E (HEK-293T-17S F)	131	L235C、 G236C、 G237H、 D265G、 V266L、 S267R、 N297C、 S298G、 T299C、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_5	109	L235C、	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd

[0320]

[0321]

(HEK-293T-17S F)		G236C、 N297C、 T299C										
	3	-										
IgG4_CD3_5_YT E (HEK-293T-17S F)	133	L235C、 G236C、 N297C、 T299C、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_6 (HEK-293T-17S F)	111	L235C、 G236C	89.6	6.5	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	351.7	12035	70.0
	3	-										
IgG4_CD3_6_YT E (HEK-293T-17S F)	135	L235C、 G236C、 M252Y、 S254T、 T256E	68.9	6.8	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	257.4	7914	65.0
	3	-										
IgG4_CD3_7 (HEK-293T-17S F)	113	N297C、 T299C	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_7_YT E (HEK-293T-17S F)	137	N297C、 T299C、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_8 (HEK-293T-17S F)	115	G236C	94.3	4.5	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	209.0	7043	70.0
	3	-										
IgG4_CD3_8_YT E (HEK-293T-17S F)	139	G236C、 M252Y、 S254T、 T256E	106.6	5.2	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	233.2	6452	62.0
	3	-										
IgG4_CD3_9 (HEK-293T-17S F)	117	L235C	102.8	5.0	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	217.4	5652	70.0
	3	-										
IgG4_CD3_9_YT E (HEK-293T-17S F)	141	L235C、 M252Y、 S254T、 T256E	88.7	5.3	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	228.9	5612	64.0
	3	-										
IgG4_CD3_10 (HEK-293T-17S F)	119	T299C	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_10_Y TE (HEK-293T-17S F)	143	T299C、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_11 (HEK-293T-17S F)	121	N297C	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_11_Y TE (HEK-293T-17S F)	145	N297C、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_12 (HEK-293T-17S F)	123	L235C、 N297C	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										
IgG4_CD3_12_Y TE (HEK-293T-17S F)	147	L235C、 N297C、 M252Y、 S254T、 T256E	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd
	3	-										

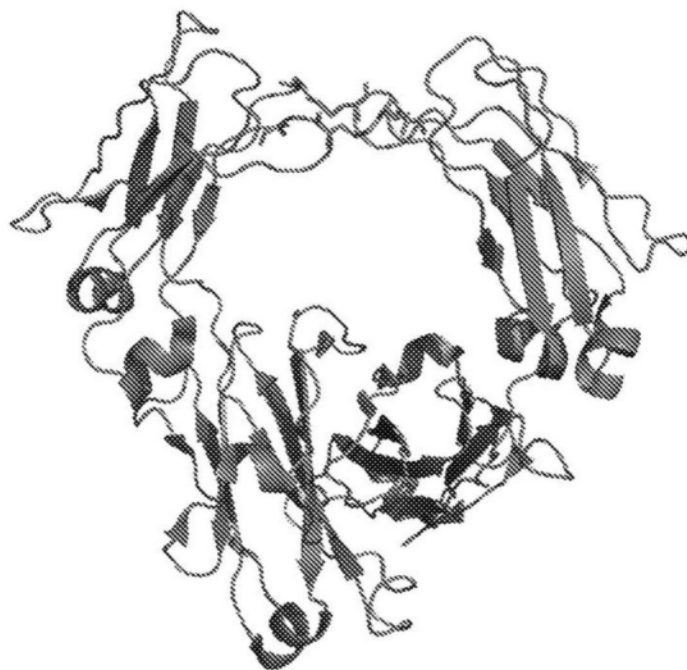


图1A

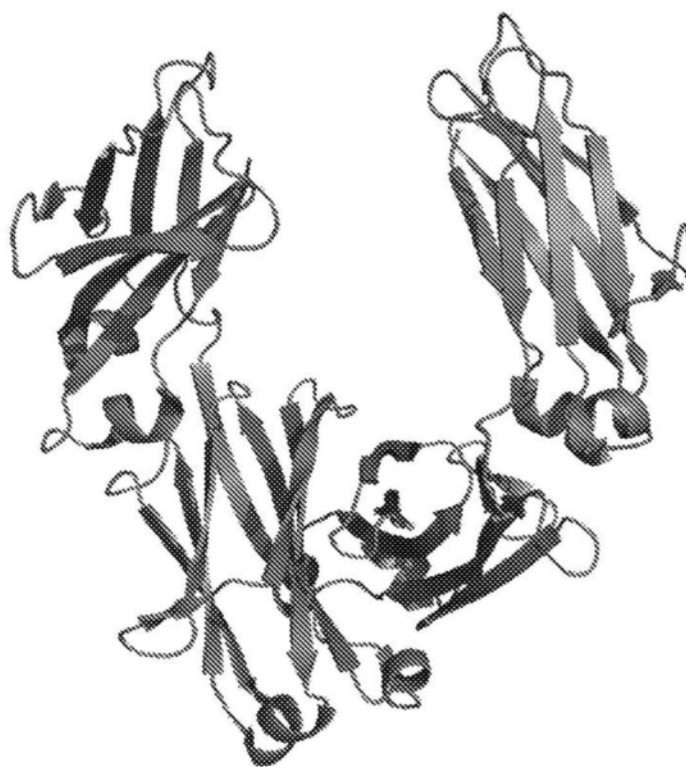


图1B



图1C

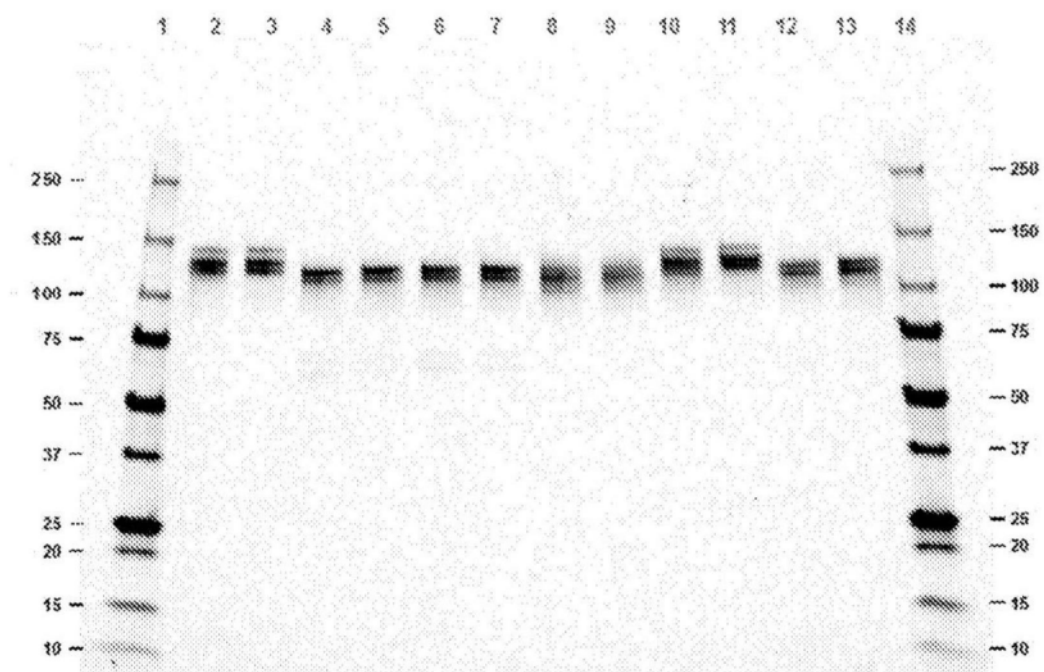


图2A1

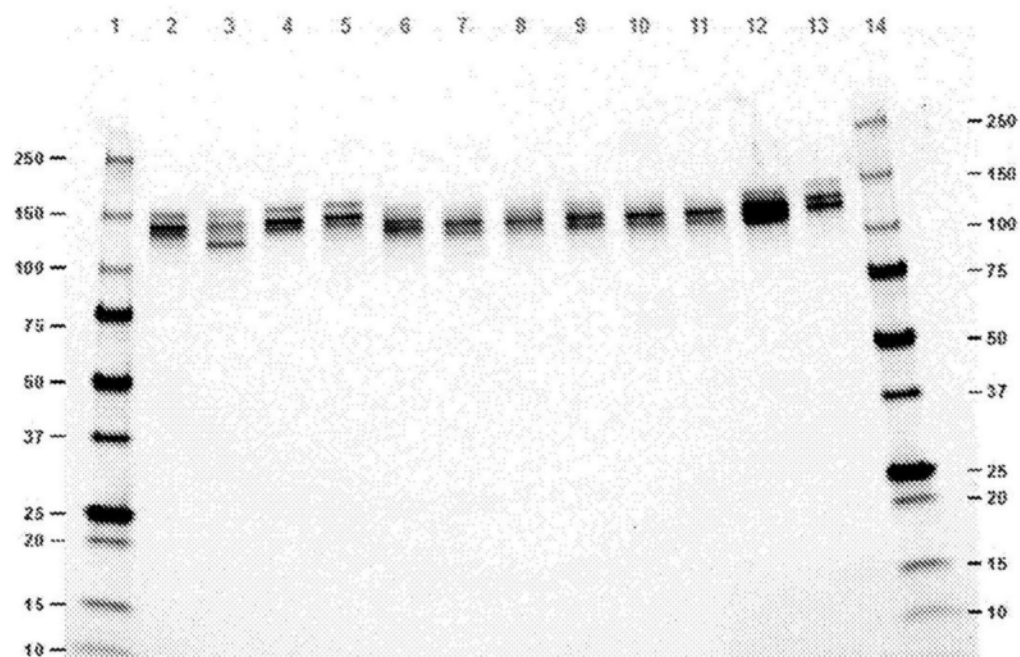


图2A2

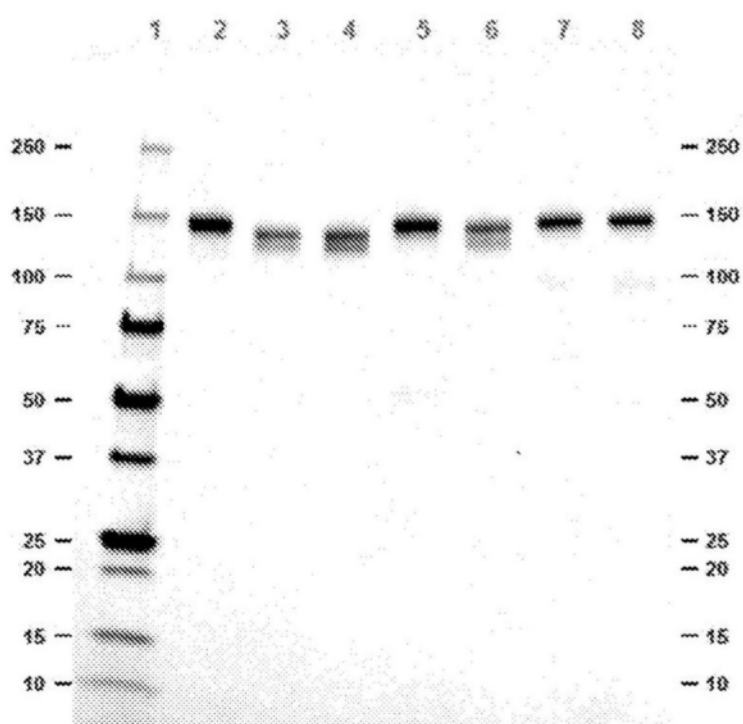


图2B

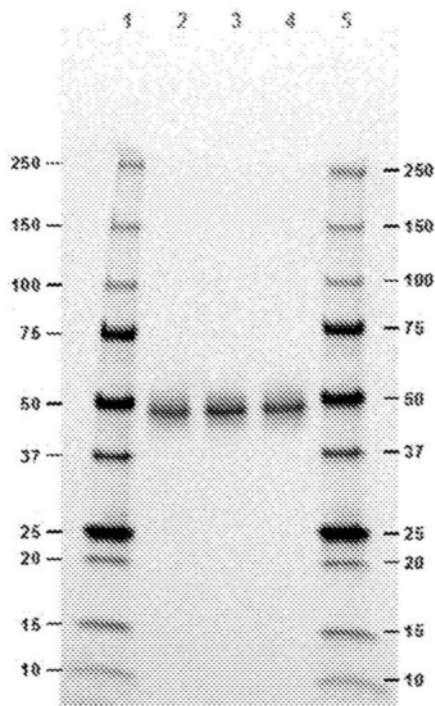


图2C

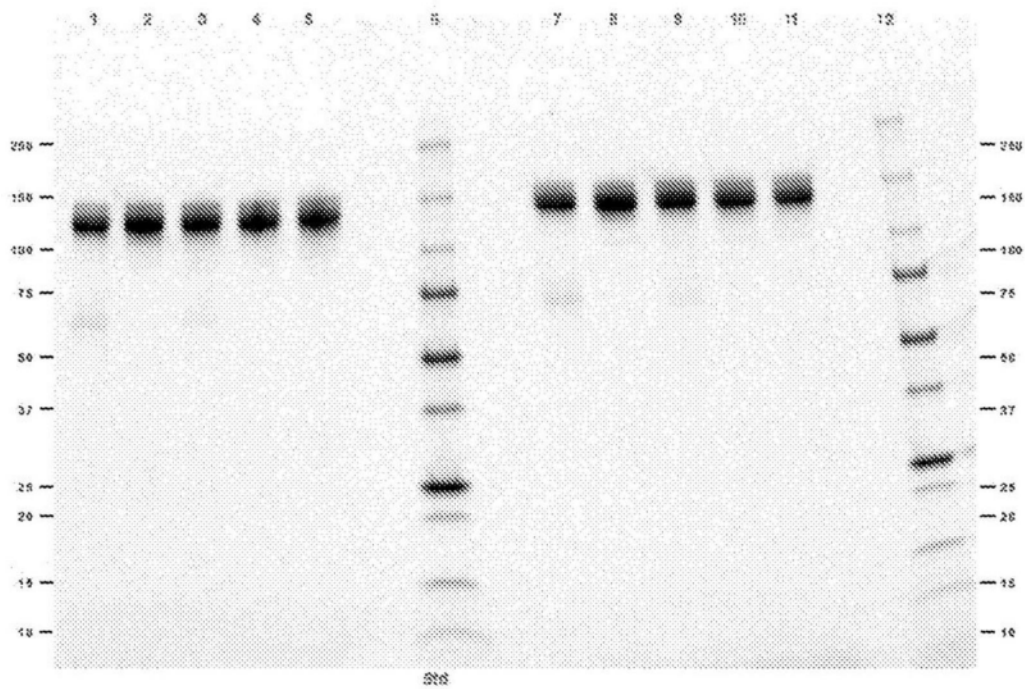


图2D

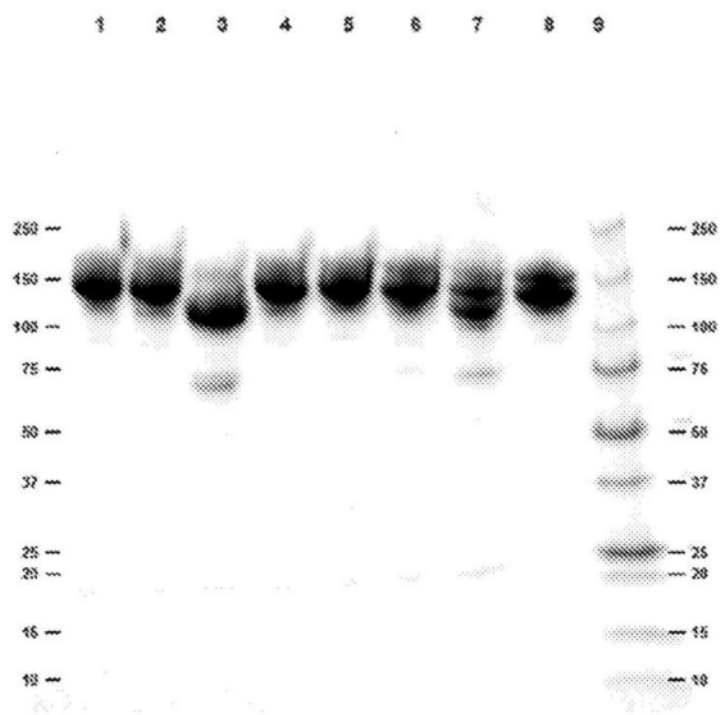
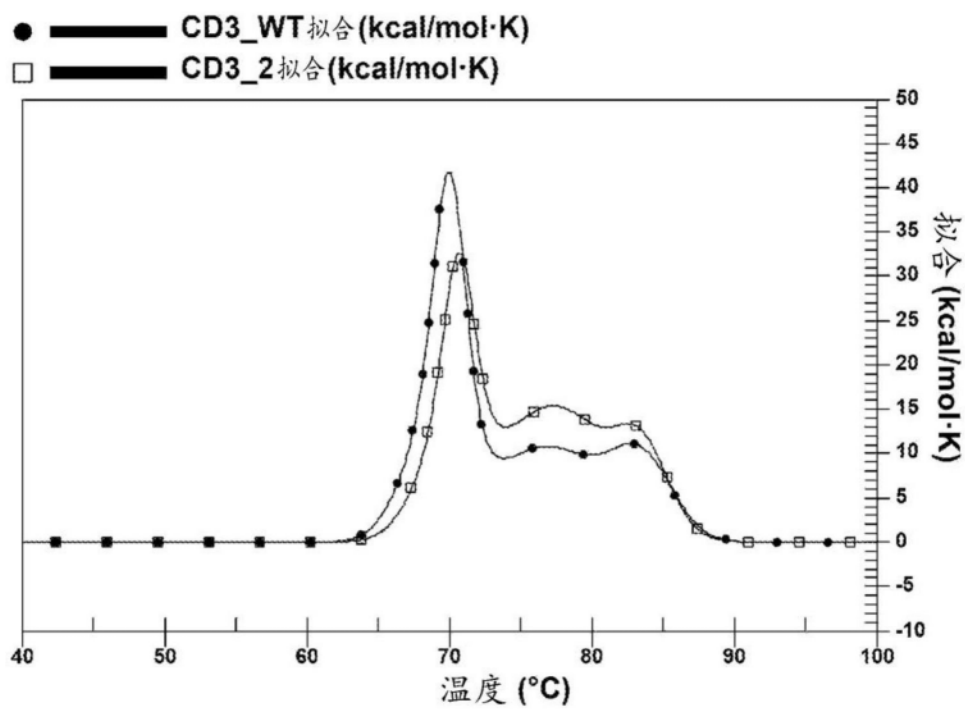
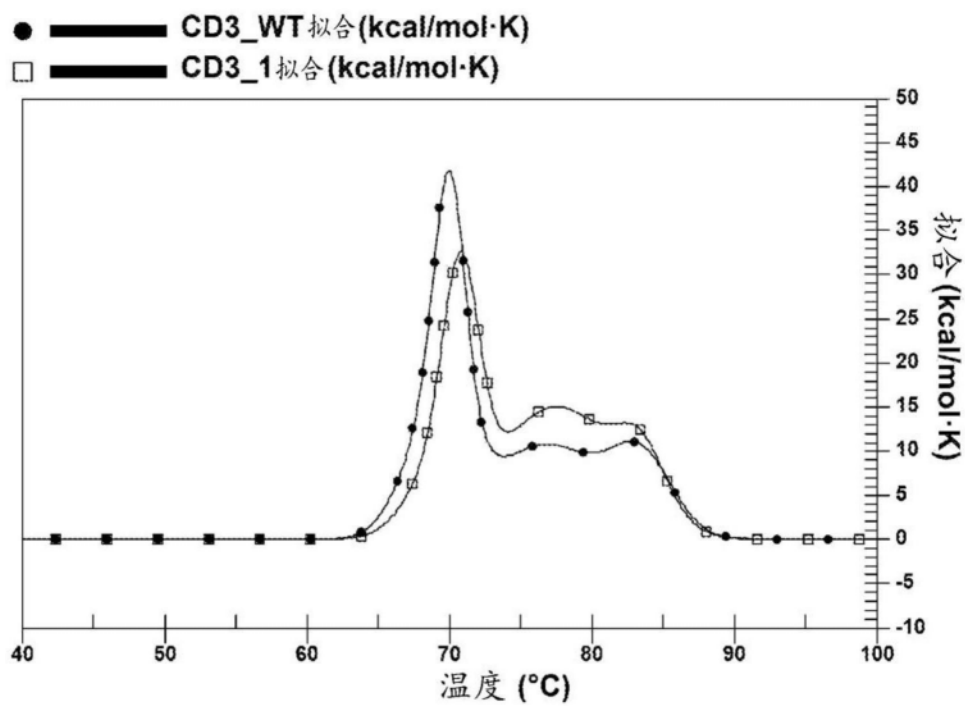
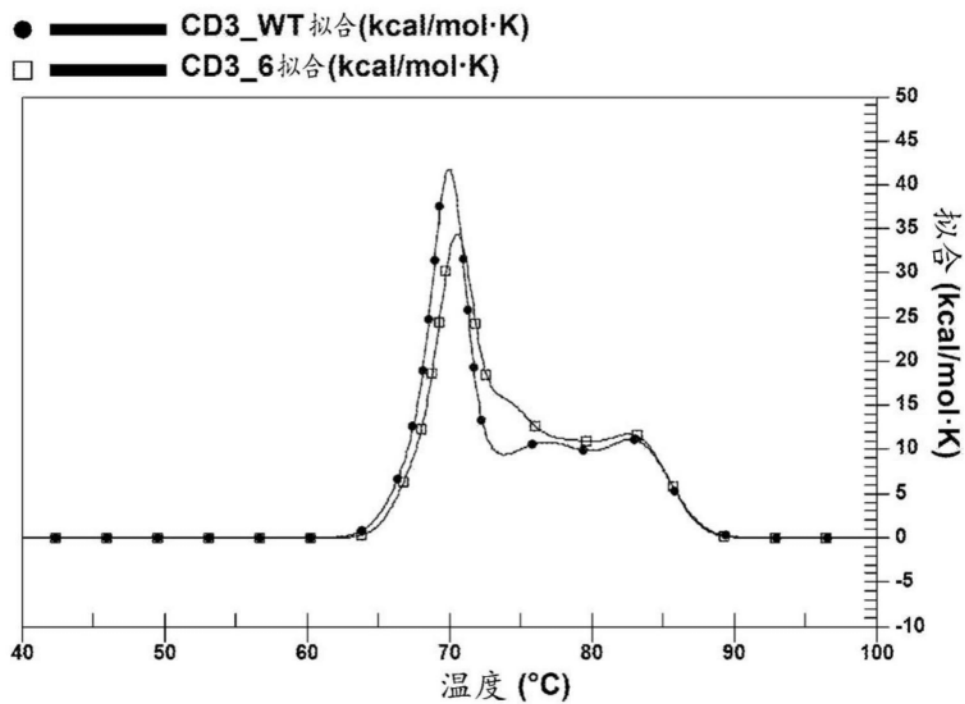
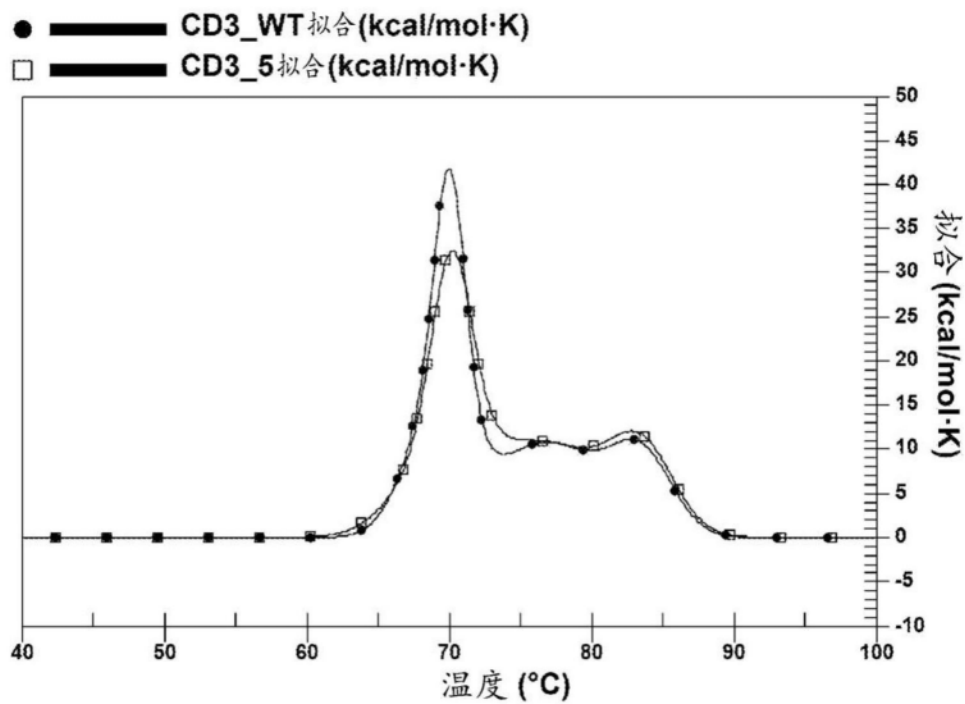
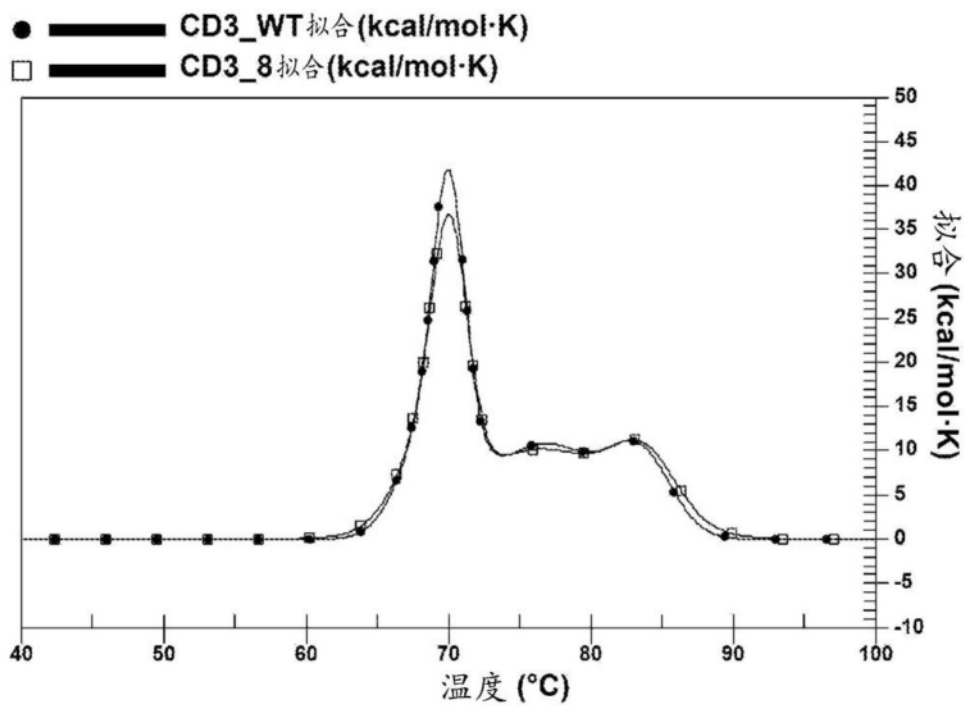
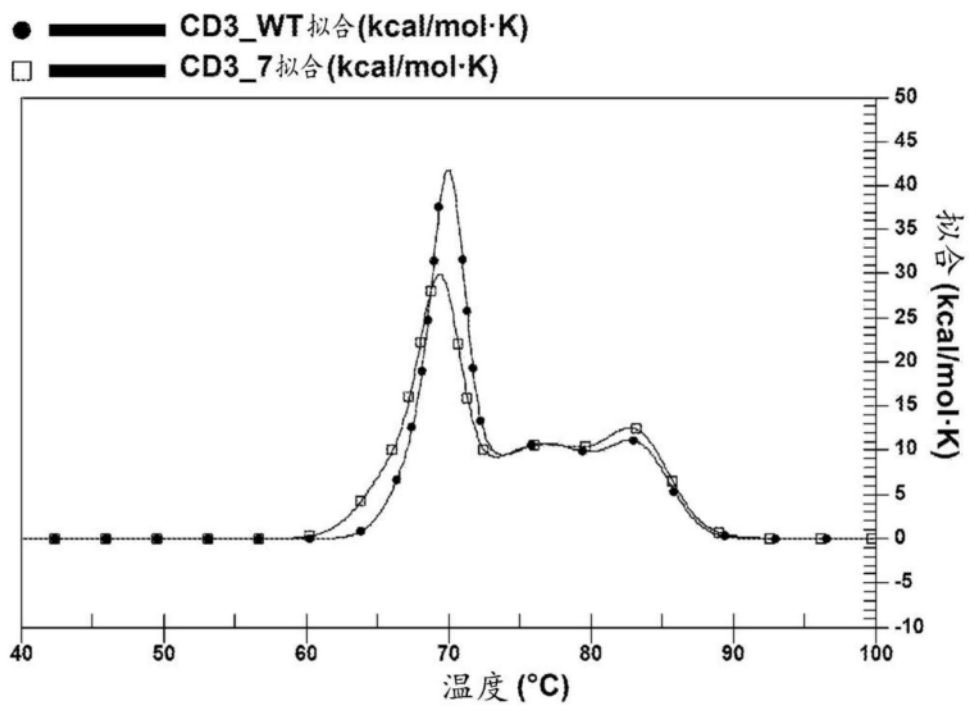
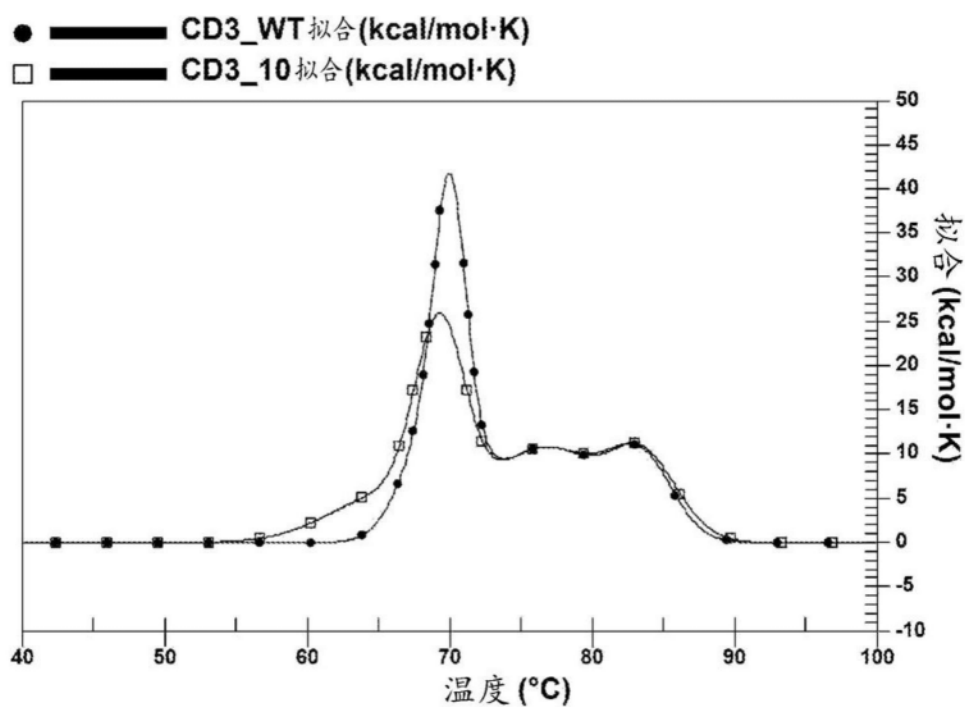
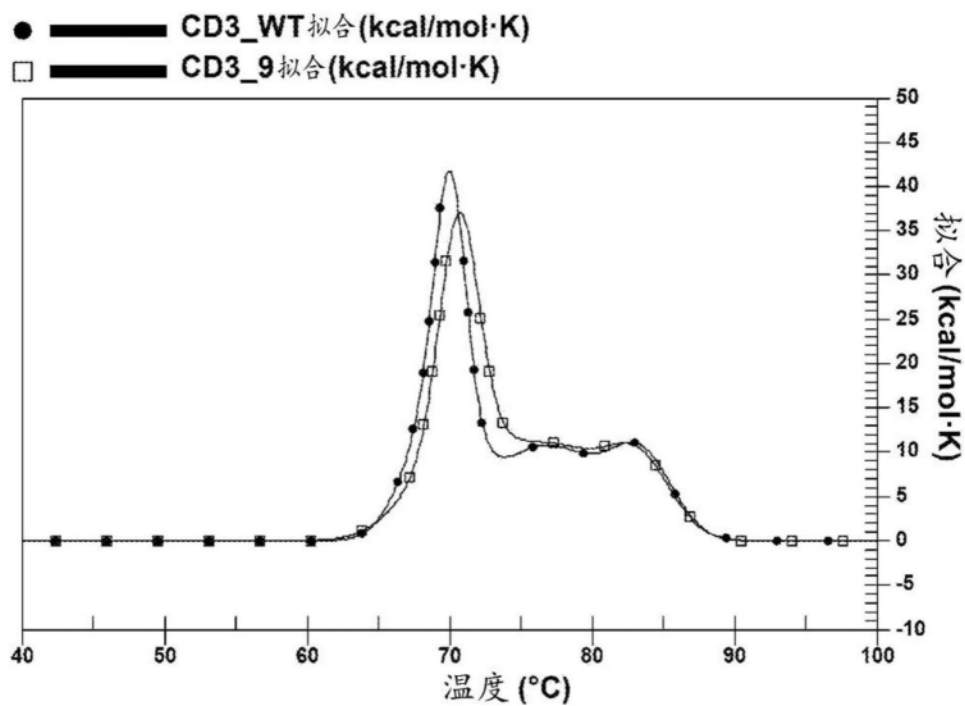


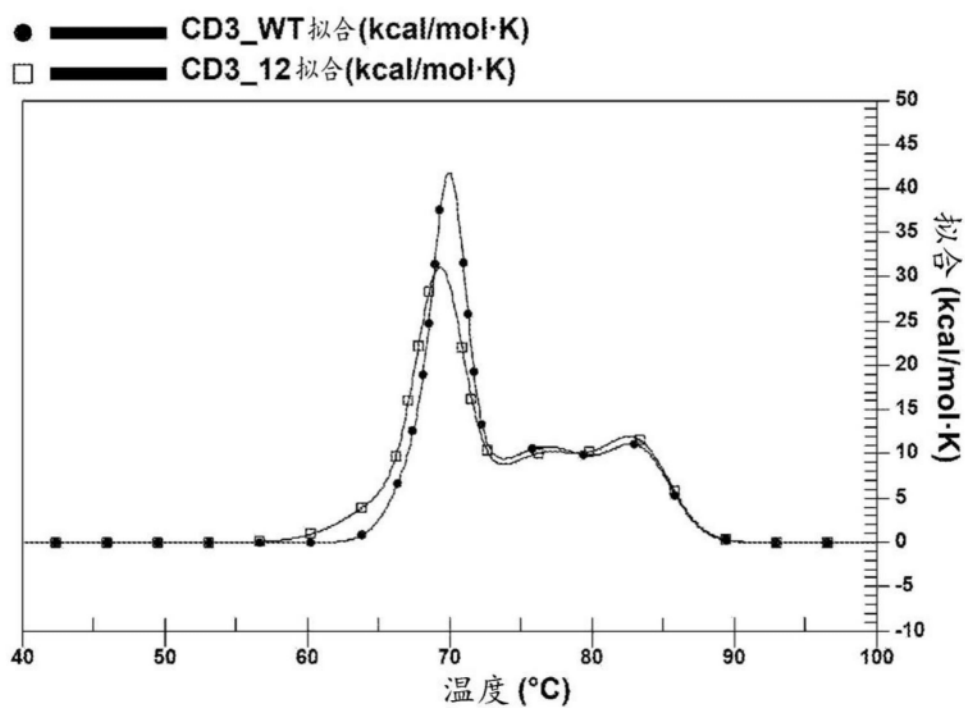
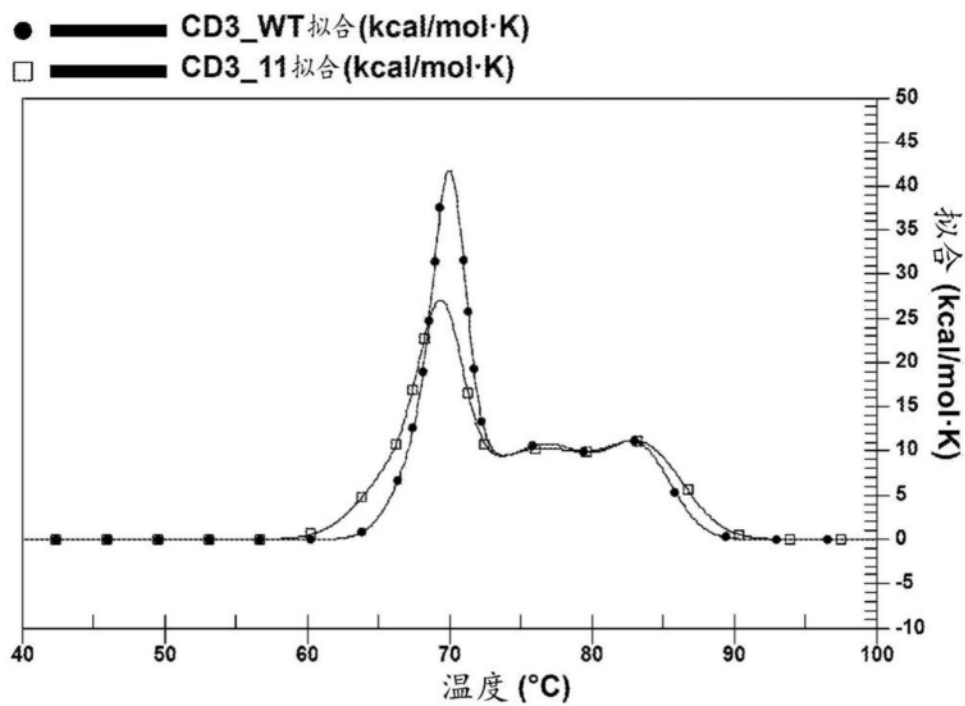
图2E

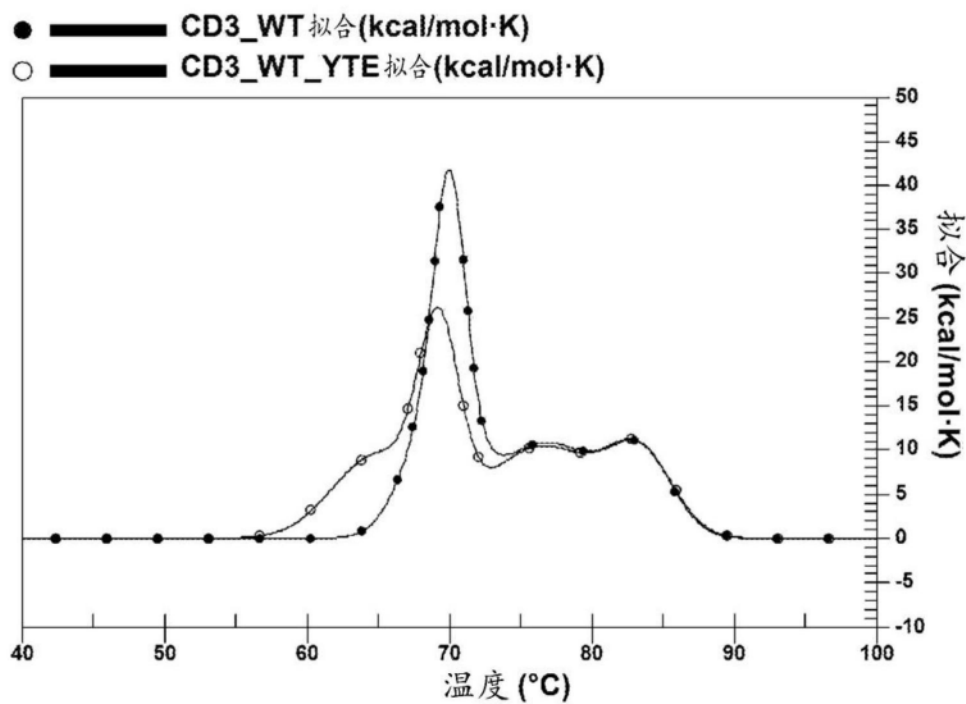
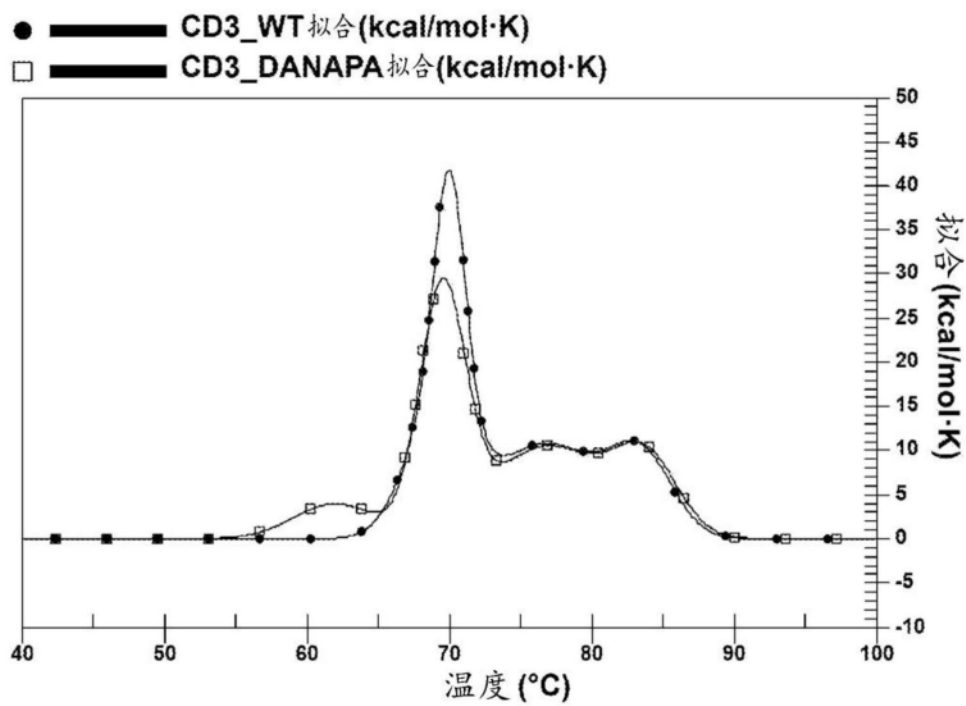


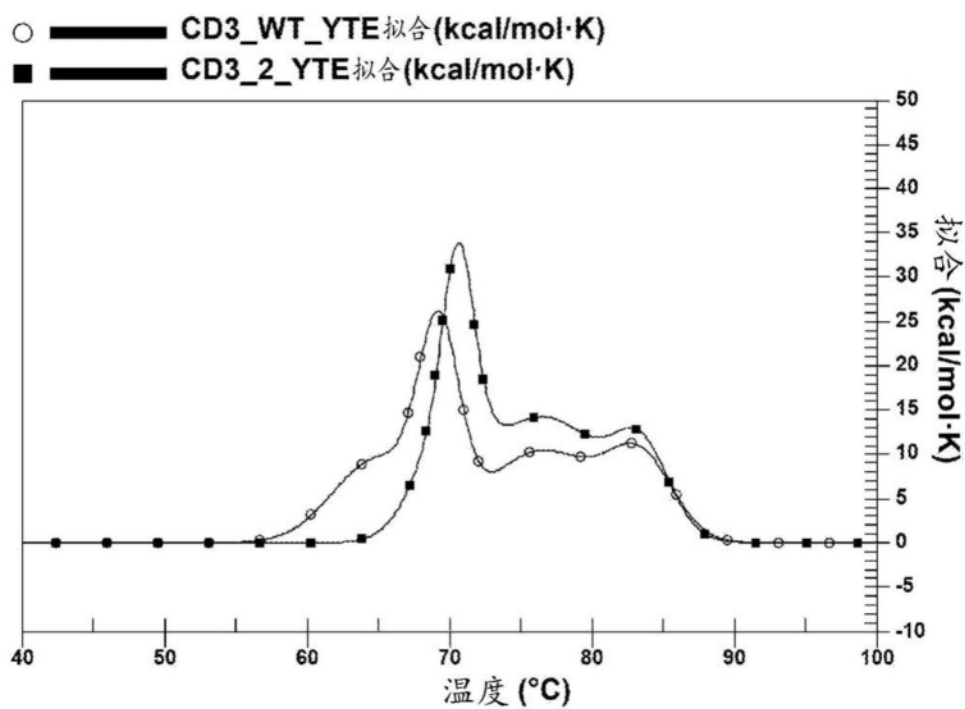
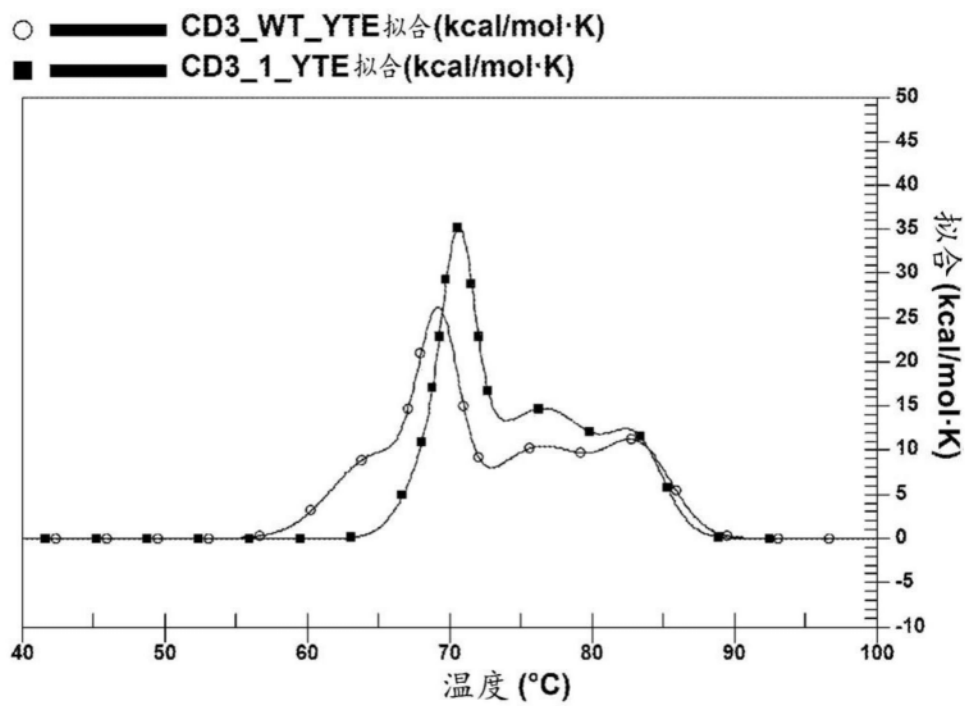


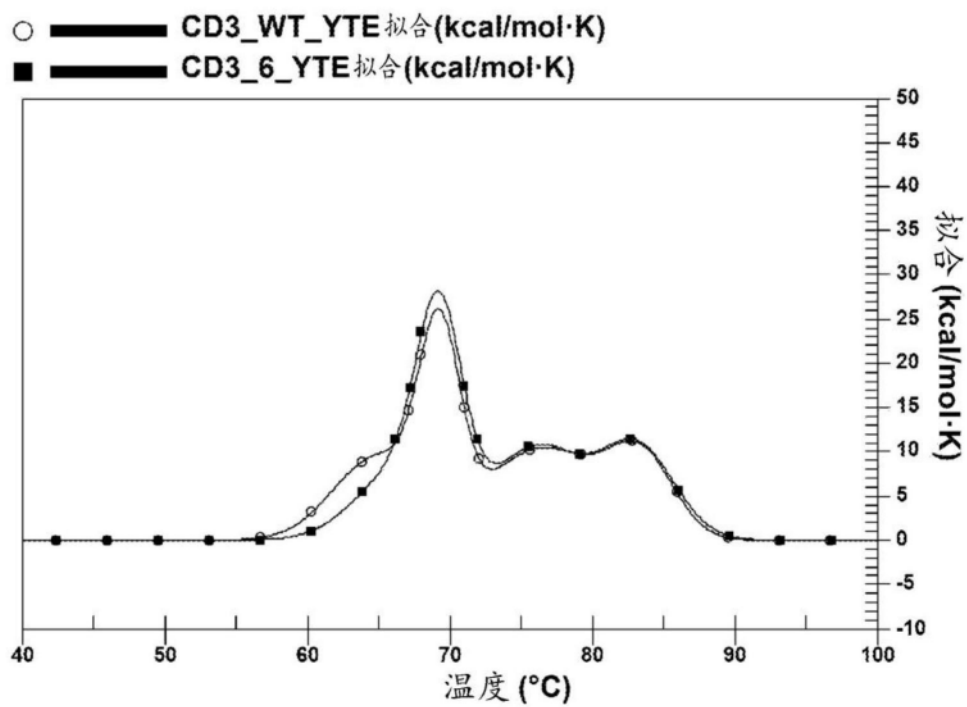
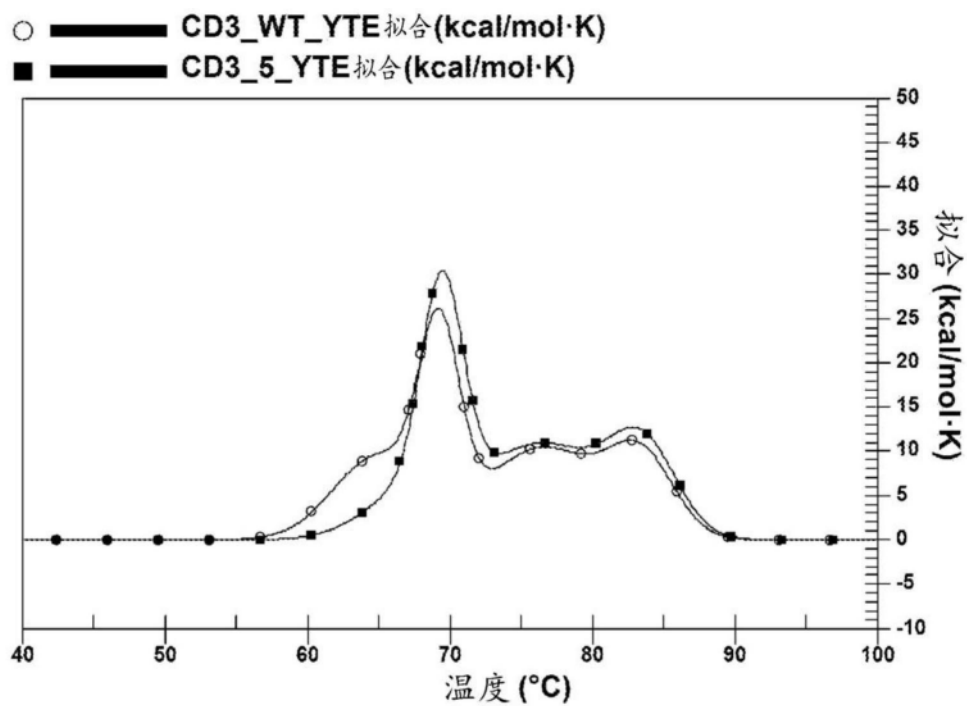


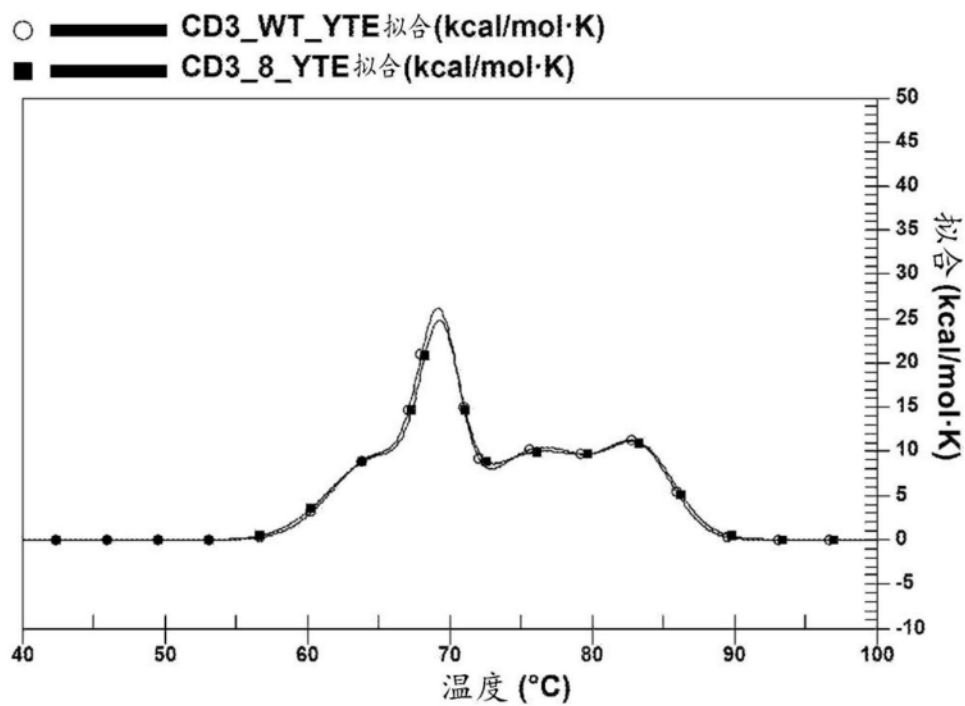
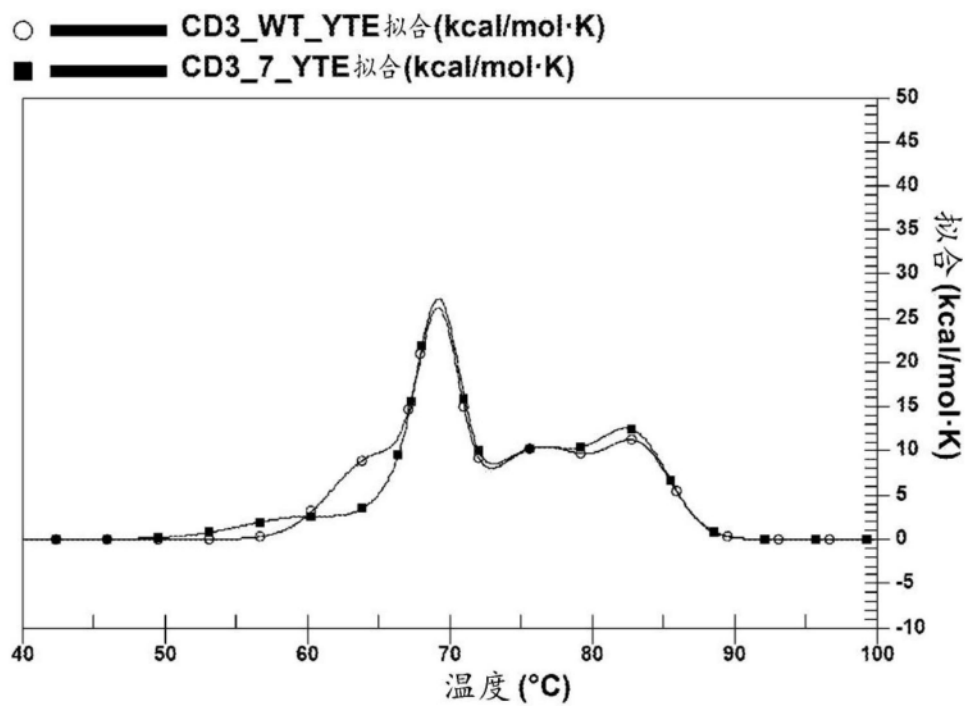


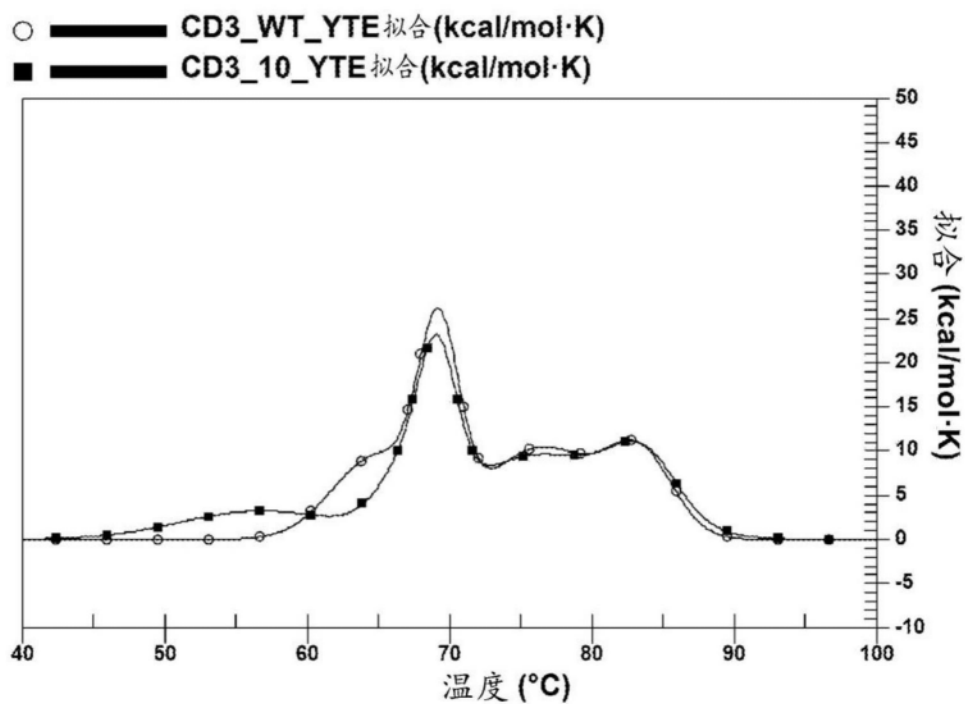
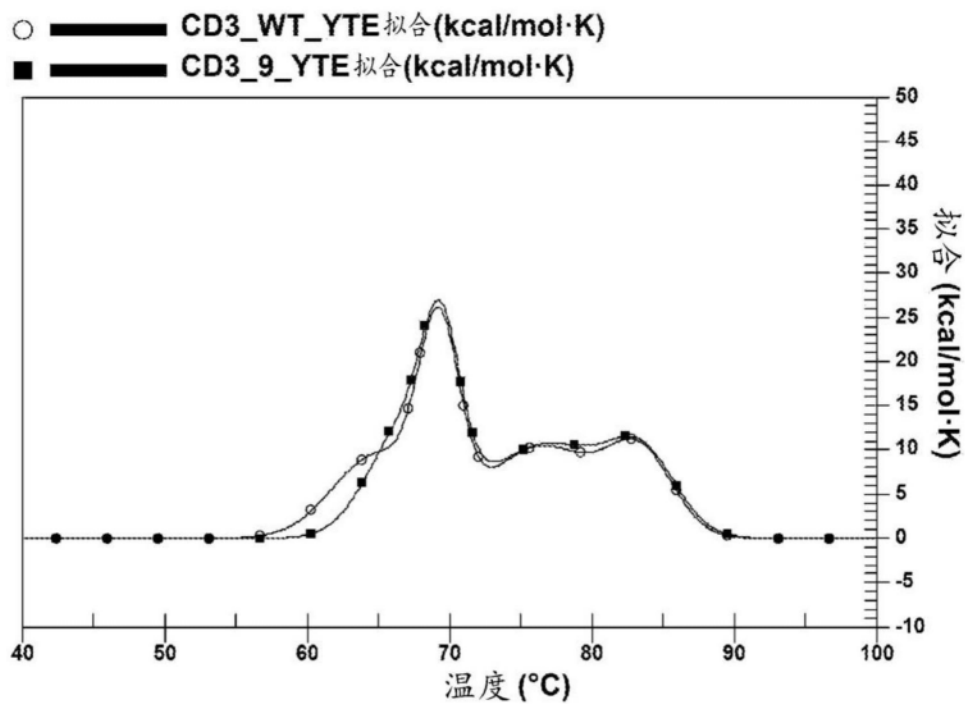


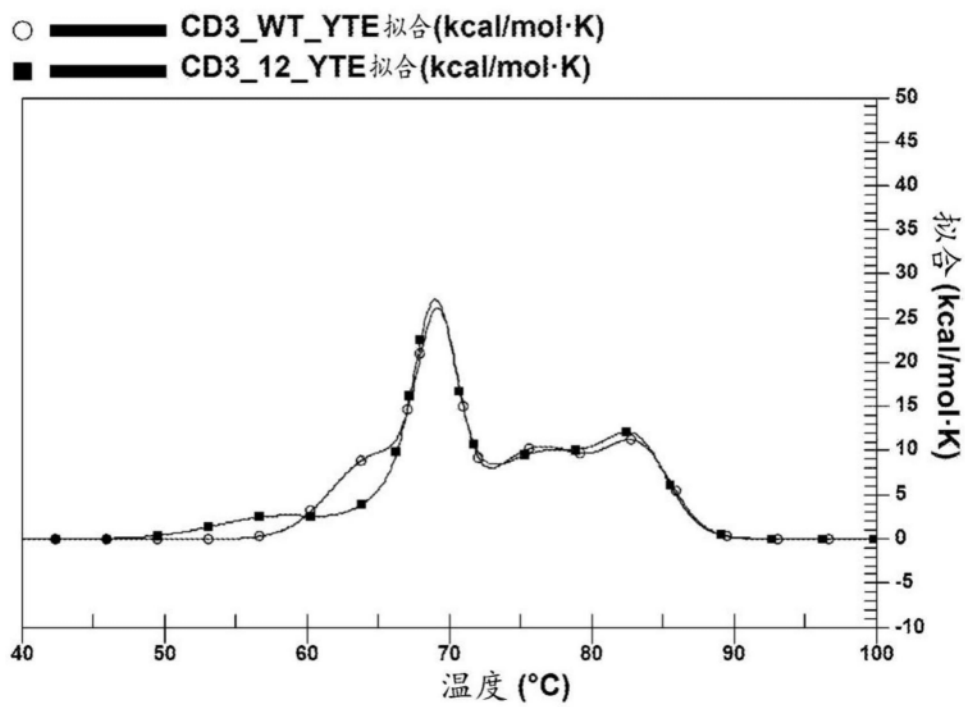
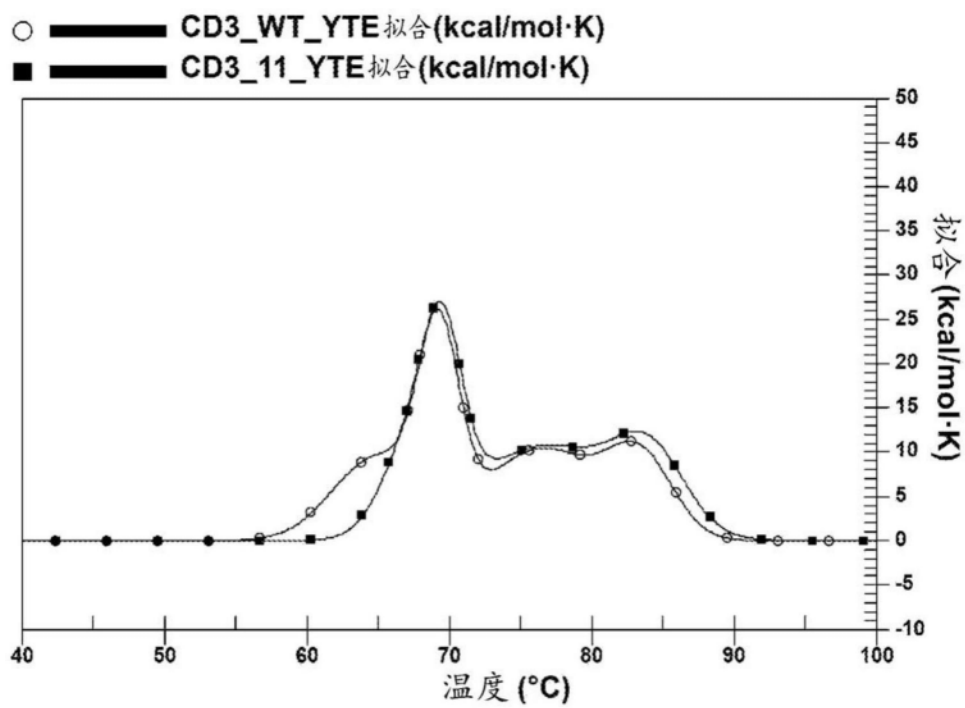












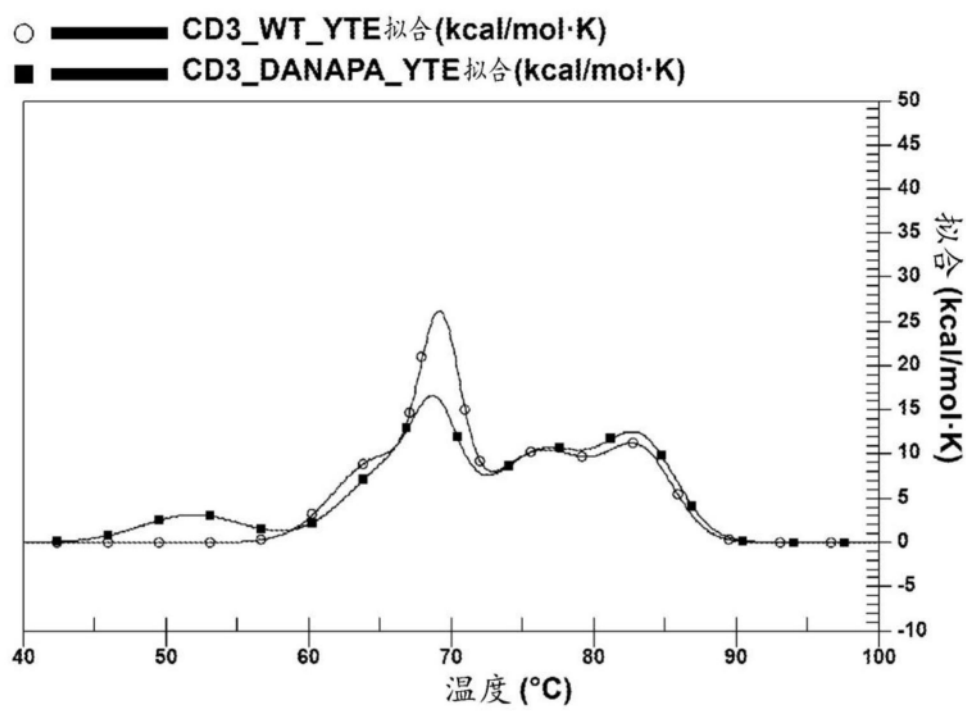
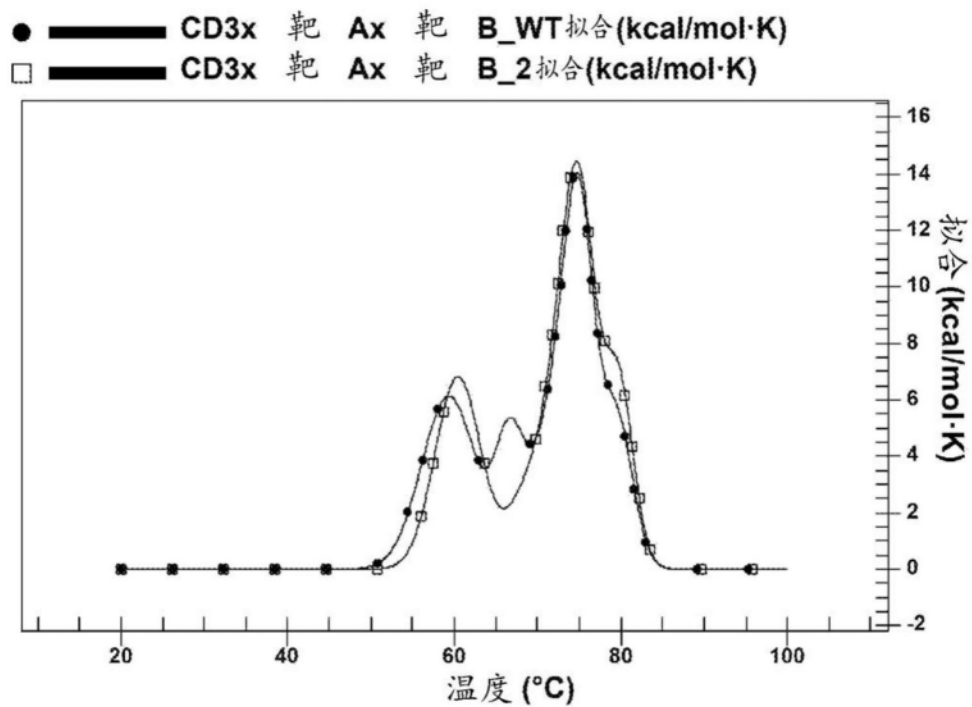
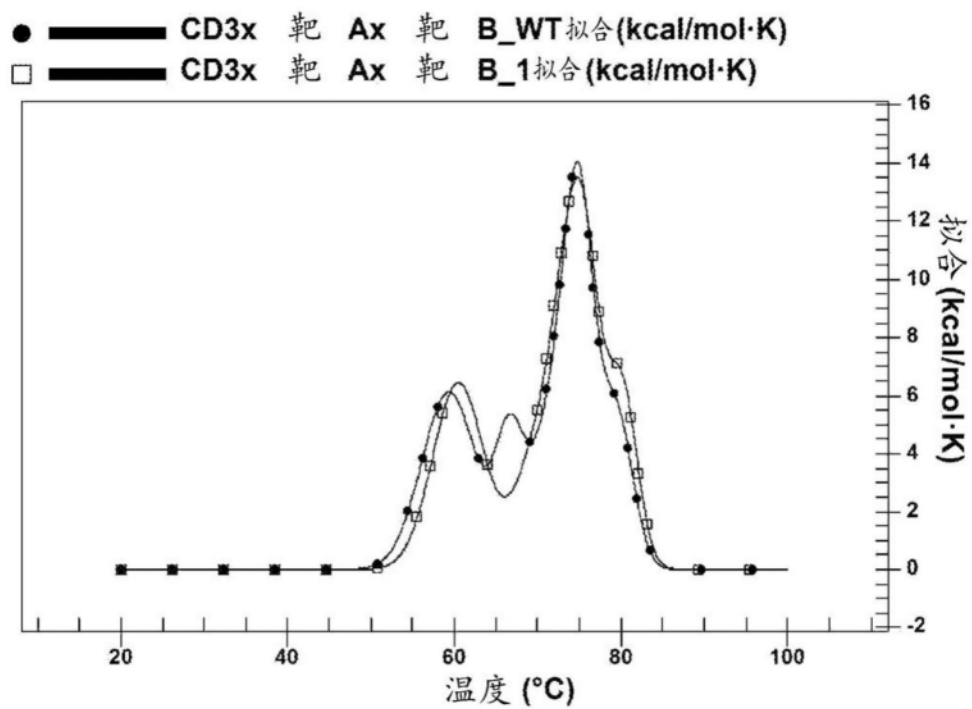
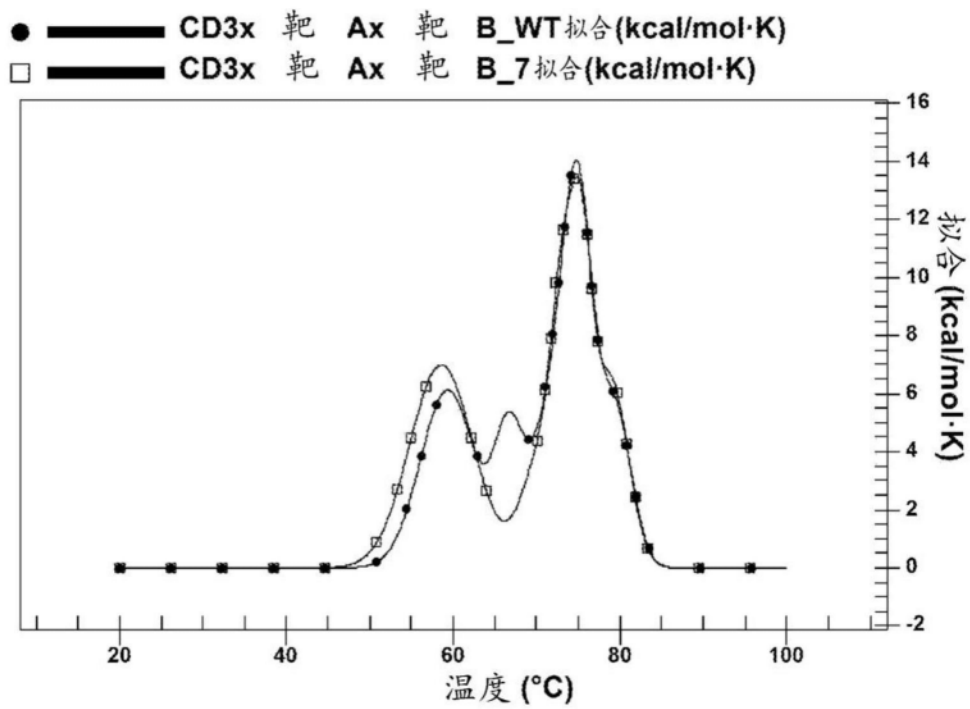
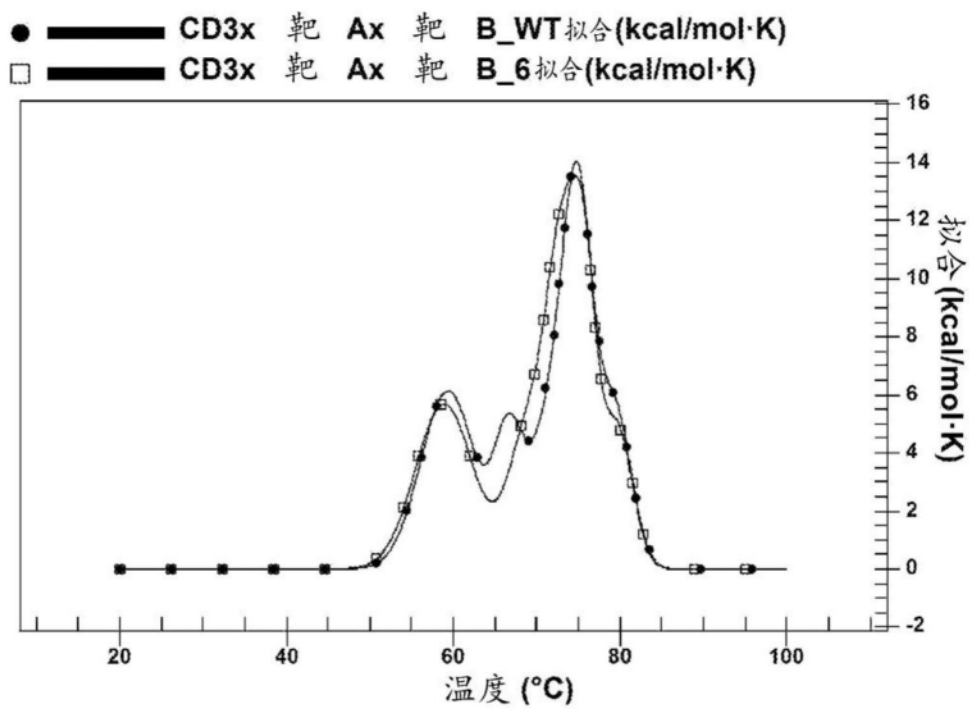
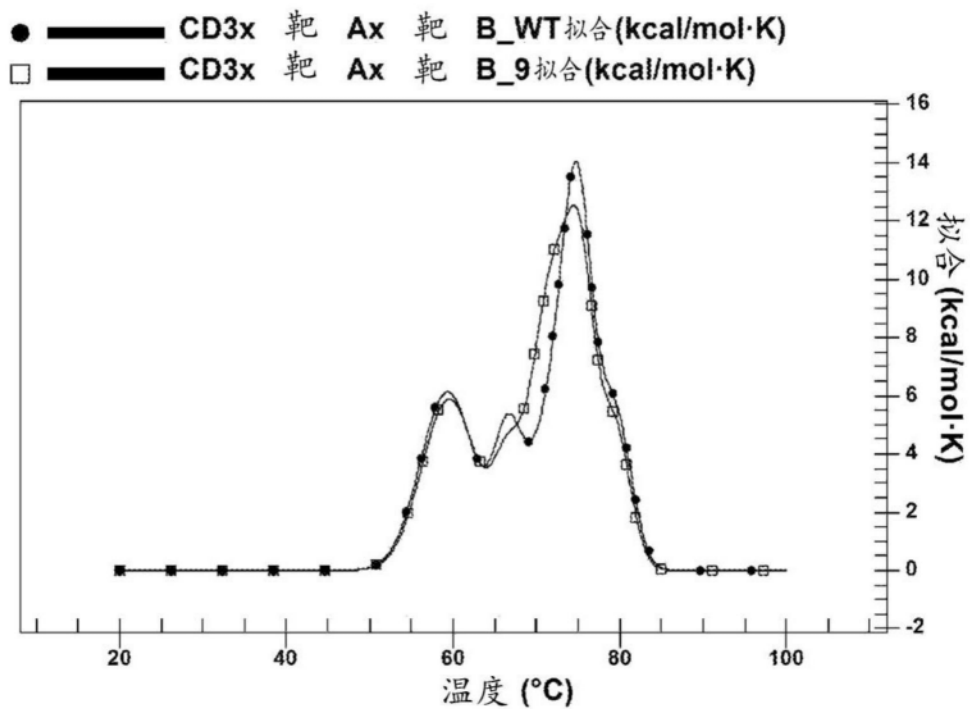
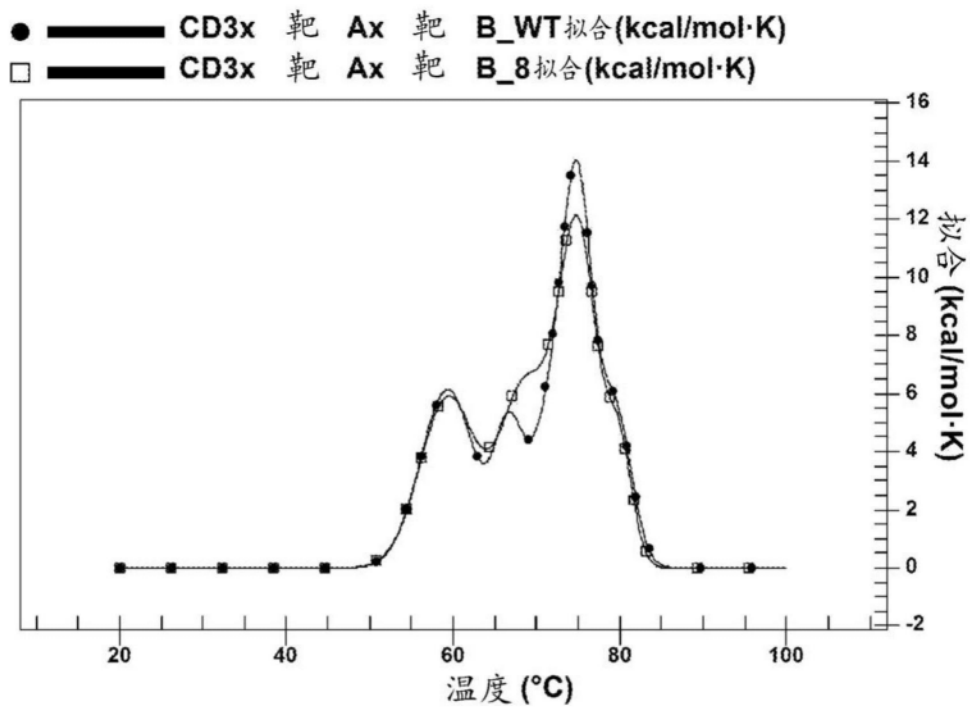


图3A







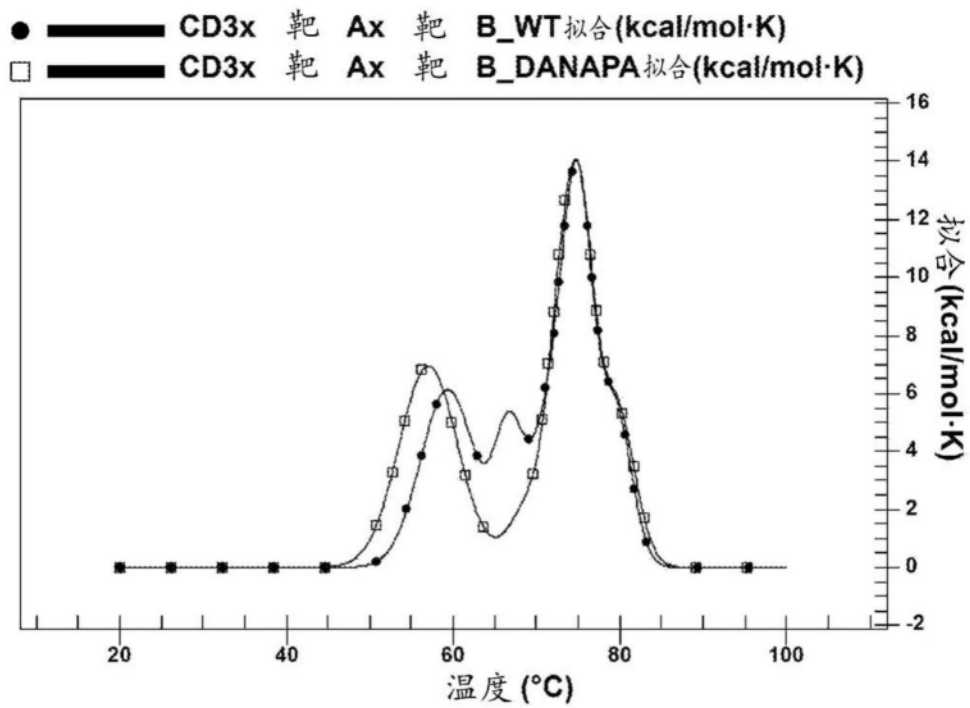
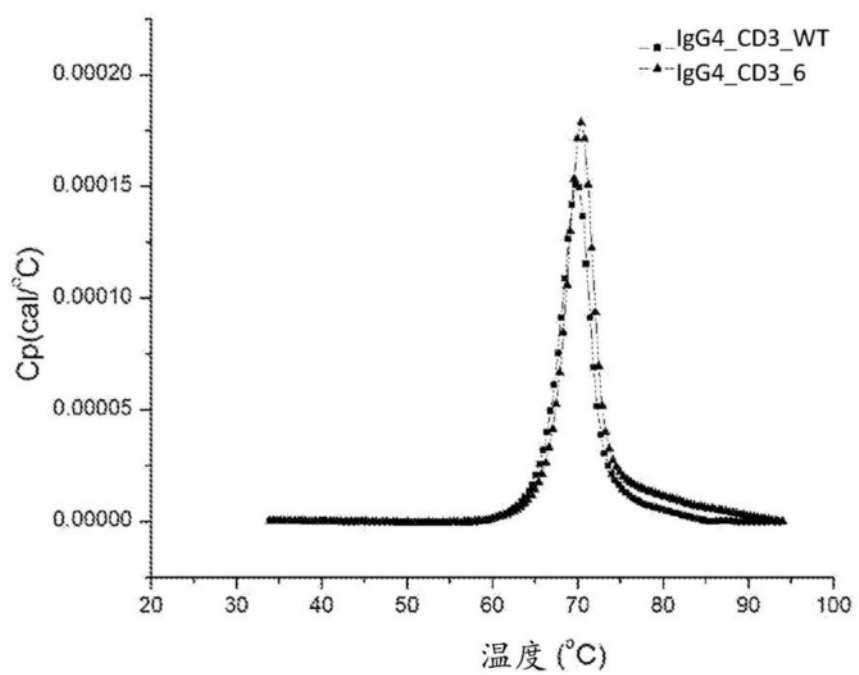
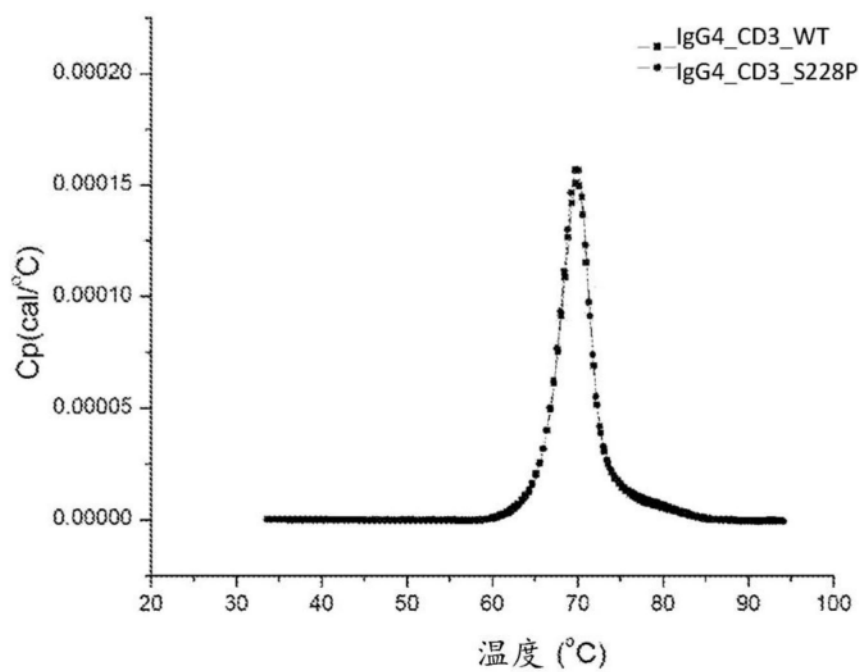
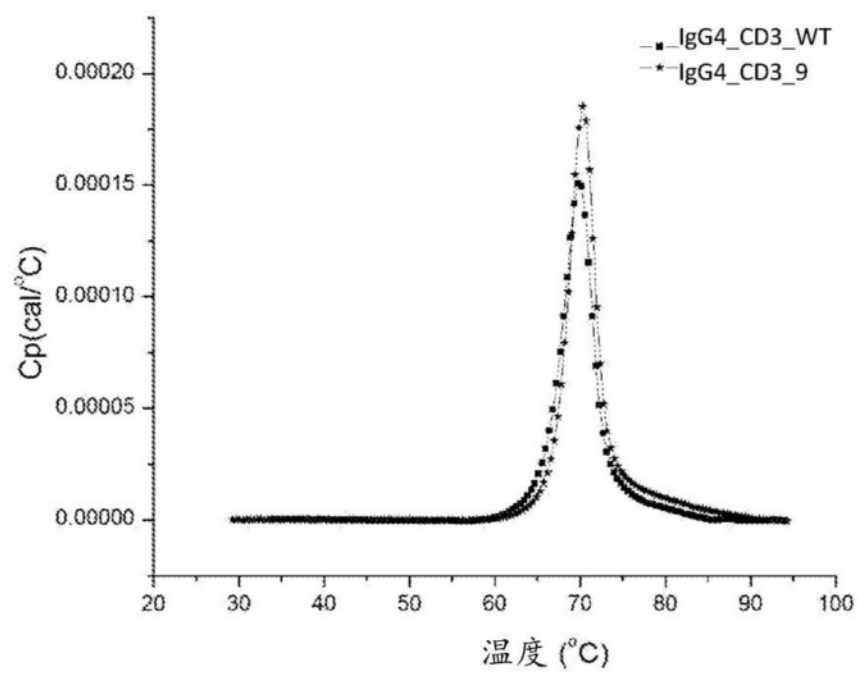
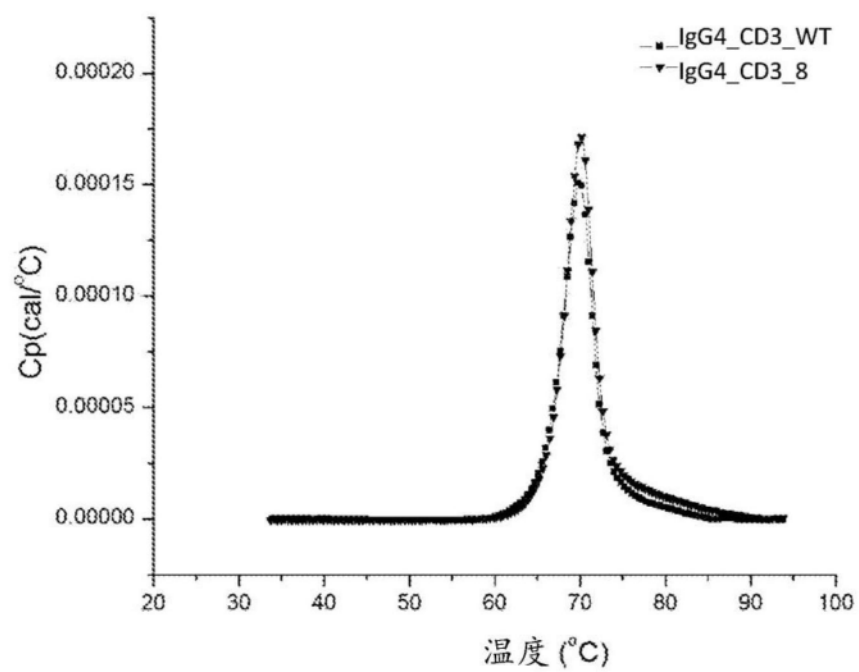
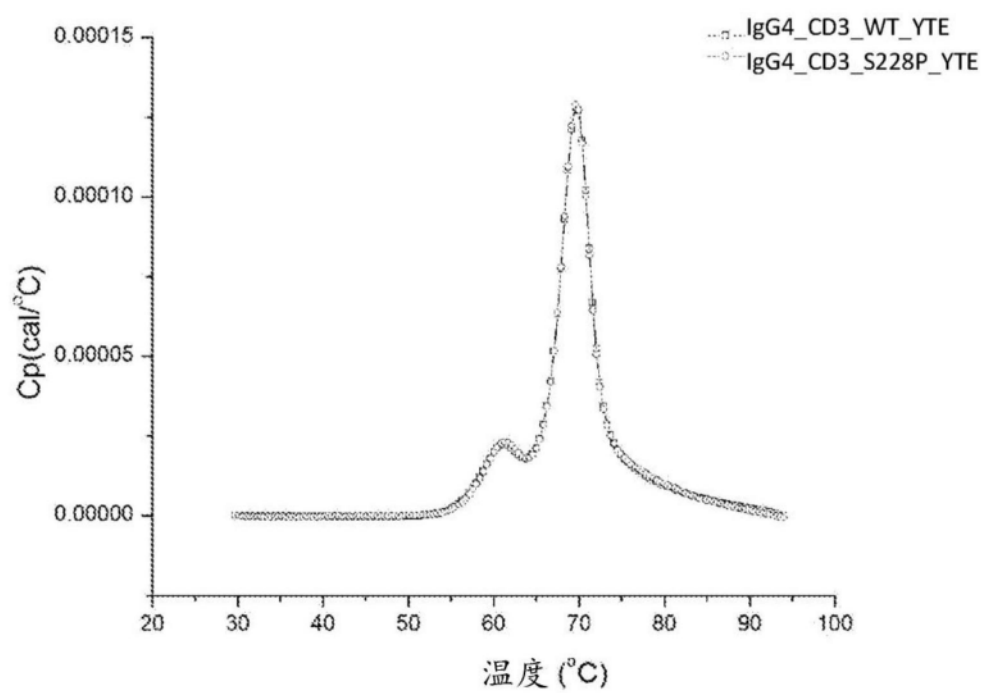
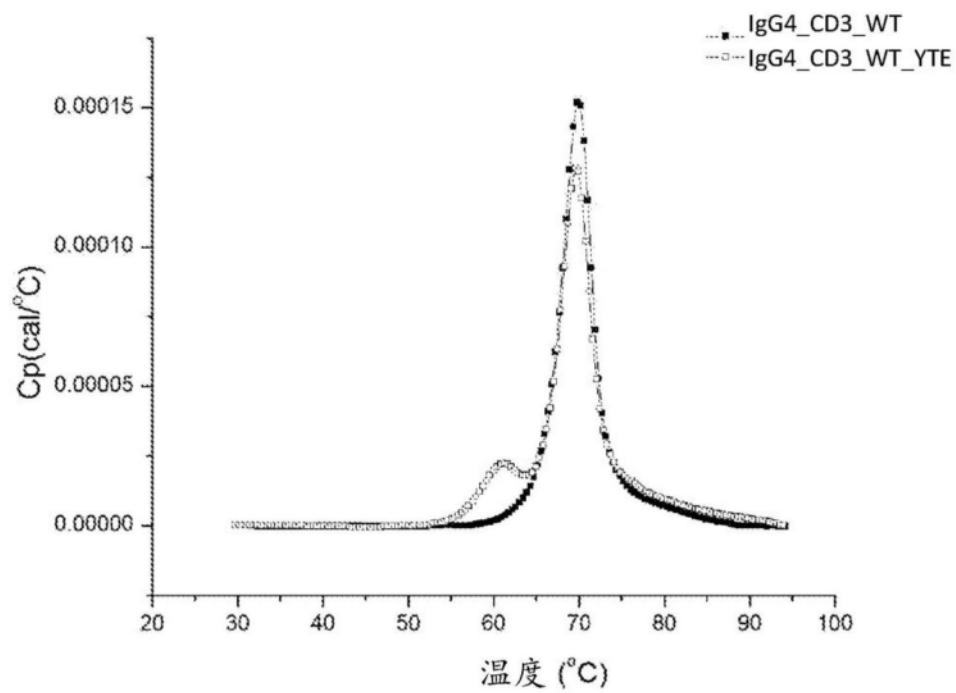
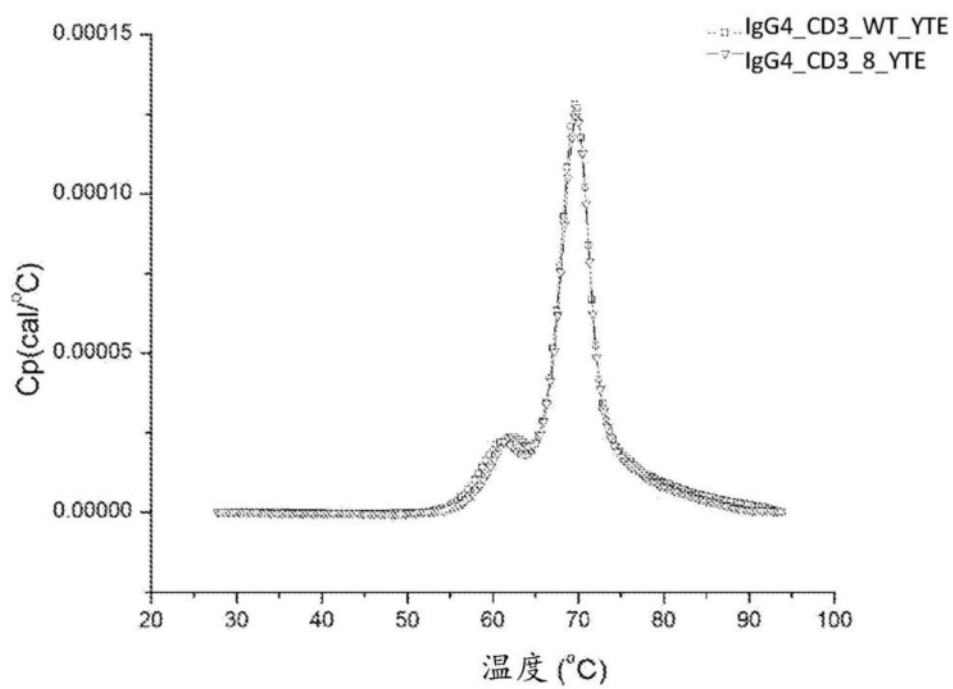
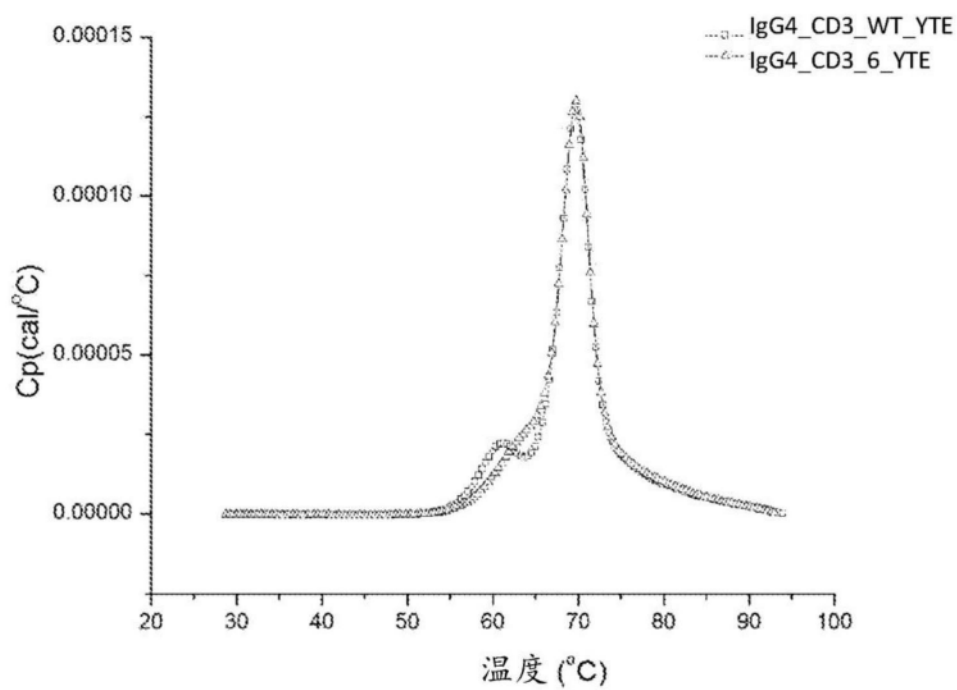


图3B









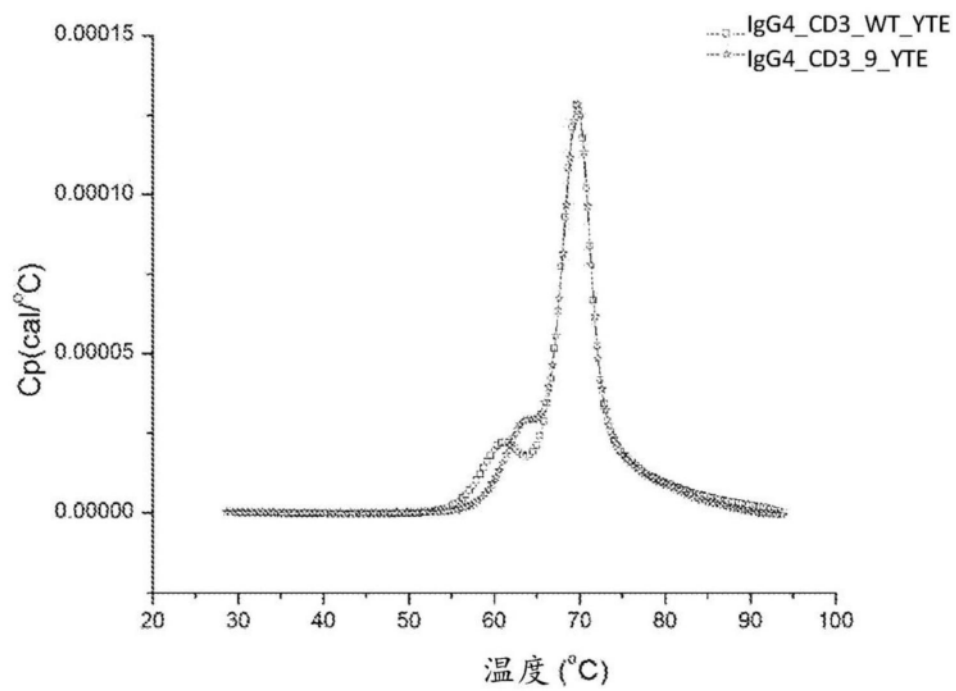
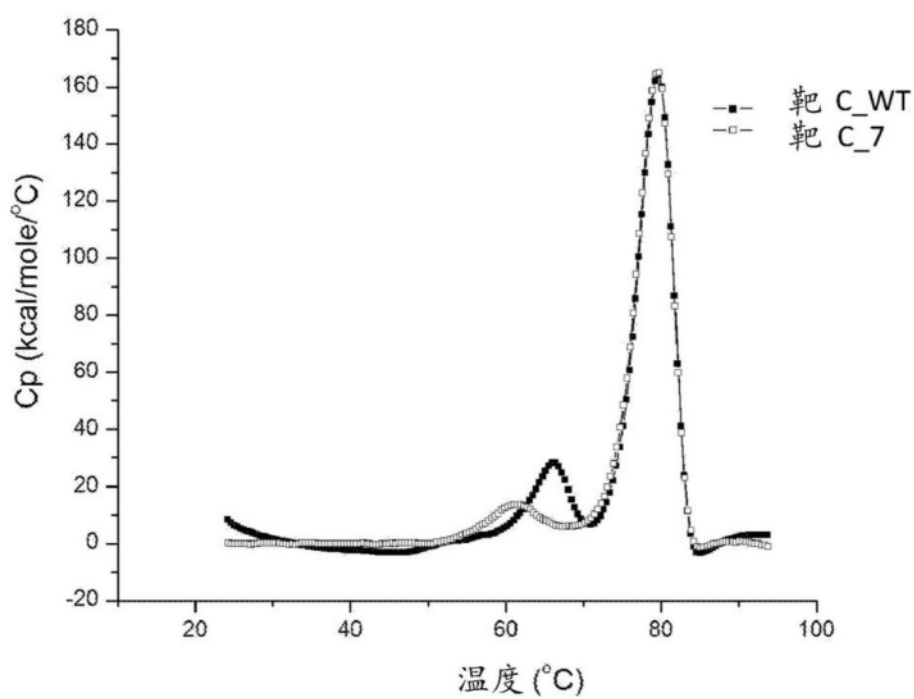
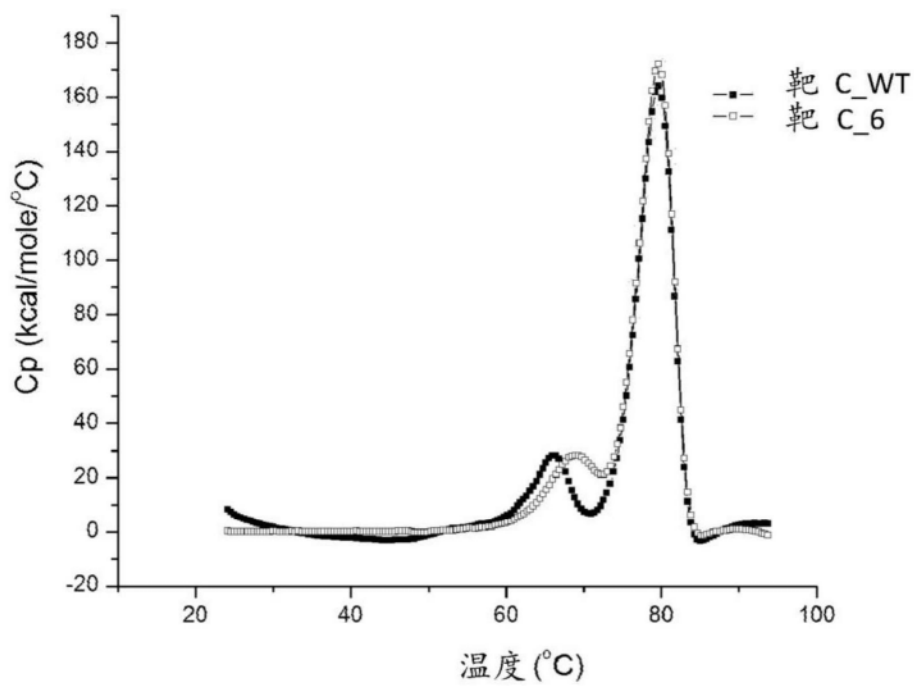
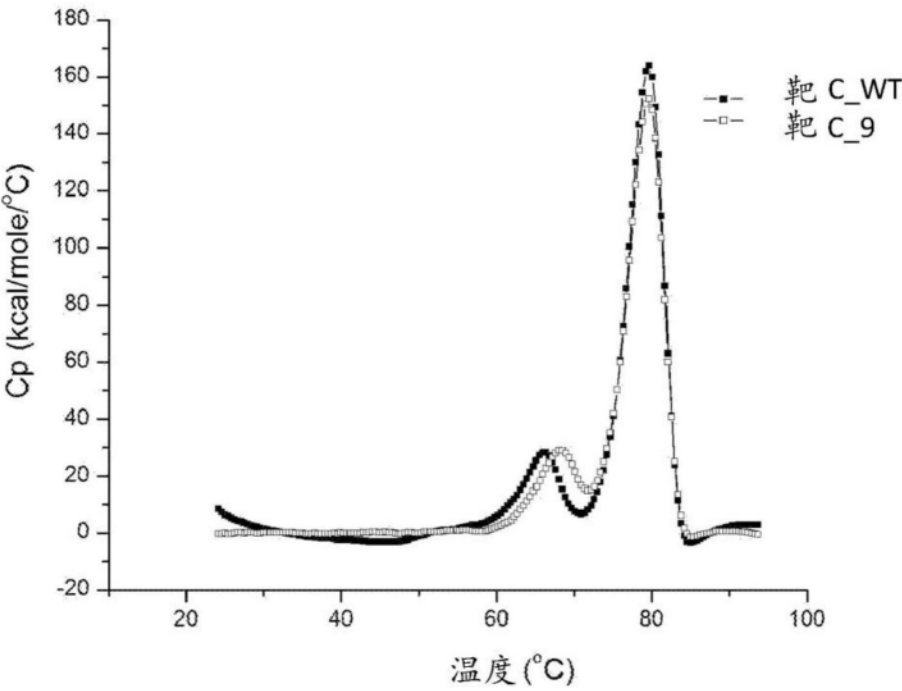
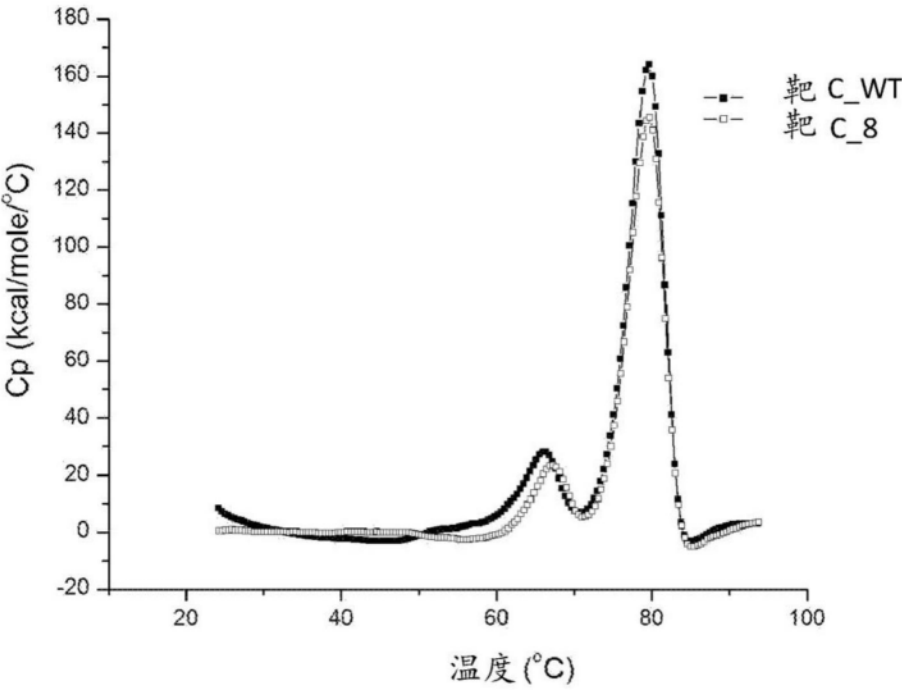
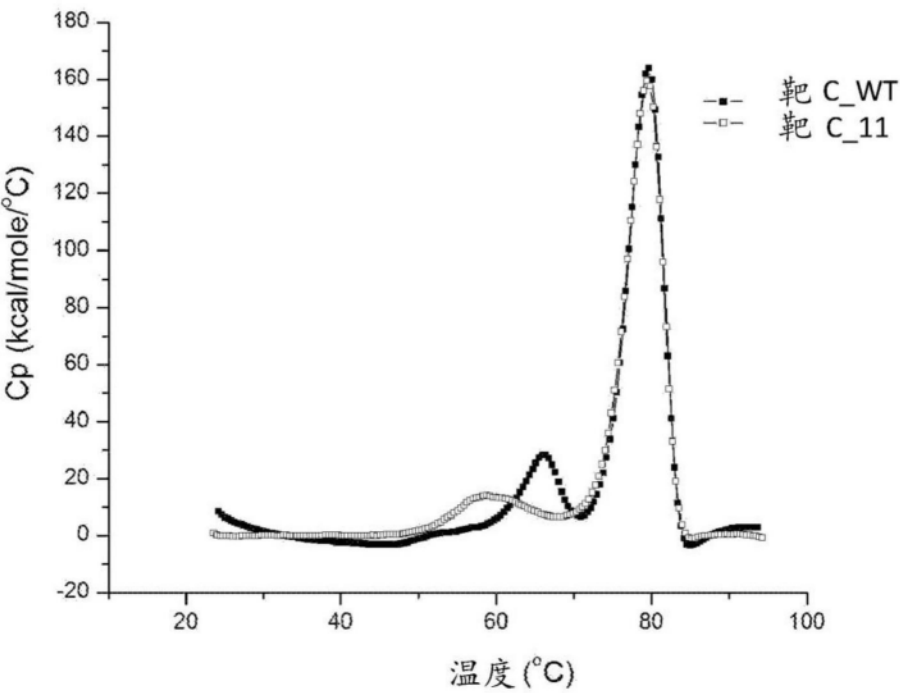
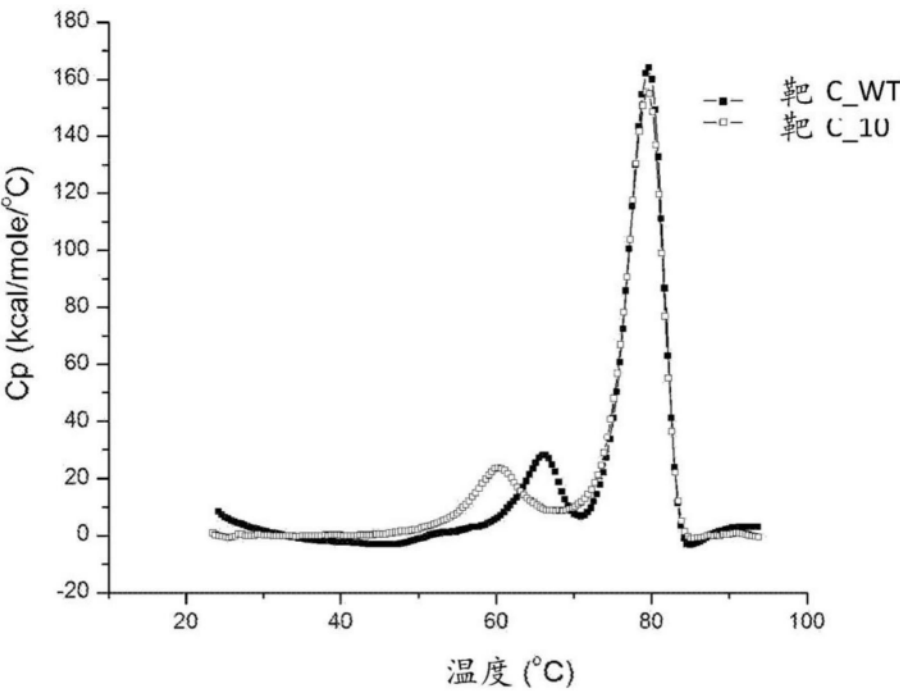


图3C







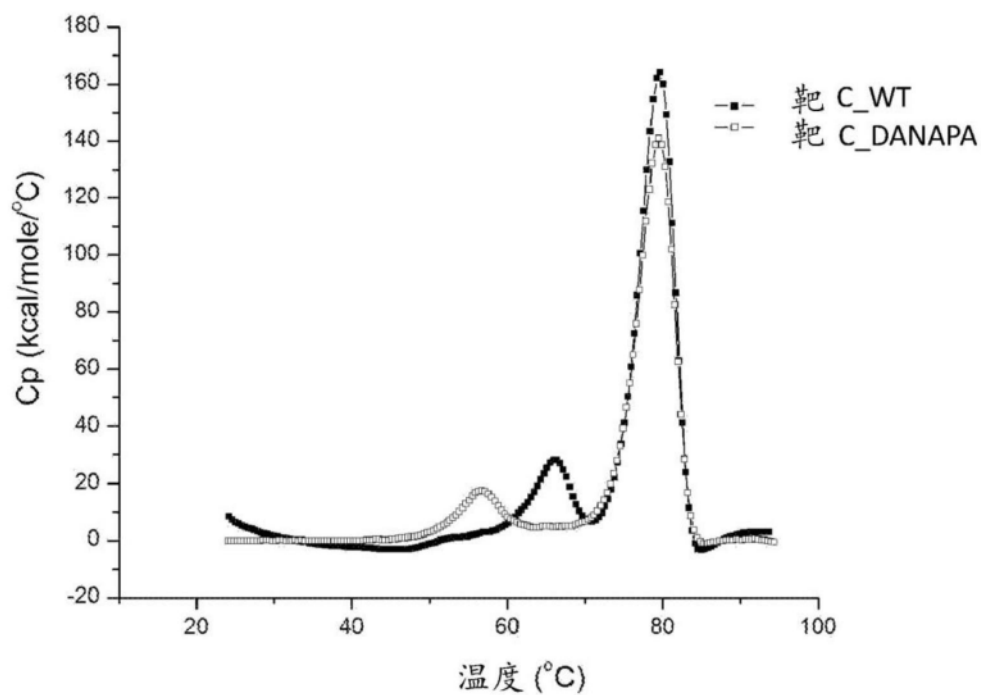


图3D

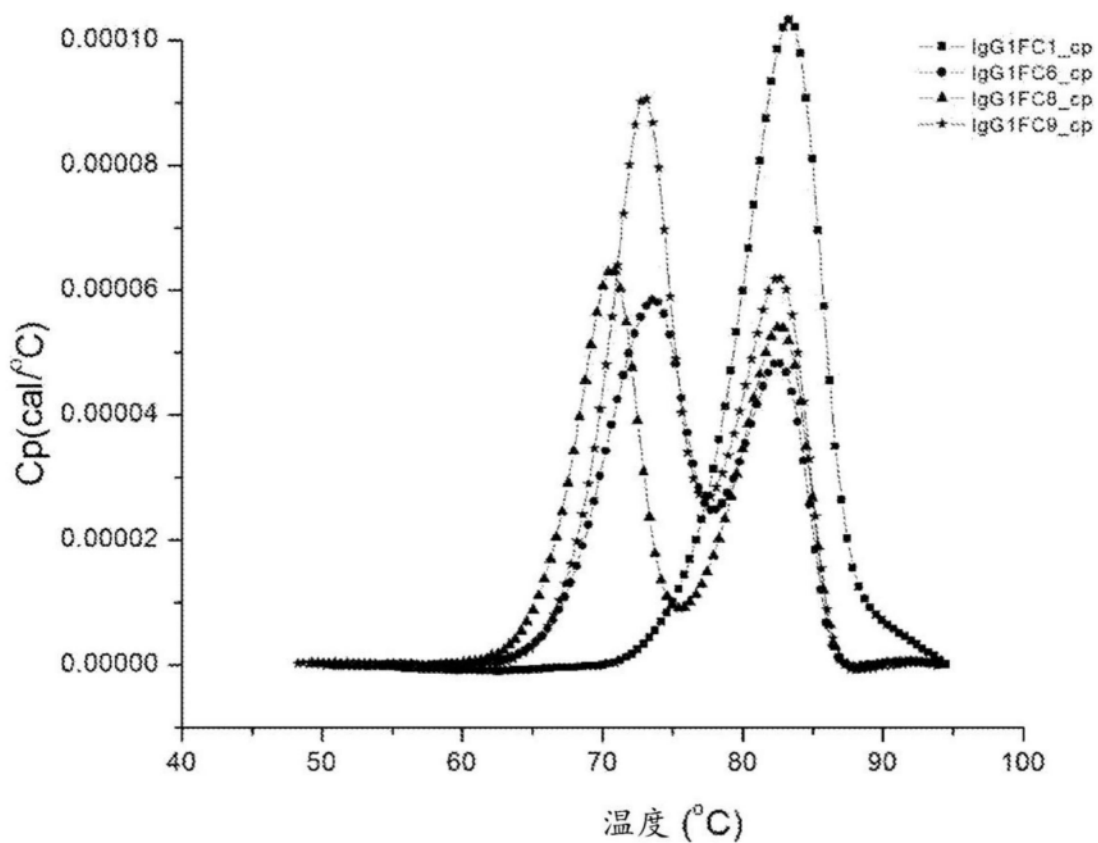


图4

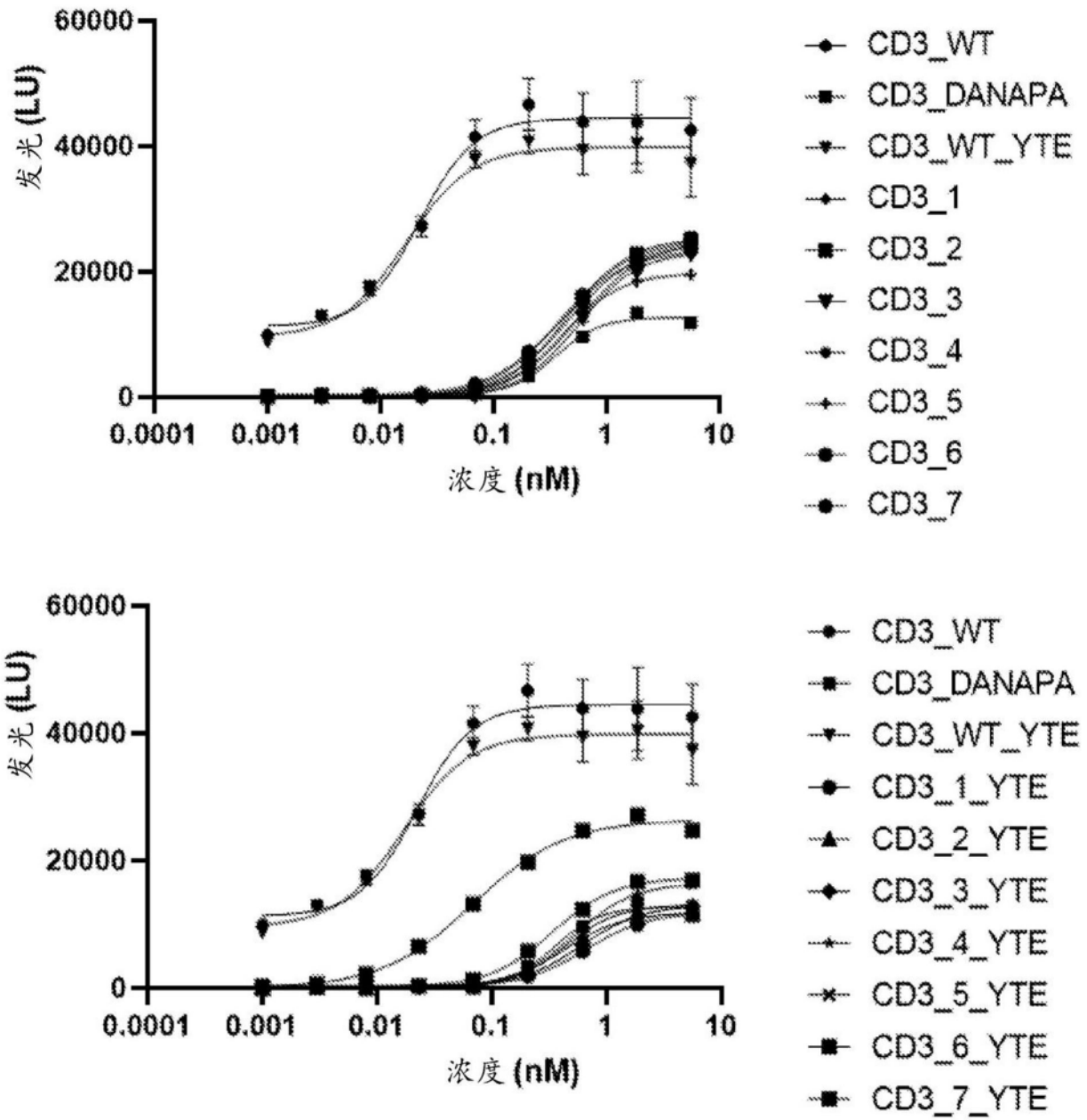


图5A1

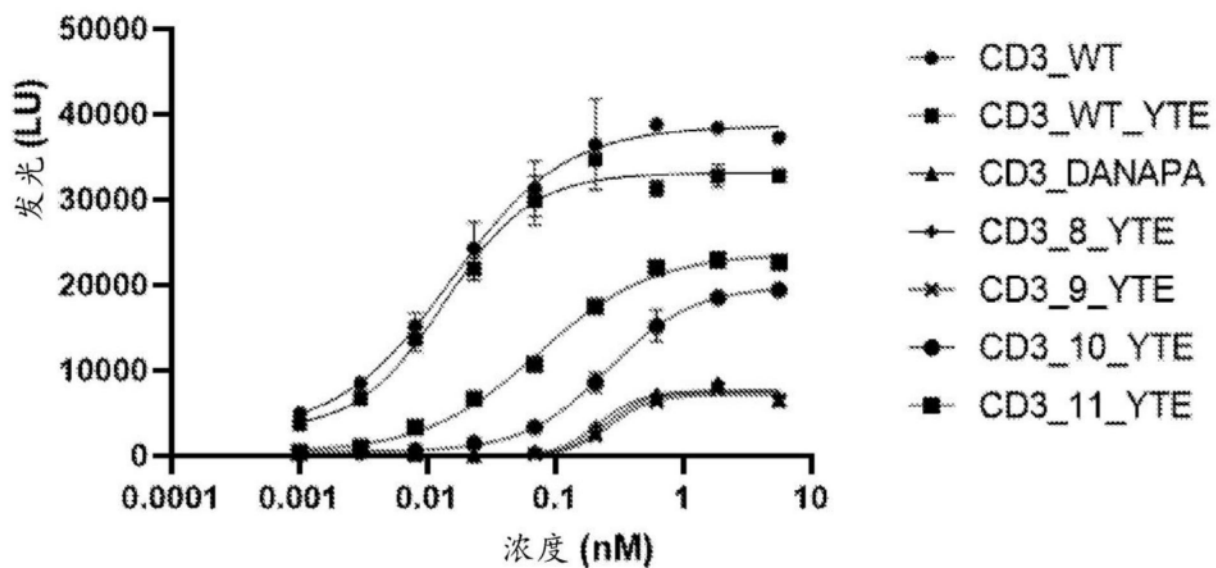
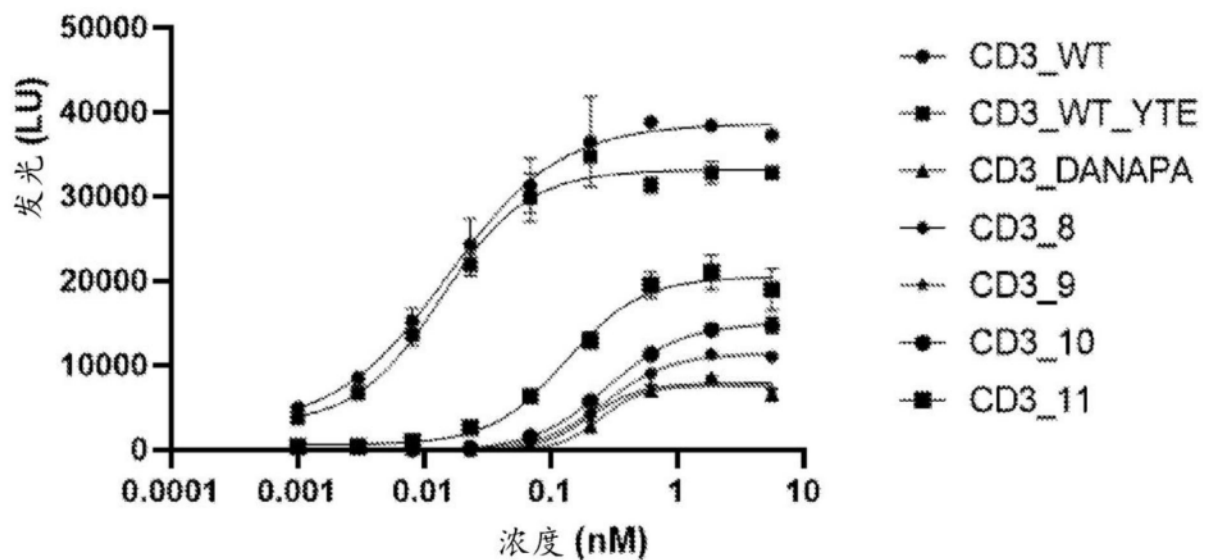


图5A2

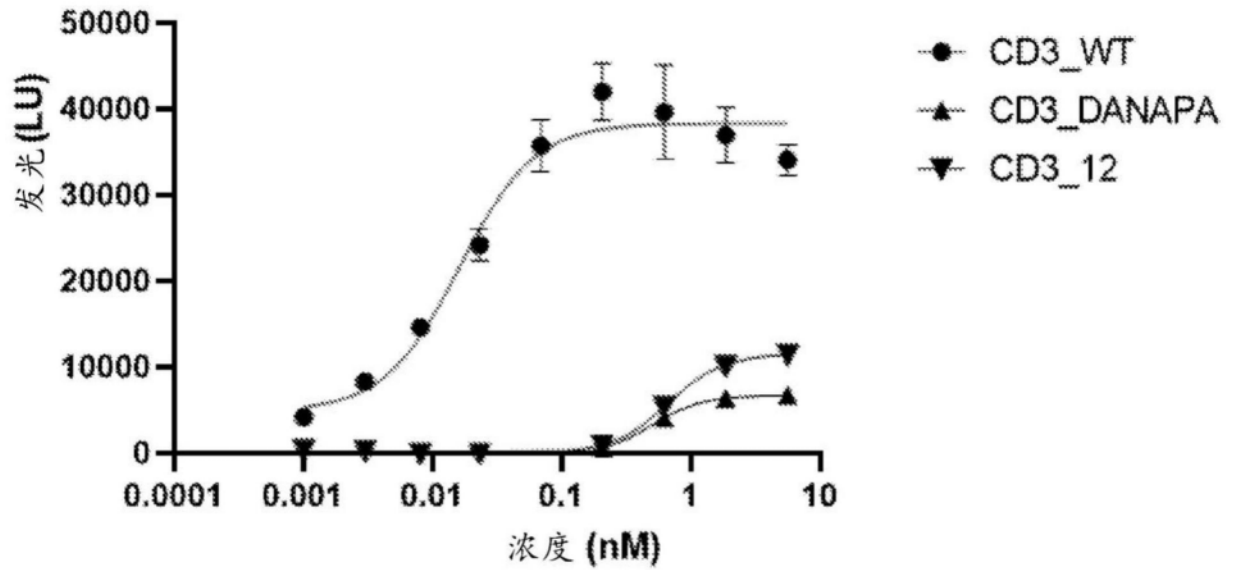


图5A3

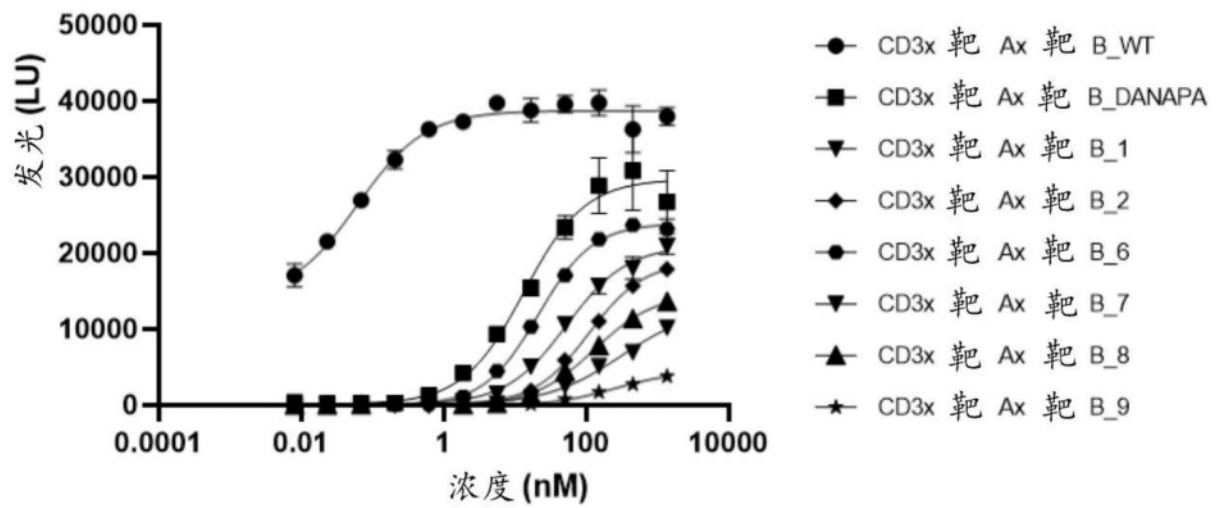


图5B

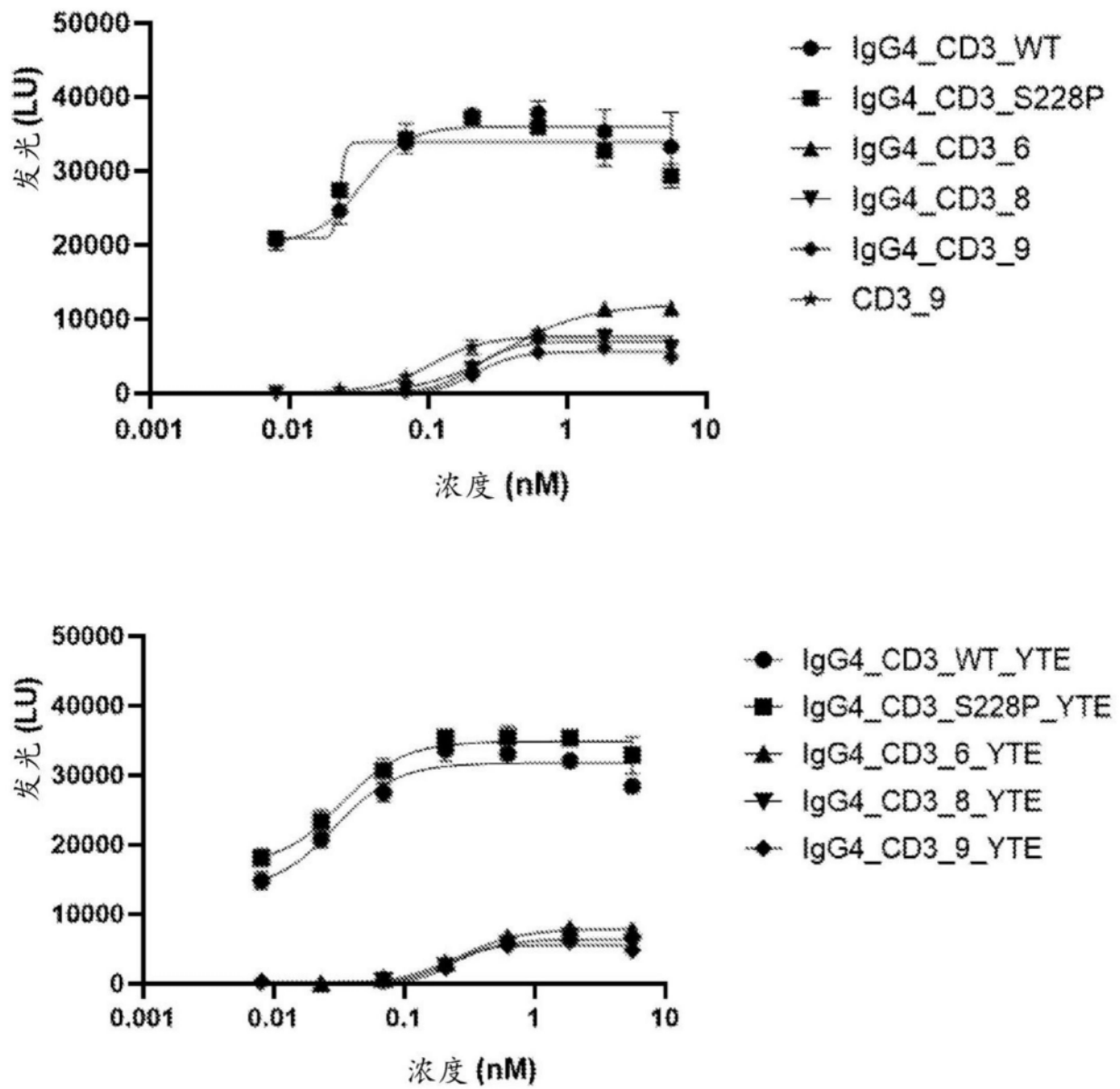


图5C