



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112584865 A

(43) 申请公布日 2021.03.30

(21) 申请号 201980048428.4

J·莫汗 M·P·西切娃

(22) 申请日 2019.07.19

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

代理人 封新琴

62/701,065 2018.07.20 US

(51) Int.Cl.

62/844,958 2019.05.08 US

A61K 45/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 47/68 (2006.01)

2021.01.19

C07K 16/28 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/042545 2019.07.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/018879 EN 2020.01.23

(71) 申请人 表面肿瘤学公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 B·普林茨 N·博兰 K·舒茨

权利要求书6页 说明书69页

J·布科夫斯基 J·西蒙兹

序列表366页 附图29页

(54) 发明名称

抗CD112R组合物和方法

(57) 摘要

本发明提供抗CD112R抗体组合物和其于治疗癌症的用途。

1. 一种经分离抗体,所述经分离抗体包含:

i) (a) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCDR3; 或

ii) (a) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的LCDR3; 或

iii) (a) 包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的LCDR3; 或

iv) (a) 包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的LCDR3; 或

v) (a) 包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:402的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:405的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列的LCDR3; 或

vi) (a) 包含SEQ ID NO:501的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:502的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:503的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:504的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:505的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:506的氨基酸序列的LCDR3; 或

vii) (a) 包含SEQ ID NO:601的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:602的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:603的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:604的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:605的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:606的氨基酸序列的LCDR3; 或

viii) (a) 包含SEQ ID NO:701的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:702的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:703的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:704的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:705的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:706的氨基酸序列的LCDR3; 或

ix) (a) 包含SEQ ID NO:801的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:802的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:803的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:804的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:805的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列的LCDR3; 或

x) (a) 包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:904的氨基

酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的LCDR3; 或

xi) (a) 包含SEQ ID NO:1001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:1002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:1003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:1004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:1005的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:1006的氨基酸序列的LCDR3; 或

xii) (a) 包含SEQ ID NO:2001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:2003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:2004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:2005的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:2006的氨基酸序列的LCDR3; 或

xiii) (a) 包含SEQ ID NO:3001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:3002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:3004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:3005的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:3006的氨基酸序列的LCDR3; 或

xiv) (a) 包含SEQ ID NO:4001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:4002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:4003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:4004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:4005的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:4006的氨基酸序列的LCDR3。

2. 根据权利要求1所述的经分离抗体, 其中所述抗体包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL), 其中:

i) 所述VH与SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

ii) 所述VH与SEQ ID NO:112的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:118的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

iii) 所述VH与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

iv) 所述VH与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:318的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

v) 所述VH与SEQ ID NO:412的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:418的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

vi) 所述VH与SEQ ID NO:512的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:518的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

vii) 所述VH与SEQ ID NO:612的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:618的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

viii) 所述VH与SEQ ID NO:712的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:718的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

ix) 所述VH与SEQ ID NO:812的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:818的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

x) 所述VH与SEQ ID NO:912的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:918的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

xi) 所述VH与SEQ ID NO:1012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:1018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

xii) 所述VH与SEQ ID NO:2012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:2018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

xiii) 所述VH与SEQ ID NO:3012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:3018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

xiv) 所述VH与SEQ ID NO:4012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且所述VL与SEQ ID NO:4018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。

3. 根据权利要求1或2所述的经分离抗体,其中所述抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中:

i) 所述VH包含所述SEQ ID NO:12的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:18的氨基酸序列;或

ii) 所述VH包含所述SEQ ID NO:112的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:118的氨基酸序列;或

iii) 所述VH包含所述SEQ ID NO:212的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:218的氨基酸序列;或

iv) 所述VH包含所述SEQ ID NO:312的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:318的氨基酸序列;或

v) 所述VH包含所述SEQ ID NO:412的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:418的氨基酸序列;或

vi) 所述VH包含所述SEQ ID NO:512的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:518的氨基酸序列;或

vii) 所述VH包含所述SEQ ID NO:612的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:618的氨基酸序列;或

viii) 所述VH包含所述SEQ ID NO:712的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:718的氨基酸序列;或

ix) 所述VH包含所述SEQ ID NO:812的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:818的氨基酸序列;或

x) 所述VH包含所述SEQ ID NO:912的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:918的氨基酸序列;或

xi) 所述VH包含所述SEQ ID NO:1012的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:1018的氨基酸序列;或

xii) 所述VH包含所述SEQ ID NO:2012的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:2018的氨基酸序列;或

xiii) 所述VH包含所述SEQ ID NO:3012的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:3018的氨基酸序列;或

xiv) 所述VH包含所述SEQ ID NO:4012的氨基酸序列且所述VL包含所述SEQ ID NO:4018的氨基酸序列。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体是抗体片段。

6. 根据权利要求6所述的经分离抗体,其中所述片段是Fab、Fab'、Fv、scFv或(Fab')₂。

7. 根据权利要求1到5中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体是全长抗体。

8. 根据权利要求1到8中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体的Fc区包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

9. 根据权利要求1到8中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体包含人IgG1重链恒定区。

10. 根据权利要求1到8中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体包含人IgG4重链恒定区。

11. 根据权利要求11所述的经分离抗体,其中所述抗体包含突变体人IgG4重链恒定区。

12. 根据权利要求11所述的经分离抗体,其中所述突变体IgG4重链恒定区包含选自以下的突变:根据EU编号编号的Ser228处的取代、Leu235处的取代、Asn297处的取代或其组合。

13. 根据权利要求11所述的经分离抗体,其中所述突变体IgG4重链恒定区包含根据EU编号编号的S228P取代和L235E取代。

14. 根据权利要求1到9中任一项所述的经分离抗体,其中所述抗体包含人IgG1重链恒定区,且其中所述抗体

i) 增加NK细胞脱粒;且/或

ii) 增加NK细胞的活化;且/或

iii) 增加肿瘤内NK细胞在与抗TIGIT抗体组合呈递时的活化;且/或

iv) 抑制体内肿瘤生长;且/或

v) 在用肿瘤再激发时防止肿瘤植入。

15. 一种根据前述权利要求中任一项所述的抗体的人源化或全人形式。

16. 一种组合物,所述组合物包含根据权利要求1到15中任一项所述的抗体和医药学上

可接受的载体。

17. 根据权利要求16所述的组合物,所述组合物还包含PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3的拮抗剂。

18. 一种增强、增加和/或持续受试者中的抗肿瘤免疫反应的方法,所述方法包括向患有肿瘤的受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

19. 一种增强受试者中的CD8 T细胞活化的方法,所述方法包括向需要CD8 T细胞活化的受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

20. 一种增强受试者中的CD8 T细胞干扰素 γ 产生的方法,所述方法包括向需要CD8 T细胞干扰素 γ 产生的受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

21. 一种增强受试者中的NK细胞活化的方法,所述方法包括向需要NK细胞活化的受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

22. 一种增强受试者中的NK细胞介导的细胞毒性的方法,所述方法包括向需要增加NK细胞介导的细胞毒性的受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

23. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向患有癌症的受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述癌症为癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤或白血病。

25. 根据权利要求23所述的方法,其中所述癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、脑垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌(包括鳞状细胞非小细胞肺癌)、肺腺癌、肺鳞状癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、神经胶质细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌(liver cancer)、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肾细胞癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌(hepatic carcinoma)、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆道癌、胆囊癌、胃癌、黑色素瘤或各种类型的头颈癌(包括头颈部鳞状细胞癌)。

26. 一种增强受试者中CD226与CD112的相互作用的方法,所述方法包括向受试者施用根据权利要求1到15中任一项所述的抗体或根据权利要求16或17所述的组合物。

27. 根据权利要求18到26中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用第二疗法。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是放射性疗法或手术。

29. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用化学疗法、调理剂或调控T细胞耗竭剂。

30. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3的拮抗剂。

31. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用TIGIT或CD96的拮抗剂。

32. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4和CD155的拮抗剂。

33. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用CD47拮抗剂。
34. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用CD39的拮抗剂。
35. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用IL-27的拮抗剂。
36. 根据权利要求27所述的方法,其中所述第二疗法是施用STING激动剂。
37. 根据权利要求30到35中任一项所述的方法,其中所述拮抗剂是抗体。
38. 一种核酸,所述核酸编码根据权利要求1到15中任一项所述的抗体。
39. 一种宿主细胞,所述宿主细胞包含根据权利要求38所述的核酸。
40. 一种产生根据权利要求1到15中任一项所述的抗体的方法,所述方法包括在其中表达所述抗体的条件下培养根据权利要求39所述的宿主细胞。
41. 根据权利要求40所述的方法,所述方法还包括纯化所述抗体。

抗CD112R组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年7月20日提交的美国临时申请第62/701,065号和于2019年5月8日提交的美国临时申请第62/844,958号的权益,所述美国临时申请的内容通过引用以其整体并入本文中。

技术领域

[0003] 提供抗CD112R抗体以及其在增强、增加和持续抗肿瘤免疫反应、治疗癌症和增强CD226与CD112的相互作用方面的用途。

背景技术

[0004] 免疫系统的先天和适应性分支都利用高度特化的免疫细胞来巡查身体,寻找恶性肿瘤的征象。先天免疫利用非特异性和天然存在的机制(例如屏障和破坏性肽)提供第一道防线和快速反应。自然杀伤(NK)细胞是一种淋巴细胞,它是先天免疫系统的一部分且可利用储存在它们的细胞质中的颗粒酶识别和破坏病毒感染的细胞和肿瘤细胞。

[0005] 适应性免疫随着时间随着对抗原的反应而发展并提供持久的免疫。细胞毒性淋巴细胞(CTL),也称为CD8⁺T细胞,是适应性免疫反应的一部分,因为它们识别由抗原呈递细胞(APC)呈递的病毒和肿瘤源性抗原。CTL通过与APC(例如树突状细胞或巨噬细胞)相互作用而被活化。APC在MHC分子的背景下向T细胞表面上的T细胞受体(TCR)呈递肿瘤抗原。在这种同源相互作用中,APC提供引起T细胞活化、T细胞增殖以及通过细胞毒性机制减少或消除表达抗原的细胞的共刺激信号。

[0006] 施用抗CD112R免疫疗法提供增加、增强和持续免疫反应的机会。CD112R是由T细胞和NK细胞表达的抑制性受体,并与活化受体CD226竞争CD112结合。CD112与CD112R的相互作用比与CD226的相互作用具有更高的亲和力,从而有效地调节CD226介导的细胞活化。阻断与CD112相互作用的抗CD112R抗体直接限制CD112R下游的抑制性信号传导,同时通过增加CD226与CD112的相互作用来促进更大的免疫细胞活化。在体外研究中,已显示抗CD112R抗体增加免疫效应细胞的增殖、活化和细胞毒性。

[0007] CD112R mRNA表达在许多癌症组织中检测到并且是基于使用TCGA(癌症基因组图谱)数据集的预测分析检测的。它的表达在富含T细胞和NK细胞的肿瘤中最强。除在骨髓细胞上表达外,CD112R配体CD112的表达通常在不同细胞来源的肿瘤细胞上升高。鉴于这些情况,CD112R在肿瘤浸润免疫细胞上的接合具有很大的负调节肿瘤微环境内的局部免疫反应的潜能。

[0008] 因此,使用抗CD112R抗体的治疗性治疗提供下调抑制性信号传导的机会,该下调抑制性信号传导的机会据推定是在表达CD112R的免疫细胞在肿瘤微环境内与肿瘤细胞和/或骨髓细胞上的CD112结合时发生,并且具有增强、增加和持续抗肿瘤免疫反应的潜能。

发明内容

[0009] 在一些实施方案中,提供经分离的抗CD112R抗体。这种经分离的抗CD112R抗体结合到人CD112R,其中所述抗体阻断人CD112与人CD112R之间的结合相互作用且不会阻断小鼠CD112与小鼠CD112R之间的结合相互作用,其中抗体任选地是全人抗体或人源化抗体。

[0010] 在一些实施方案中,本公开提供经分离抗体,所述经分离抗体包含:

[0011] (a) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0012] (a) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0013] (a) 包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0014] (a) 包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0015] (a) 包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:402的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:405的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0016] (a) 包含SEQ ID NO:501的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:502的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:503的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:504的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:505的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:506的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0017] (a) 包含SEQ ID NO:601的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:602的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:603的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:604的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:605的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:606的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0018] (a) 包含SEQ ID NO:701的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:702的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:703的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:704的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:705的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:706的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0019] (a) 包含SEQ ID NO:801的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:802的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:803的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:804的氨

氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:805的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0020] (a) 包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0021] (a) 包含SEQ ID NO:1001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:1002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:1003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:1004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:1005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:1006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0022] (a) 包含SEQ ID NO:2001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:2003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:2004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:2005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:2006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0023] (a) 包含SEQ ID NO:3001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:3002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:3004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:3005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:3006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0024] (a) 包含SEQ ID NO:4001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:4002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:4003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:4004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:4005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:4006的氨基酸序列的LCDR3。

[0025] 在一些实施方案中, 抗体包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL), 其中:

[0026] VH与SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0027] VH与SEQ ID NO:112的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:118的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0028] VH与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0029] VH与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:318的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0030] VH与SEQ ID NO:412的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:418的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0031] VH与SEQ ID NO:512的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:518的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0032] VH与SEQ ID NO:612的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:618的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0033] VH与SEQ ID NO:712的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:718的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0034] VH与SEQ ID NO:812的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:818的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0035] VH与SEQ ID NO:912的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:918的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0036] VH与SEQ ID NO:1012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:1018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0037] VH与SEQ ID NO:2012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:2018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0038] VH与SEQ ID NO:3012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:3018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致;或

[0039] VH与SEQ ID NO:4012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:4018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致。

[0040] 在一些实施方案中,抗体包含如本文所述的6个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3),以及与本文所述的VH和/或VL氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的VH和/或VL序列。在一些实施方案中,VH和/或VL序列与本文所述的氨基酸序列并非100%一致。在一些实施方案中,抗体包含本文所述的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3氨基酸序列,以及VH和/或VL序列内在CDR序列之外的序列变化。在这些实施方案中,VH和/或VL序列的序列变化处于VH和/或VL的一个或多个框架区内。

[0041] 在一些实施方案中,抗体包含与本文所述的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的VH和/或VL序列。在一些实施方案中,VH和/或VL序列与本文所述的氨基酸并非100%一致。在这些实施方案中,除非另有说明,否则VH和/或VL序列的序列变化处于CDR序列内和/或CDR序列外。

[0042] 在一些实施方案中,抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中:

[0043] VH包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;或

[0044] VH包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:118的氨基酸序列;或
[0045] VH包含SEQ ID NO:212的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:218的氨基酸序列;或
[0046] VH包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:318的氨基酸序列;或
[0047] VH包含SEQ ID NO:412的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:418的氨基酸序列;或
[0048] VH包含SEQ ID NO:512的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:518的氨基酸序列;或
[0049] VH包含SEQ ID NO:612的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:618的氨基酸序列;或
[0050] VH包含SEQ ID NO:712的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:718的氨基酸序列;或
[0051] VH包含SEQ ID NO:812的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:818的氨基酸序列;或
[0052] VH包含SEQ ID NO:912的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:918的氨基酸序列;或
[0053] VH包含SEQ ID NO:1012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:1018的氨基酸序列;或
[0054] VH包含SEQ ID NO:2012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:2018的氨基酸序列;或
[0055] VH包含SEQ ID NO:3012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:3018的氨基酸序列;或
[0056] VH包含SEQ ID NO:4012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:4018的氨基酸序列。

[0057] 在一些实施方案中,提供活化NK细胞的抗CD112R抗体。在一些实施方案中,提供上调NK细胞上的CD137的抗CD112R抗体。在一些实施方案中,活化NK细胞和/或上调NK细胞上的CD137的抗CD112R抗体是序列表中所述的任一抗体,例如抗体32、33、34、35和36。在一些实施方案中,活化NK细胞和/或上调NK细胞上的CD137的抗CD112R抗体分别包含抗体32、33、34、35和36的六个CDR(参见序列表)。

[0058] 在一些实施方案中,抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。在一些实施方案中,抗体是全人抗体。在一些实施方案中,抗体是选自Fab、Fab'、Fv、scFv或(Fab')₂的抗体片段。在一些实施方案中,抗体是全长抗体。在一些实施方案中,经分离抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区。在一些实施方案中,本公开提供包含本文所公开的抗体和医药学上可接受的载体的组合物。

[0059] 在一些实施方案中,抗体增加NK细胞脱粒,增加NK细胞的活化,增加肿瘤内NK细胞在与抗TIGIT抗体组合呈递时的活化,抑制体内肿瘤生长,和/或在用肿瘤再激发时防止肿瘤植入。在一些此类实施方案中,抗体包含人IgG1重链恒定区,且相对于包含不同同种型的人IgG重链恒定区的其它相同抗体,所述抗体增加NK细胞脱粒,增加NK细胞的活化,增加肿瘤内NK细胞在与抗TIGIT抗体呈递时的活化,抑制体内肿瘤生长,和/或用肿瘤再激发时防止肿瘤植入。

[0060] 在一些实施方案中,本公开提供增强、增加和/或持续受试者中的抗肿瘤免疫反应的方法,所述方法包括向患有肿瘤的受试者施用本文所述的抗体或组合物。

[0061] 在一些实施方案中,本公开提供治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向患有癌症的受试者施用本文所述的抗体或组合物。在一些实施方案中,癌症为癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤或白血病。在一些实施方案中,癌症为鳞状细胞癌、小细胞肺癌、脑垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌(包括鳞状细胞非小细胞肺癌)、肺腺癌、肺鳞状癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、神经胶母细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌、肾细胞癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆道癌、胆囊癌、胃癌、黑色素瘤或各种类型的头颈癌(包括头颈部鳞状细胞癌)。

[0062] 在一些实施方案中,本公开提供增强受试者中CD226与CD112的相互作用的方法,所述方法包括向受试者施用本文所述的抗体或组合物。

[0063] 在一些实施方案中,本公开提供增强受试者中的CD8 T细胞活化的方法,所述方法包括向需要CD8 T细胞活化的受试者施用本文所述的抗体或组合物。

[0064] 在一些实施方案中,本公开提供增强受试者中的CD8 T细胞干扰素 γ 产生的方法,所述方法包括向需要CD8 T细胞干扰素 γ 产生的受试者施用本文所述的抗体或组合物。

[0065] 在一些实施方案中,本公开提供增强受试者中的NK细胞活化的方法,所述方法包括向需要NK细胞活化的受试者施用本文所述的抗体或组合物。

[0066] 在一些实施方案中,本公开提供增强受试者中的NK细胞介导的细胞毒性的方法,所述方法包括向需要增加NK细胞介导的细胞毒性的受试者施用本文所述的抗体或组合物。

[0067] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括施用第二疗法。在一些实施方案中,第二疗法是放射性疗法、手术或施用第二剂。在一些实施方案中,第二疗法是第二剂。在一些所述实施方案中,第二剂是PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3的拮抗剂。在一些实施方案中,第二剂是TIGIT或CD96的拮抗剂。在一些实施方案中,第二剂是PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4或CD155的拮抗剂。在一些实施方案中,第二剂是CD47、CD39或IL-27的拮抗剂。在一些实施方案中,第二剂是STING激动剂。

[0068] 在一些实施方案中,本公开提供本文所述的抗体或组合物于增强和/或增加和/或持续抗肿瘤免疫、和/或治疗癌症、和/或增强CD226与CD112的相互作用的用途。

[0069] 在一些实施方案中,本公开提供本文所述的抗体或组合物在制备用于增强和/或增加和/或持续抗肿瘤免疫反应、和/或治疗癌症、和/或增强CD226与CD112的相互作用的药物方面的用途。

[0070] 在一些实施方案中,本公开提供编码本文所公开抗体的核酸。

[0071] 在一些实施方案中,本公开提供包含编码本文所公开抗体的核酸的宿主细胞。

[0072] 在一些实施方案中,本公开提供产生本文所公开抗体的方法,所述方法包括培养包含编码本文所公开抗体的核酸的宿主细胞,宿主细胞是在其中表达抗体的条件下进行培养。在一些实施方案中,所述方法还包括纯化抗体。

[0073] 本公开的例示性实施方案包括以下:

[0074] 实施方案1.一种结合到人CD112R的经分离的抗CD112R抗体,其中所述抗体阻断人CD112与人CD112R之间的结合相互作用且不会阻断小鼠CD112与小鼠CD112R之间的结合相互作用,其中抗体任选地是全人抗体或人源化抗体。

[0075] 实施方案2.根据实施方案1所述的经分离抗体,其中经分离抗体包含:

[0076] i) (a) 包含SEQ ID NO:701的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:702的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:703的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:704的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:705的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:706的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0077] ii) (a) 包含SEQ ID NO:1001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:1002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:1003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:1004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:1005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:1006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0078] iii) (a) 包含SEQ ID NO:2001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:2003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:2004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:2005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:2006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0079] iv) (a) 包含SEQ ID NO:3001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:3002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:3004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:3005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:3006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0080] v) (a) 包含SEQ ID NO:4001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:4002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:4003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:4004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:4005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:4006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0081] vi) (a) 包含SEQ ID NO:1001的氨基酸序列且在SEQ ID NO:1001的位置4、5和/或6具有1个、2个或3个氨基酸变化的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:1002的氨基酸序列且在SEQ ID NO:1002的位置1、3、5、6和/或8具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸变化的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:1003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:1004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:1005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:1006的氨基酸序列的LCDR3。

[0082] 实施方案3. 根据实施方案1或2所述的经分离抗体, 其中抗体包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL), 其中:

[0083] i) V_H 与SEQ ID NO:712的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:718的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0084] ii) V_H 与SEQ ID NO:1012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:1018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0085] iii) VH与SEQ ID NO:2012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:2018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0086] iv) VH与SEQ ID NO:3012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:3018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致; 或

[0087] v) VH与SEQ ID NO:4012的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且VL与SEQ ID NO:4018的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致, 任选地条件是, 如果CDR中存在任何序列变化, 那么所述序列变化在HCDR1或HCDR2内且不超过3个氨基酸变化 (例如在HCDR1的位置4、5和/或6不超过2个氨基酸变化) 和不超过5个氨基酸变化 (例如在HCDR2的位置1、3、5、6和/或8不超过2个氨基酸变化), 任选地其中变化不在HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3内。

[0088] 实施方案4.根据实施方案1-3中任一项所述的经分离抗体,其中抗体包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中:

[0089] i) VH包含SEQ ID NO:712的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:718的氨基酸序列;或

[0090] ii) VH包含SEQ ID NO:1012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:1018的氨基酸序列;或

[0091] iii) VH包含SEQ ID NO:2012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:2018的氨基酸序列;或

[0092] iv) VH包含SEQ ID NO:3012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:3018的氨基酸序列;或

[0093] v) VH包含SEQ ID NO:4012的氨基酸序列且VL包含SEQ ID NO:4018的氨基酸序列。

[0094] 实施方案5.根据前述实施方案中任一项所述的经分离抗体,其中抗体是单克隆抗体。

[0095] 实施方案6.根据前述实施方案中任一项所述的经分离抗体,其中抗体是全长抗体或是抗体片段,任选地为Fab、Fab'、Fv、scFv或(Fab')₂。

[0096] 实施方案7.根据实施方案1-5中任一项所述的经分离抗体,其中抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区,其中抗体任选地包含人IgG1重链恒定区、人IgG4重链恒定区或突变体人IgG4重链恒定区,其中突变体人IgG4重链恒定区任选地包含选自以下的突变:根据EU编号编号的Ser228处的取代、Leu235处的取代、Asn297处的取代或其组合,或根据EU编号编号的S228P取代和L235E取代。

[0097] 实施方案8.根据实施方案1-7中任一项所述的经分离抗体,其中抗体

[0098] i) 增加NK细胞脱粒;且/或

[0099] ii) 增加NK细胞的活化;且/或

[0100] iii) 增加肿瘤内NK细胞在与抗TIGIT抗体组合呈递时的活化;且/或

[0101] iv) 抑制体内肿瘤生长;且/或

[0102] v) 在用肿瘤再激发时防止肿瘤植入,任选地其中抗体是IgG1或IgG4。

[0103] 实施方案9.一种医药组合物,所述医药组合物包含根据实施方案1-8中任一项所述的抗体和医药学上可接受的载体,其中组合物任选地包含调理剂、调控T细胞耗竭剂、化学疗法和/或PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3的拮抗剂。

[0104] 实施方案10.根据实施方案1-8中任一项所述的经分离抗体或根据实施方案9所述的医药组合物,所述经分离抗体或医药组合物用于增强、增加和/或持续受试者中的抗肿瘤免疫反应,任选地其中在受试者中增强CD8 T细胞活化或增强CD8 T细胞干扰素 γ 产生,或任选地其中在受试者中增强NK细胞活化或在受试者中增强NK细胞介导的细胞毒性,或任选地其中在受试者中增强CD226与CD112的相互作用。

[0105] 实施方案11.根据实施方案1-8中任一项所述的经分离抗体或根据实施方案9所述的医药组合物,所述经分离抗体或医药组合物用于治疗受试者中的癌症,其中癌症任选地是癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤或白血病,或其中癌症任选地是鳞状细胞癌、小细胞肺癌、脑垂体癌、食道癌、星形细胞瘤、软组织肉瘤、非小细胞肺癌(包括鳞状细胞非小细胞肺癌)、肺腺癌、肺鳞状癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃肠癌、胰腺癌、神经胶母细胞瘤、子宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾

癌、肾细胞癌、肝癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、脑癌、子宫内膜癌、睾丸癌、胆道癌、胆囊癌、胃癌、黑色素瘤或各种类型的头颈癌(包括头颈部鳞状细胞癌)。

[0106] 实施方案12. 根据实施方案10或11使用的经分离抗体或医药组合物, 其中所述用途还包括施用第二疗法, 其中第二疗法任选地是放射性疗法、手术或施用第二剂, 其中第二剂任选地是PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3的拮抗剂、或TIGIT或CD96的拮抗剂、或PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4和CD155的拮抗剂, 或是CD47拮抗剂, 或是CD39拮抗剂, 或是IL-27拮抗剂, 或是STING激动剂, 其中第二剂任选地是拮抗剂抗体。

[0107] 实施方案13. 一种核酸, 所述核酸编码根据实施方案1-8中任一项所述的抗体。

[0108] 实施方案14. 一种宿主细胞, 所述宿主细胞包含根据实施方案13所述的核酸。

[0109] 实施方案15. 一种产生根据实施方案1-8中任一项所述的抗体的方法, 所述方法包括在其中表达抗体的条件下培养根据实施方案14所述的宿主细胞, 任选地还包括纯化抗体。

附图说明

[0110] 图1描绘与IgG1同种型对照抗体相比, 抗CD112R抗体结合到经工程改造以过表达人CD112R的Jurkat细胞的能力。通过Alexa Fluor® 647抗体标记的几何平均荧光强度(gMFI)来评价结合强度。

[0111] 图2A-2B描绘与IgG1同种型对照抗体相比, 抗CD112R抗体阻断经工程改造以过表达人CD112R的Jurkat细胞上的CD112R与CD112的相互作用的能力。在图2A中, 将细胞与IgG1同种型对照或抗CD112R抗体一起预培育。洗涤后, 用生物素化his标记的人CD112和链霉抗生物素蛋白(Streptavidin)-PE同时对细胞染色。通过PE标记的几何平均荧光强度(gMFI)评价抗CD112R抗体阻断CD112与CD112R结合的能力且显示为抑制%。抑制%计算为 $[100 - ((\text{测试样品MFI} / \text{Max MFI}) * 100\%)]$ 。图2B显示如通过本文所述的抗CD112R抗体对人CD112R与CD112之间的相互作用的ELISA所测量的抑制%。

[0112] 图3显示与IgG1同种型抗体相比, 在抗CD112R抗体存在下, 人NK细胞介导的针对REH细胞(人白血病细胞系)的细胞毒性增强。将活化NK细胞和cellTrace紫标记的REH细胞共培养4小时。共培养后, 通过用7-AAD染色评价REH细胞的活力。细胞毒性(相对于同种型的%)计算为 $((\text{测试死细胞}\% - \text{同种型死细胞}\%) / \text{同种型死细胞}\%) \times 100$ 。

[0113] 图4显示与IgG1同种型对照抗体相比, 在抗CD112R抗体存在下, 抗原驱动的CD8+T细胞活化增强, 如通过IFN γ 分泌所测量。使用pp65肽对Colo205细胞进行脉冲处理且在抗CD112R抗体或IgG1同种型对照存在下与人CMV特异性T细胞共培养。通过Luminex测量所培养细胞上清液中的IFN γ 水平。用抗CD112R抗体2和5处理的CD8+T细胞产生大于用同种型对照观察到的IFN γ 分泌。

[0114] 图5是描绘在小鼠同基因CT-26肿瘤模型中鼠抗CD112R和鼠抗TIGIT抗体的组合具有治疗作用的图。将带有肿瘤的小鼠随机化至四组中且通过IP注射用以下抗体每周两次治疗两周: 1) 同种型对照抗体; 2) 抗TIGIT抗体; 3) 抗CD112R抗体; 或4) 抗TIGIT抗体与抗CD112R抗体的组合。每个治疗组的平均肿瘤体积描绘为随时间而变化。结果表明, 与同种型治疗的动物相比, 抗CD112R与抗TIGIT的组合可有效地减少肿瘤生长, 而抗CD112R或抗TIGIT单一疗法显示对减少肿瘤生长无活性或仅具有中等作用。

[0115] 图6是描绘在抗CD3活化后PBMC中的CD112R表达增加的图。在体外用抗CD3抗体刺激人PBMC且通过流式细胞术评价CD112R表达。通过所指示细胞类型的Alexa Fluor®647抗体标记的几何平均荧光强度(gMFI)评价CD112R抗体结合的量化。CD112R描绘为相对于阴性对照的倍数变化(FON, (CD112R gMFI除以同种型gMFI))。

[0116] 图7显示在CD112R抗体以及IgG1同种型存在下,NK细胞介导的对肿瘤细胞的脱粒反应增强。将人NK细胞和Raji.CD112细胞与CD107a PE抗体在CD112R抗体存在下共培养4小时。共培养后,通过CD107a阳性NK细胞的频率测定NK细胞脱粒。

[0117] 图8A-8D显示在CD112R抗体以及IgG1同种型存在下NK细胞活化增强。将来自2种不同供体的人PBMC和K562细胞在CD112R抗体存在下共培养16小时。共培养后,通过CD137阳性NK细胞的频率测定NK细胞活化。图8A-8D分别显示两个独立测定中供体1和供体2的结果。

[0118] 图9显示用抗CD112R抗体治疗的小鼠中的肿瘤生长抑制。该图显示3次实验的汇总,N=44-45只/组。在植入后第24天,通过曼-惠特尼测试(Mann-Whitney test)进行分析。

[0119] 图10A-10B显示,用抗CD112R抗体治疗增加接种有CT-26肿瘤的小鼠的总存活率且保护小鼠免于肿瘤再激发。图10A显示用抗CD112R治疗激发原发性肿瘤后小鼠的存活频率。存活小鼠在超过接种第50天时未展现可触知的肿瘤且视为完全反应者。图10B显示与幼稚对照小鼠相比,在肿瘤再激发时存活小鼠中的肿瘤生长抑制。在植入后第50天通过曼特-考克斯测试(Mantel-Cox test)(图10A)并在植入后第15天通过曼-惠特尼测试(图10B)进行统计分析。

[0120] 图11显示,在CT26小鼠肿瘤模型中CD112R阻断的体内功效依赖于NK细胞和CD8 T细胞。该图显示同时耗竭NK细胞或CD8 T细胞的抗CD112R治疗的小鼠的肿瘤生长抑制。

[0121] 图12A-12B显示在用抗CD112R抗体治疗后在CT-26肿瘤模型中肿瘤内NK细胞上的CD69(图12A)和颗粒酶B(图12B)的表达。

[0122] 图13A-13F显示在单独地和与抗PD1抗体组合施用抗CD112R抗体后在CT-26肿瘤模型中随时间变化的平均(图13A)和单个(图13B-E)肿瘤体积测量。图13F显示在植入后第50天的总体无肿瘤存活率,以每组无肿瘤存活者的分数表示。

[0123] 图14A-14F显示本文所述抗体的CDR序列的比对。图14A-14C显示重链可变区的CDR序列,且图14D-14F显示轻链可变区的CDR序列。在图14A-14F中的每一个中,第一列显示HCDR1(图14A)、HCDR2(图14B)和HCDR3(图14C)、LCDR1(图14D)、LCDR2(图14E)和LCDR3(图14F),其中在H1(对于HCDR1)、H2(对于HCDR2)、H3(对于HCDR3)、L1(对于LCDR1)、L2(对于LCDR2)和L3(对于LCDR3)之前提供抗体克隆编号。第二列显示序列,第三列显示序列中的氨基酸数,且最后一列显示每一序列相对于亲代抗体克隆32序列的一致性%。粗体为家族成员克隆32、33、34、35和36。

[0124] 图15A-15H显示本文所述抗体的框架区序列的比对。图15A-15D显示重链可变区的框架区序列,且图15E-15H显示轻链可变区的框架区序列。在图15A-15F中的每一个中,第一列显示重链FR1(图15A)、FR2(图15B)、FR3(图15C)、FR4(图15D)以及轻链FR1(图15E)、FR2(图15F)和FR3(图15G)和FR4(图15H),其中在VH(对于HFR1、HFR3、HFR3和HFR4)和VL(对于LFR1、LFR2、LFR3和LFR4)之前提供抗体克隆编号。第二列显示序列,且第三列显示每一序列相对于亲代抗体克隆32序列的一致性%。粗体为家族成员克隆32、33、34、35和36。

[0125] 图16A-16B显示本文所述抗体的可变区序列的比对。图16A显示重链可变区序列，且图16B显示轻链可变区序列。每一序列标记有它的相应克隆编号。显示每一序列相对于抗体克隆32序列的一致性%。粗体为家族成员克隆32、33、34、35和36。

[0126] 图17显示本文所述的抗CD112R抗体和其它抗CD112R抗体(结合人CD112R的抗体A、B和C)与表达小鼠CD112R的细胞的结合程度。

[0127] 图18显示本文所述的抗CD112R抗体和其它抗CD112R抗体(结合人CD112R的抗体A、B和C)与可溶性小鼠CD112R的结合程度。

[0128] 图19显示本文所述的抗CD112R抗体和其它抗CD112R抗体(结合人CD112R的抗体A、B和C)对小鼠CD11R与小鼠CD112之间的相互作用的抑制%。

具体实施方式

[0129] I. 定义

[0130] 在本申请中，除非另有说明，否则“或”的使用意指“和(且)/或”。在多附属权利要求的上下文中，“或”的使用仅在替代方案中指一个以上的前述独立或附属权利要求。术语“包含”、“包括”和“具有”在本文中可互换使用。

[0131] 除非另外明确指明，否则术语“CD112R”、“含有PVR相关免疫球蛋白结构域”、“CD112受体”、“含有脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域的蛋白质”、“含有脊髓灰质炎病毒受体相关免疫球蛋白结构域”、“结合素-2受体”、“C7orf15”和“跨膜蛋白PVRIG”都可互换使用且是指天然人CD112R(例如小鼠CD112R、食蟹猴CD112R等)。该术语包括全长、未加工的CD112R以及源自细胞中的加工的CD112R的任一形式。该术语涵盖人CD112R的天然变体，例如剪接变体或等位基因变体。CD112R基因的外部ID包括Entrez Gene:79037、Ensembl:ENSG00000213413、OMIM:617012和UniProtKB:Q6DKI7。

[0132] “亲和力”是指分子(例如抗体)的单个结合位点与它的结合伴侣(例如抗原)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指明，否则如本文所用，“结合亲和力”是指反映结合对(例如抗体和抗原)的成员之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对它的伴侣Y的亲和力通常可由解离常数(K_D)表示。亲和力可通过此项技术中已知的常用方法(包括本文所述的那些方法)来测量。用于测量结合亲和力的特定说明性和例示性实施方案描述于下文中。

[0133] “亲和力成熟”抗体是指与不具变化的亲代抗体相比，在一个或多个超变区(HVR)中具有一个或多个变化的抗体，这些变化任选地改良抗体对抗原的亲和力。

[0134] 术语“抗体”在本文中以最广泛含义使用且涵盖多种抗体结构，包括(但不限于)单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段，只要它们展现期望抗原结合活性即可。

[0135] “抗体片段”是指除完整抗体外的分子，所述分子包含完整抗体的一部分，所述部分结合完整抗体所结合的抗原。抗体片段的实例包括(但不限于)Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；双价抗体；线性抗体；单链抗体分子(例如scFv)；和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0136] 在两个或多个分子之间的相互作用的上下文中，术语“阻断”在本文中用于指抑制或阻止两个或多个分子之间的所述相互作用，其中抑制或阻止两个或多个分子之间的所述

相互作用在至少一个条件下是完全或接近完全的。“接近完全的”抑制是约70%-99.9%的抑制百分比,且“完全”抑制为100%。例如,若分子在某些浓度下以剂量依赖性方式完全或接近完全地抑制两个或多个其它分子之间的相互作用,则称所述分子“阻断”所述相互作用。

[0137] 术语“癌症”在本文中用于指一组展现异常高的增殖和生长水平的细胞。癌症可为良性(也称为良性肿瘤)、恶化前或恶性的。癌细胞可为实体癌细胞或白血病癌细胞。术语“肿瘤”在本文中用于指包含癌症的一个或多个细胞。术语“肿瘤生长”在本文中用于指通过包含癌症的一个或多个细胞的增殖或生长,导致癌症的大小或程度的相应增加。

[0138] 术语“嵌合”抗体是指其中重链和/或轻链的一部分衍生自特定来源或物种、而重链和/或轻链的其余部分衍生自不同来源或物种的抗体。

[0139] 抗体的“类别”是指它的重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五大类抗体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,且这些抗体中的若干还可细分成子类(同种型),例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁和IgA₂。对应于不同免疫球蛋白类别的重链恒定结构域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0140] “与一种或多种其它治疗剂组合”施用包括以任一顺序同时(同步)和连续(相继)施用。

[0141] 如本文所用的术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或毁灭的物质。细胞毒性剂包括(但不限于)放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu的放射性同位素);化学治疗剂或药物(例如甲氨蝶呤(methotrexate)、阿霉素(adriamycin)、长春花生物碱(长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、依托泊苷(etoposide)、多柔比星(doxorubicin)、美法仑(melphalan)、丝裂霉素C(mitomycin C)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、道诺霉素(daunorubicin)或其它嵌入剂);生长抑制剂;酶和其片段,例如溶核酶;抗生素;毒素,例如细菌、真菌、植物或动物起源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体;和下文所公开的各种抗肿瘤剂或抗癌剂。

[0142] “效应功能”是指可归因于抗体的Fc区的那些生物活性,所述生物活性随着抗体同种型而变化。抗体效应功能的实例包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0143] 剂(例如医药制剂)的“有效量”是指在所需时间段内以所需剂量有效实现所需治疗或预防结果的量。

[0144] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的含有恒定区的至少一部分的C末端区域。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一些实施方案中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸到重链的羧基末端。然而,Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)可存在或可不存在(此段中的编号是根据EU编号系统,也称为EU索引,如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991中所述)。

[0145] “框架”、“框架区”或“FR”是指除超变区(HVR)残基外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常是由四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列通常以下列序

列出现在VH(或VL)中:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0146] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换使用且是指具有基本上与天然抗体结构类似的结构或具有含有如本文所定义Fc区的重链的抗体。

[0147] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用且是指已引入外源核酸的细胞,包括这些细胞的子代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,包括原代转化细胞和衍生自其的子代,与传代次数无关。子代的核酸含量可与亲代细胞不完全相同,且可含有突变。本文包括具有与在原始转化细胞中筛选或选择的相同功能或生物活性的突变体子代。

[0148] “人抗体”是具有如下氨基酸序列的抗体,所述氨基酸序列对应于由人或人细胞产生或衍生自利用人抗体谱或其它人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列。此人抗体的定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0149] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体重链或轻链的参与抗体与抗原结合的结构域。天然抗体的重链和轻链(分别为VH和VL)的可变结构域通常具有相似的结构,其中每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个超变区(HVR)。(参见例如Kindt等人,Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007))。单一VH或VL结构域可足以赋予抗原结合特异性。此外,结合特定抗原的抗体可利用结合所述抗原的抗体的VH或VL结构域分离以分别筛选互补VL或VH结构域的文库。参见例如Portolano等人,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等人Nature 352:624-628(1991)。

[0150] “人共有框架”是代表在人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常出现的氨基酸残基的框架。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择是来自可变结构域序列的亚组。通常,序列的亚组是如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,NIH Publication 91-3242,Bethesda MD(1991),第1-3卷中的亚组。在一些实施方案中,对于VL,亚组是如Kabat等人,见上文中的亚组κI。在一些实施方案中,对于VH,亚组是如Kabat等人,见上文中的亚组III。

[0151] 如本文所用的术语“超变区”或“HVR”是指抗体可变结构域的序列超变(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构定义的环(“超变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触”)的区域中的每一个。通常,抗体包含6个HVR:三个在VH(H1、H2、H3)中,且三个在VL(L1、L2、L3)中。

[0152] “免疫缀合物”是缀合到一种或多种异源分子(包括但不限于细胞毒性剂)的抗体。

[0153] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括(但不限于)家养动物(例如牛、绵羊、猫、狗和马)、灵长类动物(例如人和非人灵长类动物,例如猴)、兔和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,个体或受试者是人。

[0154] “经分离”抗体是已从它的天然环境的组分分离的抗体。在一些实施方案中,将抗体纯化到大于95%或99%的纯度,如通过电泳(例如SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱(例如离子交换或反相HPLC)所测定。关于评价抗体纯度的方法的综述参见例如Flatman等人,J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

[0155] 如本文所用的术语“单克隆抗体”是指从基本上同源的抗体群体获得的抗体,即包含所述群体的单个抗体相同和/或结合相同的表位,例如含有天然突变或在产生单克隆抗体制剂期间产生的可能的变体抗体除外,这些变体通常以较小量存在。与通常包括针对不

同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比,单克隆抗体制剂的每一单克隆抗体是针对抗原上的单一决定簇。因此,修饰词“单克隆”指示抗体的特征在于从基本上同源的抗体群体获得,且不应理解为需要通过任一特定方法来产生所述抗体。例如,拟根据本发明使用的单克隆抗体可通过多种技术制得,包括(但不限于)杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法和利用含有所有或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,这些方法和用于制备单克隆抗体的其它例示性方法描述于本文中。

[0156] “裸抗体”是指不与异源部分(例如细胞毒性部分)或放射性标记缀合的抗体。裸抗体可存在于医药制剂中。

[0157] “天然抗体”是指具有不同结构的天然免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿(dalton)的异四聚体糖蛋白,由二硫键键结的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N末端到C末端,每一重链具有可变区(VH),也称为可变重链结构域或重链可变结构域,其后为三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,从N末端到C末端,每一轻链具有可变区(VL),也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域,其后为恒定轻链(CL)结构域。基于抗体恒定结构域的氨基酸序列,可将所述抗体的轻链分配为两种类型中的一个,称为卡帕(κ)和拉姆达(λ)。

[0158] 相对于参考多肽序列的“氨基酸序列一致性百分比(%)”定义为在比对序列并引入空位(若需要)以实现最大序列一致性百分比后,且不将任何保守取代视为序列一致性的一部分,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基一致的氨基酸残基的百分比。出于确定氨基酸序列一致性百分比的目的的比对可以所属领域技术人员所熟知的各种方式来实现,例如使用可公开获得的电脑软件,例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。那些所属领域技术人员可确定用于比对序列的合适参数,包括在所比较序列的全长范围内实现最大比对所需要的任何算法。然而,出于本文的目的,使用序列比较电脑程序ALIGN-2来产生氨基酸序列一致性%的值。ALIGN-2序列比较电脑程序是由Genentech, Inc. 原创,且源代码与用户文件已一起存盘在美国版权局(U.S. Copyright Office), Washington D.C., 20559中,其中它以美国版权注册号TXU510087注册。ALIGN-2程序可从Genentech, Inc., South San Francisco, California公开获得,或可从源代码进行编译。ALIGN-2程序应经编译用于UNIX操作系统(包括数字UNIX V4.0D)中。所有序列比较参数都是由ALIGN-2程序设定且不改变。

[0159] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情形下,给定氨基酸序列A对(to)、与(with)或针对(against)给定氨基酸序列B的氨基酸序列一致性%(替代地,它可表达为对、与或针对给定氨基酸序列B具有或包含一定氨基酸序列一致性%的给定氨基酸序列A)计算如下:

[0160] $100 \times \text{分数} X/Y$

[0161] 其中X是在所述A与B的程序比对中由序列比对程序ALIGN-2评定为一致性匹配的氨基酸残基数,且其中Y是B中氨基酸残基的总数。将了解,当氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A对B的氨基酸序列一致性%将不等于B对A的氨基酸序列一致性%。除非另有明确说明,否则本文所用的所有氨基酸序列一致性%的值都是如前面紧接段落中所述使用ALIGN-2电脑程序获得。

[0162] 术语“医药制剂”或“医药组合物”是指如下制剂:它的形式允许其中所含活性成分

的生物活性有效,且它不含对将施用所述制剂的受试者具有不可接受毒性的其它组分。

[0163] “医药学上可接受的载体”是指医药制剂或组合中除活性成分外对受试者无毒的成分。医药学上可接受的载体包括(但不限于)缓冲液、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0164] 如本文所用,“治疗(treatment)”(和其语法变化形式,例如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变所治疗受试者的自然病程的临床干预,且可为了预防或在临床病理学病程期间进行。所需治疗效应包括(但不限于)防止疾病发生或复发、缓解症状、减弱疾病的任何直接或间接病理结果、防止转移、降低疾病进展速率、改善或缓和疾病状态和缓解或改良预后。在一些实施方案中,使用本发明抗体来延迟疾病发生或减缓疾病进展。

[0165] 本文所用的术语“载体”是指能够转运与它连接的另一核酸的核酸分子。该术语包括呈自复制核酸结构的载体,以及纳入引入它的宿主细胞基因组中的载体。某些载体能够引导与它可操作连接的核酸的表达。这些载体在本文中称为“表达载体”。

[0166] II. 组合物和方法

[0167] 提供抗CD112R抗体、包含所述抗体的组合物和其使用方法。

[0168] A. 例示性抗CD112R抗体

[0169] 下文序列表提供本文所公开和主张的抗体的某些实施方案的序列。

[0170] 在某些实施方案中,提供结合到CD112R、和/或阻断CD112R与CD112的结合、和/或增强T细胞和NK细胞活化的抗体。在一些实施方案中,提供结合到CD112R的抗体。在一些实施方案中,提供阻断CD112R与CD112结合的抗体。在一些实施方案中,提供增强CD226、T细胞和/或NK细胞活化的抗体。

[0171] 例如T细胞和NK细胞上的CD112R与CD112之间的结合的抑制可通过测量在抗体存在和不存在下CD112R结合的细胞的结合的抑制来测定。

[0172] 本文提供特异性结合到CD112R的抗体。

[0173] 在一些实施方案中,抗体结合到人CD112R。

[0174] 在一些实施方案中,抗体结合到人CD112R,且阻断人CD112R与人CD112的相互作用。在一些实施方案中,抗体结合到人CD112R,阻断人CD112R与人CD112的相互作用,但不会阻断小鼠CD112R与小鼠CD112的相互作用。在一些实施方案中,结合到人CD112R、阻断人CD112R与人CD112的相互作用但不会阻断小鼠CD112R与小鼠CD112的相互作用的抗体包括抗体32、33、34、35和36。

[0175] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含重链可变区(“VH”),所述重链可变区包含本文所提供CD112R抗体中任一个的VH CDR1、CDR2和/或CDR3(即抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36)。

[0176] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH包含本文所提供CD112R抗体中任一个的VH CDR1、CDR2和/或CDR3;和VL,所述VL包含本文所提供CD112R抗体中任一个的CDR1、CDR2和/或CDR3。在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH CDR1、CDR2和/或CDR3的VH,和含有抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VL CDR1、CDR2和/或CDR3的VL,任选地其中VH和VL CDR来自相同的抗体克隆。

[0177] 在一些实施方案中,提供包含以下的抗体:

[0178] (a) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列

的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0179] (b) 包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0180] (c) 包含SEQ ID NO:201的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:202的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:203的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:204的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:205的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:206的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0181] (d) 包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0182] (e) 包含SEQ ID NO:401的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:402的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:403的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:404的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:405的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:406的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0183] (f) 包含SEQ ID NO:501的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:502的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:503的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:504的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:505的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:506的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0184] (g) 包含SEQ ID NO:601的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:602的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:603的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:604的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:605的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:606的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0185] (h) 包含SEQ ID NO:701的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:702的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:703的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:704的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:705的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:706的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0186] (i) 包含SEQ ID NO:801的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:802的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:803的氨基酸序列的HCDR3; 具或不具 (d) 包含SEQ ID NO:804的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:805的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:806的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0187] (j) (a) 包含SEQ ID NO:901的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:902的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:903的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:904的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:905的氨基酸序列的LCDR2; 和 (f) 包含SEQ ID NO:906的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0188] (k) (a) 包含SEQ ID NO:1001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:1002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:1003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:1004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:1005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:1006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0189] (l) (a) 包含SEQ ID NO:2001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:2002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:2003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:2004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:2005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:2006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0190] (m) (a) 包含SEQ ID NO:3001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:3002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:3003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:3004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:3005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:3006的氨基酸序列的LCDR3; 或

[0191] (n) (a) 包含SEQ ID NO:4001的氨基酸序列的HCDR1; (b) 包含SEQ ID NO:4002的氨基酸序列的HCDR2; (c) 包含SEQ ID NO:4003的氨基酸序列的HCDR3; (d) 包含SEQ ID NO:4004的氨基酸序列的LCDR1; (e) 包含SEQ ID NO:4005的氨基酸序列的LCDR2; 和(f) 包含SEQ ID NO:4006的氨基酸序列的LCDR3。

[0192] 在某些实施方案中, CD112R抗体包含VL, 所述VL包含本文所提供CD112R抗体中任一个的VL CDR1、CDR2和CDR3。在某些实施方案中, CD112R抗体包含VL, 所述VL包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VL CDR1、CDR2和CDR3。

[0193] 在一些实施方案中, CD112R抗体可包含:

[0194] (a) 包含抗体克隆编号2的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号2的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0195] (b) 包含抗体克隆编号5的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号5的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0196] (c) 包含抗体克隆编号44的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号44的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0197] (d) 包含抗体克隆编号58的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号58的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0198] (e) 包含抗体克隆编号10的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号10的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0199] (f) 包含抗体克隆编号38的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号38的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0200] (g) 包含抗体克隆编号15的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号15的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0201] (h) 包含抗体克隆编号35的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号35的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0202] (i) 包含抗体克隆编号47的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体克隆编号47的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL; 或

[0203] (j) 包含抗体克隆编号46的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH, 和包含抗体

克隆编号46的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL;或

[0204] (k) 包含抗体克隆编号32的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号32的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL;或

[0205] (l) 包含抗体克隆编号33的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号33的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL;或

[0206] (m) 包含抗体克隆编号34的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号34的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL;或

[0207] (n) 包含抗体克隆编号36的VH CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号36的VL CDR1、CDR2和CDR3的VL。

[0208] 下文序列表提供某些所公开抗体的重链和轻链可变区序列。

[0209] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH包含本文所提供CD112R抗体中任一个的VH的氨基酸序列。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH的氨基酸序列。

[0210] 在一些实施方案中,CD112R抗体包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH,但在互补决定区(CDR)外具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,例如CDR外的1个、2个、3个、4个或5个保守取代。在一些实施方案中,CD112R抗体包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH,但在互补决定区(CDR)外具有1个、2个、3个、4个或5个回复取代。

[0211] 在一些实施方案中,CD112R抗体包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH,但在VH序列的框架区中具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代。在一些实施方案中,CD112R抗体包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH,但在VH序列的框架区中具有1个、2个、3个、4个或5个回复取代。

[0212] 在一些实施方案中,CD112R抗体包含本文所述CD112R抗体中任一个的VH和VL CDR,其中每一CDR包含0个、1个、2个或3个氨基酸添加、取代(例如保守取代)或缺失。

[0213] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有本文所提供CD112R抗体中任一个的VH CDR的氨基酸序列的VH CDR1、CDR2和CDR3,且包含与本文所提供CD112R抗体中任一个的VH至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH包含与抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH的氨基酸序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的氨基酸序列。在某些实施方案中,由于VH序列的框架区中的1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代,抗体的VH不同于序列表中所示的VH序列。在某些实施方案中,由于VH序列的框架区中的1个、2个、3个、4个或5个回复取代,抗体的VH不同于序列表中所示的VH序列。

[0214] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH是由本文所提供CD112R抗体中任一个的VH的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH是由抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH的氨基酸序列组成。

[0215] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VL,所述VL包含本文所提供CD112R抗体中任

一个的VL的氨基酸序列。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VL,所述VL包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VL的氨基酸序列。在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有本文所提供CD112R抗体中任一个的VL CDR的氨基酸序列的VL CDR1、CDR2和CDR3,且包含与本文所提供CD112R抗体中任一个的VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VL。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VL,所述VL包含与抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VL的氨基酸序列至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的氨基酸序列。在某些实施方案中,由于VL序列的框架区中的1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代,抗体的VL不同于序列表中所示的VL序列。在某些实施方案中,由于1个、2个、3个、4个或5个回复取代,抗体的VL不同于序列表中所示的VL序列。

[0216] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VL,所述VL是由本文所提供CD112R抗体中任一个的VL的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VL,所述VL是由抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VL的氨基酸序列组成。

[0217] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有本文所提供CD112R抗体中任一个的VH的氨基酸序列的VH,且包含含有本文所提供相同CD112R抗体中任一个的VL的氨基酸序列的VL。在某些这些实施方案中,CD112R抗体包含VH,所述VH包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH的氨基酸序列;和VL,所述VL包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VL的氨基酸序列,任选地其中VH和VL来自相同的抗体克隆编号。

[0218] 在某些实施方案中,抗体的VH是抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH,但在VH序列的框架区中具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代,且VL是来自上述列表的相同抗体中任一个的VL。然而,在某些实施方案中,抗体的VH是抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH,但在VH序列的框架区中具有1个、2个、3个、4个或5个取代。

[0219] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH和VL,所述VH和VL包含抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH和VL的氨基酸序列。

[0220] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有本文所提供CD112R抗体中任一个的VH CDR的氨基酸序列的VH CDR1、CDR2和CDR3,以及含有本文所提供CD112R抗体中任一个的VL CDR的氨基酸序列的VL CDR1、CDR2和CDR3,且也包含各自与本文所提供CD112R抗体中任一个的相应VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL。在某些实施方案中,由于序列框架区中的1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代,例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代或例如1个、2个、3个、4个或5个回复取代,抗体的VH和VL不同于序列表中所示的VH和VL序列。

[0221] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH和VL,所述VH和VL是由本文所提供CD112R抗体中任一个的VH和VL的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,CD112R抗体包含VH和VL,所述VH和VL各自是由抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的VH和VL的氨基酸序列组成。

[0222] CD112R抗体可包含:

[0223] (a) 包含抗体克隆编号2的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号2的VL的氨基酸序列的VL;或

[0224] (b) 包含抗体克隆编号5的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号5的VL的氨基酸序列的VL;或

[0225] (c) 包含抗体克隆编号44的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号44的VL的氨基酸序列的VL;或

[0226] (d) 包含抗体克隆编号58的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号58的VL的氨基酸序列的VL;或

[0227] (e) 包含抗体克隆编号10的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号10的VL的氨基酸序列的VL;或

[0228] (f) 包含抗体克隆编号38的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号38的VL的氨基酸序列的VL;或

[0229] (g) 包含抗体克隆编号15的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号15的VL的氨基酸序列的VL;或

[0230] (h) 包含抗体克隆编号35的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号35的VL的氨基酸序列的VL;或

[0231] (i) 包含抗体克隆编号47的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号47的VL的氨基酸序列的VL;

[0232] (j) 包含抗体克隆编号46的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号46的VL的氨基酸序列的VL;

[0233] (k) 包含抗体克隆编号32的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号32的VL的氨基酸序列的VL;或

[0234] (l) 包含抗体克隆编号33的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号33的VL的氨基酸序列的VL;或

[0235] (m) 包含抗体克隆编号34的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号34的VL的氨基酸序列的VL;或

[0236] (n) 包含抗体克隆编号36的VH的氨基酸序列的VH,和包含抗体克隆编号36的VL的氨基酸序列的VL;或。

[0237] CD112R抗体可包含:

[0238] (a) 包含抗体克隆编号2的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号2的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号2的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0239] (b) 包含抗体克隆编号5的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号5的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号5的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0240] (c) 包含抗体克隆编号44的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号44的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号44的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0241] (d) 包含抗体克隆编号58的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号58的VL CDR的

VL,和与抗体克隆编号58的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0242] (e) 包含抗体克隆编号10的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号10的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号10的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0243] (f) 包含抗体克隆编号38的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号38的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号38的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0244] (g) 包含抗体克隆编号15的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号15的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号15的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0245] (h) 包含抗体克隆编号35的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号35的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号35的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0246] (i) 包含抗体克隆编号47的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号47的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号47的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0247] (j) 包含抗体克隆编号46的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号46的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号46的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0248] (k) 包含抗体克隆编号32的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号32的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号32的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0249] (l) 包含抗体克隆编号33的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号33的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号33的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0250] (m) 包含抗体克隆编号34的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号34的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号34的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列;或

[0251] (n) 包含抗体克隆编号36的VH的VH CDR的VH,和包含抗体克隆编号36的VL CDR的VL,和与抗体克隆编号36的VH和VL至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的VH和VL氨基酸序列。

[0252] 在一些上述实施方案中,VH和/或VL可因存在1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代(例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代)而不同于每一物种的序列。在一些实施方案中,VH可包含1个、2个、3个、4个或5个回复取代。

[0253] CD112R抗体可包含:

[0254] (a) 由抗体克隆编号2的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号2的VL组成的VL;或

[0255] (b) 由抗体克隆编号5的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号5的VL组成

的VL;或

[0256] (c) 由抗体克隆编号44的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号44的VL组成的VL;或

[0257] (d) 由抗体克隆编号58的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号58的VL组成的VL;或

[0258] (e) 由抗体克隆编号10的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号10的VL组成的VL;或

[0259] (f) 由抗体克隆编号38的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号38的VL组成的VL;或

[0260] (g) 由抗体克隆编号15的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号15的VL组成的VL;或

[0261] (h) 由抗体克隆编号35的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号35的VL组成的VL;或

[0262] (i) 由抗体克隆编号47的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号47的VL组成的VL;或

[0263] (j) 由抗体克隆编号46的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号46的VL组成的VL;或

[0264] (k) 由抗体克隆编号32的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号32的VL组成的VL;或

[0265] (l) 由抗体克隆编号33的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号33的VL组成的VL;或

[0266] (m) 由抗体克隆编号34的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号34的VL组成的VL;或

[0267] (n) 由抗体克隆编号36的VH的氨基酸序列组成的VH,和由抗体克隆编号36的VL组成的VL。

[0268] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含上文和本文别处(例如序列表中)所述的抗体的可变区和/或可变区CDR 1-3中的任一个。

[0269] 在一些实施方案中,CD112R抗体是IgG抗体,例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体或其经修饰形式,如下文部分中所述。在一些实施方案中,恒定区具有效应功能,且在一些实施方案中,恒定区是无效应的。

[0270] 在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有本文所提供CD112R抗体中任一个的重链的氨基酸序列的重链(HC)。在某些实施方案中,CD112R抗体包含含有抗体克隆编号2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一个的重链的氨基酸序列的重链。

[0271] 在一些实施方案中,CD112R抗体可包含:

[0272] (a) 包含抗体克隆编号2的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号2的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0273] (b) 包含抗体克隆编号5的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号5的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0274] (c) 包含抗体克隆编号44的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号44的

轻链氨基酸序列的轻链;或

[0275] (d) 包含抗体克隆编号58的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号58的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0276] (e) 包含抗体克隆编号10的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号10的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0277] (f) 包含抗体克隆编号38的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号38的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0278] (g) 包含抗体克隆编号15的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号15的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0279] (h) 包含抗体克隆编号35的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号35的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0280] (i) 包含抗体克隆编号47的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号47的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0281] (j) 包含抗体克隆编号46的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号46的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0282] (k) 包含抗体克隆编号32的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号32的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0283] (l) 包含抗体克隆编号33的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号33的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0284] (m) 包含抗体克隆编号34的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号34的轻链氨基酸序列的轻链;或

[0285] (n) 包含抗体克隆编号36的重链的氨基酸序列的重链,和包含抗体克隆编号36的轻链氨基酸序列的轻链。

[0286] CD112R抗体可包含:

[0287] (a) 包含抗体克隆编号2的HC的HC CDR的重链(HC),和包含抗体克隆编号2的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号2的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0288] (b) 包含抗体克隆编号5的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号5的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号5的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0289] (c) 包含抗体克隆编号44的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号44的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号44的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0290] (d) 包含抗体克隆编号58的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号58的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号58的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0291] (e) 包含抗体克隆编号10的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号10的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号10的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0292] (f) 包含抗体克隆编号38的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号38的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号38的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0293] (g) 包含抗体克隆编号15的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号15的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号15的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0294] (h) 包含抗体克隆编号35的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号35的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号35的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0295] (i) 包含抗体克隆编号47的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号47的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号47的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0296] (j) 包含抗体克隆编号46的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号46的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号46的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0297] (k) 包含抗体克隆编号32的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号32的LC CDR的LC,以及分别与抗体克隆编号32的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0298] (l) 包含抗体克隆编号33的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号33的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号33的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0299] (m) 包含抗体克隆编号34的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号34的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号34的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列;或

[0300] (n) 包含抗体克隆编号36的HC的HC CDR的HC,和包含抗体克隆编号36的LC CDR的轻链(LC),以及分别与抗体克隆编号36的HC和LC至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致的HC和LC氨基酸序列。

[0301] 在一些上述实施方案中,HC和/或LC可因存在1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代

(例如1个、2个、3个、4个或5个保守取代)而不同于每一物种的序列。在一些上述实施方案中,HC和/或LC可因存在1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代(例如1个、2个、3个、4个或5个回复取代)而不同于每一物种的序列。

[0302] 1.具有共用结构和功能特征的例示性抗体类别

[0303] 在一些实施方案中,提供抗CD112R抗体。在某些实施方案中,抗CD112抗体共用某些结构和/或功能特征。在一些实施方案中,抗体的类别包括亲代抗体和其亲和力成熟变体。一个例示性抗体类别包括(但不限于)亲代克隆32和其亲和力成熟变体。在一些实施方案中,亲和力成熟变体包括抗体33、34、35和36。在一些实施方案中,亲和力成熟变体包括与抗体32、33、34、35和36相比具有保守取代的抗体。

[0304] a.例示性抗体类别的结构特征

[0305] 在一些实施方案中,抗CD112R抗体共用结构特征,例如图14和图15中所显示的那些结构特征。当在本文中描述抗体的“类别”或“类别的成员”时,应理解涵盖/设想描述单一抗CD112R抗体或多种抗CD112R抗体的实施方案。在一些实施方案中,抗CD112R抗体包含相同的HCDR3。在一些实施方案中,抗CD112R抗体包含相同的LCDR1。在一些实施方案中,抗CD112R抗体包含相同的LCDR2。在一些实施方案中,抗CD112R抗体包含相同的LCDR3。在一些实施方案中,抗CD112R抗体包含相同的HCDR3和相同的LCDR1、LCDR2和/或LCDR3。在一些实施方案中,抗CD112R抗体包含含有SEQ ID NO:1003的氨基酸序列的HCDR3、和/或含有SEQ ID NO:1004的氨基酸序列的LCDR1、和/或含有SEQ ID NO:1005的氨基酸序列的LCDR2、和/或含有SEQ ID NO:1006的氨基酸序列的LCDR3。

[0306] 在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含重链框架区,所述重链框架区包含SEQ ID NO:1007、1008、1009和1010的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含与SEQ ID NO:1012的氨基酸序列至少90%、至少91%、至少92%或至少93%一致的重链可变区氨基酸序列,其中相对于SEQ ID NO:1012的任何和所有序列变化均处于HCDR1和/或HCDR2中。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含轻链框架区,所述轻链框架区包含SEQ ID NO:1013、1014、1015和1016的氨基酸序列。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含SEQ ID NO:1018的轻链可变区氨基酸序列。

[0307] 此例示性抗体类别的成员可包含HCDR1和HCDR2的氨基酸序列中的一些变化。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含HCDR1,所述HCDR1包含SEQ ID NO:1001的氨基酸序列或在SEQ ID NO:1001的位置4、5和/或6具有1个、2个或3个氨基酸变化的SEQ ID NO:1001的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体类别包含HCDR1,所述HCDR1包含在SEQ ID NO:1001、2001、3001、4001和701的氨基酸之间变化的位置具有1个、2个或3个氨基酸变化的SEQ ID NO:1001的氨基酸序列的,如图14中所显示。在一些实施方案中,1个、2个或3个氨基酸变化中的一个或多个不为保守取代。在一些实施方案中,1个、2个或3个氨基酸变化中的一个或多个为保守取代。在某些实施方案中,该抗体类别的成员包含含有SEQ ID NO:2001、3001、701或4001的氨基酸序列的HCDR1。

[0308] 在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含HCDR2,所述HCDR2包含SEQ ID NO:1002的氨基酸序列或在SEQ ID NO:1002的位置1、3、5、6和/或8具有1个、2个、3个、4个或5个氨基酸变化的SEQ ID NO:1002的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体类别包含HCDR2,所述HCDR2包含在SEQ ID NO:1002、2002、3002、4002和702的氨基酸之间变化的位置具有1

个、2个、3个、4个或5个氨基酸变化的SEQ ID NO:1002的氨基酸序列,如图14中所显示。在一些实施方案中,1个、2个、3个、4个或5个氨基酸变化中的一个或多个不为保守取代。在一些实施方案中,1个、2个、3个、4个或5个氨基酸变化中的一个或多个为保守取代。在某些实施方案中,该抗体类别的成员包含含有SEQ ID NO:2002、3002、702或4002的氨基酸序列的HCDR2。

[0309] 在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员包含相同的重链和轻链框架区。

[0310] b. 例示性抗体类别的功能特征

[0311] 在一些实施方案中,提供抗CD112R抗体,其中抗体共用结合到人CD112R、阻断人CD112R与CD112的相互作用和无法阻断小鼠CD112R与CD112的相互作用的特殊技术作用。在一些实施方案中,抗体类别的每一成员结合到人CD112R且阻断人CD112与人CD112R之间的结合相互作用。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员不会阻断小鼠CD112与小鼠CD112R之间的结合相互作用。尽管该抗体类别的成员不会阻断小鼠CD112与小鼠CD112R之间的相互作用,但该抗体类别的成员会部分地抑制小鼠CD112与小鼠CD112R之间的结合相互作用或不会抑制小鼠CD112与小鼠CD112R之间的结合相互作用。在一些所述实施方案中,该抗体类别的成员对小鼠CD112R与小鼠CD112之间的相互作用的抑制均不超过50%。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员展现与可溶性小鼠CD112R的至少一定结合。在一些实施方案中,抗体为全人抗体或人源化抗体。在一些实施方案中,该抗体类别的每一成员结合人CD112R上的相同表位。

[0312] 2. 抗体片段

[0313] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体是抗体片段。抗体片段包括(但不限于)Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv和scFv片段以及下文所述的其它片段。关于某些抗体片段的综述参见Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述参见例如Pluckthün,The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编辑(Springer-Verlag,New York),第269-315页(1994);也参见W093/16185;和美国专利第5,571,894号和第5,587,458号。关于包含补救受体结合表位残基且具有延长的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的论述参见美国专利第5,869,046号。

[0314] 双价抗体是可为二价或双特异性的具有两个抗原结合位点的抗体片段。参见例如EP 404,097;W0 1993/01161;Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003);和Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。三价抗体和四价抗体也描述于Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)中。

[0315] 单结构域抗体是包含抗体的重链可变结构域的全部或一部分或轻链可变结构域的全部或一部分的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;参见例如美国专利第6,248,516B1号)。

[0316] 可通过各种技术来制备抗体片段,包括(但不限于)蛋白水解消化完整抗体以及通过重组宿主细胞(例如大肠杆菌(E.coli)或噬菌体)来产生,如本文所述。

[0317] 3. 多特异性抗体

[0318] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体是多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,一种结合特异性是针对CD112R且另一种是针对任何其它抗原。在某些实施方案中,一种结合特

异性是针对CD112R且另一种是独立地选自以下中的一个(在双特异性的情形下)或多个(在多特异性的情形下):PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3、TIM-3、TIGIT、CD96、PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4、CD155、STING、CD47、CD39和IL-27。在某些实施方案中,双特异性抗体可结合到CD112R的两种不同表位。双特异性抗体也可用于将细胞毒性剂定位到表达CD112R的细胞。双特异性抗体可制备为全长抗体或抗体片段。

[0319] 用于制备多特异性抗体的技术包括(但不限于)重组共表达具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对(参见Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983))、WO 93/08829和Traunecker等人,EMBO J.10:3655(1991))和“隆凸于孔洞中”工程改造(参见例如美国专利第5,731,168号)。多特异性抗体也可通过以下方式来制备:工程改造用于制备抗体Fc-异源二聚体分子的静电牵引效应(WO 2009/089004A1);使两个或多个抗体或片段交联(参见例如美国专利第4,676,980号和Brennan等人,Science,229:81(1985));使用亮氨酸拉链产生双特异性抗体(参见例如Kostelny等人,J.Immunol.,148(5):1547-1553(1992));使用用于制备双特异性抗体片段的“双价抗体”技术(参见例如Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448(1993));和使用单链Fv(sFv)二聚体(参见例如Gruber等人,J.Immunol.,152:5368(1994));和制备三特异性抗体,如例如Tutt等人J.Immunol.147:60(1991)中所述。

[0320] 本文也包括经工程改造以具有三个或多个功能抗原结合位点的抗体(包括“章鱼抗体”)(参见例如US 2006/0025576A1)。

[0321] 本文的抗体或片段也包括包含结合到CD112R以及另一不同抗原的抗原结合位点的“双重作用Fab antibody”或“DAF”(参见例如US2008/0069820)。

[0322] 4.抗体变体

[0323] 在某些实施方案中,涵盖本文所提供抗体的氨基酸序列变体。例如,可需要改良抗体的结合亲和力和/或其它生物性质。抗体的氨基酸序列变体可通过向编码所述抗体的核苷酸序列中引入适宜修饰或通过肽合成来制备。这些修饰包括例如抗体氨基酸序列内残基的缺失和/或插入和/或取代。可进行缺失、插入和取代的任一组合以实现最终构建体,条件是最终构建体具有所需特征,例如抗原结合。

[0324] 5.取代、插入和缺失变体

[0325] 在某些实施方案中,提供具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代诱变的相关位点包括HVR和FR。保守取代在表1中显示为“例示性取代”。可将氨基酸取代引入相关抗体和经筛选具有所需活性的产物中,所述所需活性是例如保留/改良的抗原结合、降低的免疫原性或经改良的ADCC或CDC。

[0326] 表1

[0327]

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

[0328] 可根据常见侧链性质将氨基酸分组：

[0329] (1) 疏水性：正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；

[0330] (2) 中性亲水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

[0331] (3) 酸性：Asp、Glu

[0332] (4) 碱性：His、Lys、Arg；

[0333] (5) 影响链取向的残基：Gly、Pro；

[0334] (6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

[0335] 非保守取代将使得需要将这些类别中的一个的成员交换为另一类别。

[0336] 可在HVR中制造变化(例如取代)，例如以改良抗体亲和力。这些变化可在HVR“热点”(即，由在体细胞成熟过程期间经受高频突变密码子编码的残基)(参见例如Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)) 和/或接触抗原的残基中进行，其中测试所得变体VH或VL的结合亲和力。通过从二级文库构建和重新选择来实现亲和力成熟已描述于例如Hoogenboom等人, Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人编辑，

Human Press, Totowa, NJ, (2001)) 中。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过众多种方法(例如易错PCR、链改组或寡核苷酸定向诱变)中的任一个将多样性引入所选用于成熟的可变基因中。然后建立二级文库。然后筛选文库以鉴别具有所需亲和力的任一抗体变体。引入多样性的另一方法涉及HVR定向方法,其中将若干HVR残基(例如一次4-6个残基)随机化。可特定鉴别(例如使用丙氨酸扫描诱变或建模)参与抗原结合的HVR残基。具体来说,通常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0337] 在某些实施方案中,取代、插入或缺失可发生于一个或多个HVR内,只要这些变化不会基本上降低抗体结合抗原的能力即可。例如,可对HVR作出不会基本上降低结合亲和力的保守变化(例如如本文所提供的保守取代)。这些变化可位于例如HVR中的抗原接触残基之外。在上文所提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中,每一HVR未经改变,或含有不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0338] 可用于鉴别抗体的可经靶向用于诱变的残基或区域的方法称为“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells (1989) Science, 244:1081-1085中所述。在此方法中,鉴别残基或目标残基的群组(例如带电残基,例如arg、asp、his、lys和glu等),并使其经中性或带负电的氨基酸(例如丙氨酸或聚丙氨酸)替代以确定是否影响抗体与抗原的相互作用。可在对初始取代展示功能敏感性的氨基酸位置处引入其它取代。替代地或另外,抗原-抗体复合物的晶体结构以鉴别抗体与抗原之间的接触点。可靶向这些接触残基和相邻残基作为取代候选物或将其消除。可筛选变体以确定其是否含有所需性质。

[0339] 氨基酸序列插入包括氨基末端和/或羧基末端融合物(长度介于一个残基到含有上百或更多个残基的多肽范围内)、以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入物。末端插入物的实例包括具有N末端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括抗体N末端或C末端与酶(例如用于ADEPT)或延长抗体血清半衰期的多肽的融合物。

[0340] 6. 糖基化变体

[0341] 在某些实施方案中,改变本文所提供的抗体以增加或降低抗体糖基化的程度。抗体糖基化位点的添加或缺失可方便地通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基化位点来实现。

[0342] 当抗体包含Fc区时,其所附接的碳水化合物可能有所变化。由哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含具支链、二分枝寡糖,其通常通过N-链接附接到Fc区的CH2结构域的Asn297。参见例如Wright等人TIBTECH 15:26-32 (1997)。所述寡糖可包括多种碳水化合物,例如甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接到二分枝寡糖结构的“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可修饰本发明抗体中的寡糖以产生具有某些改良性质的抗体变体。

[0343] 在一些实施方案中,提供具有缺少附接(直接或间接)到Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构的抗体变体。例如,所述抗体中岩藻糖的量可为1%到80%、1%到65%、5%到65%或20%到40%。通过计算相对于如通过MALDI-TOF质谱所测量的附接到Asn 297的所有糖结构(例如复合物、杂合体和高甘露糖结构)的总和的Asn297处糖链内岩藻糖的平均量来确定岩藻糖的量,如例如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中大约位置297处的天冬酰胺残基(Fc区残基的Eu编号);然而,因抗体中具有微小序列变化,故Asn297也可位于位置297上游或下游约±3个氨基酸处,即介于位置294与300之间。这些岩藻糖基化变体可具有

经改良的ADCC功能。参见例如美国专利公开第US 2003/0157108号(Presta,L.);第US 2004/0093621号(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“缺少岩藻糖”的抗体变体相关的公开的实例包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括缺少蛋白质岩藻糖基化的Lec13CHO细胞(Ripka等人,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请第US 2003/0157108A1号,Presta,L;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,尤其在实施例11中)和基因剔除细胞系,例如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8基因剔除CHO细胞(参见例如Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO2003/085107)。

[0344] 还提供二等分寡糖的抗体变体,例如其中附接到抗体Fc区的二分枝寡糖由GlcNAc二等分。这些抗体变体可具有降低的岩藻糖基化和/或改良的ADCC功能。这些抗体变体的实例描述于例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等人);美国专利第6,602,684号(Umana等人);和US 2005/0123546(Umana等人)中。也提供在附接到Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。这些抗体变体可具有经改良的CDC功能。这些抗体变体描述于例如WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju,S.);和WO 1999/22764(Raju,S.)中。

[0345] 7.Fc区变体

[0346] 在某些实施方案中,可将一个或多个氨基酸修饰引入本文所提供抗体的Fc区中,由此产生Fc区变体。Fc区变体可包含人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区),所述序列在一个或多个氨基酸位置包含氨基酸修饰(例如取代)。

[0347] 在某些实施方案中,本发明涵盖具有一些(但非全部)效应功能的抗体变体,此使其成为许多应用的合意候选物,在这些应用中抗体的体内半衰期至关重要,但某些效应功能(例如补体和ADCC)是不必要或有害的。可进行体外和/或体内细胞毒性测定来确认CDC和/或ADCC活性的降低/耗竭。例如,可进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺少Fc γ R结合能力(因此可能缺少ADCC活性),但保留FcRn结合能力。用于调介ADCC的原代细胞(NK细胞)仅表达Fc γ R1,而单核细胞表达Fc γ R1、Fc γ R2和Fc γ R3。FcR于造血细胞上的表达汇总于Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页上的表3中。评价相关分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利第5,500,362号(参见例如Hellstrom,I.等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I.等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);第5,821,337号(参见Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))中。替代地,可使用非放射性测定方法(参见例如用于流式细胞术的ACT1™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA;和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI)。可用于这些测定的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。替代地或另外,相关分子的ADCC活性可在体内例如在诸如Clynes等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)中所公开的动物模型中进行评价。也可进行C1q结合测定来确认抗体不能结合C1q且因此缺少

CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为评价补体活化,可进行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods 202:163 (1996);Cragg,M.S.等人,Blood 101:1045-1052 (2003);以及Cragg,M.S.和M.J.Glennie,Blood 103:2738-2743 (2004))。也可使用此项技术中已知的方法来进行FcRn结合和体内清除/半衰期测定(参见例如Petkova,S.B.等人,Int'l.Immunol.18(12):1759-1769 (2006))。

[0348] 具有降低的效应功能的抗体包括具有Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一个或多个的取代的那些抗体(美国专利第6,737,056号)。这些Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327中的两个或多个处具有取代的Fc突变体,包括残基265和297经丙氨酸取代的所谓的“DANA”Fc突变体(美国专利第7,332,581号)。

[0349] 描述具有改良或降低的与FcR的结合的某些抗体变体。(参见例如美国专利第6,737,056号;WO 2004/056312和Shields等人,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604 (2001))。

[0350] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有一个或多个改良ADCC的氨基酸取代(例如在Fc区的位置298、333和/或334(残基的EU编号)处的取代)的Fc区。

[0351] 在一些实施方案中,Fc区有所改变,从而改变(即改良或减小)C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如如美国专利第6,194,551号、WO 99/51642和Idusogie等人,J.Immunol.164:4178-4184 (2000)中所述。

[0352] 具有延长的半衰期和改良的与新生Fc受体(FcRn)(其负责将母体IgG转移到胎中)(Guyer等人,J.Immunol.117:587 (1976)和Kim等人,J.Immunol.24:249 (1994))的结合的抗体描述于US2005/0014934A1(Hinton等人)中。那些抗体包含具有一个或多个改良Fc区与FcRn的结合的取代的Fc区。这些Fc变体包括在以下Fc区残基中的一个或多个处具有取代的那些Fc变体:238、252、254、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如取代Fc区残基434(例如美国专利第7,371,826号)。

[0353] 关于Fc区变体的其它实例也参见Duncan和Winter,Nature 322:738-40 (1988);美国专利第5,648,260号;美国专利第5,624,821号;和WO 94/29351。

[0354] 在一些实施方案中,提供根据序列表的抗体,其中同种型是人IgG1。在一些实施方案中,提供根据序列表的抗体,其中同种型是人IgG4。在一些实施方案中,提供根据序列表的抗体,其中同种型是人IgG4,其中存在丝氨酸228到脯氨酸(S228P)的单一突变。

[0355] 8. 半胱氨酸工程改造的抗体变体

[0356] 在某些实施方案中,可需要产生半胱氨酸工程改造的抗体,例如“硫代M抗体(thioMantibody)”,其中抗体的一个或多个残基经半胱氨酸残基取代。在具体实施方案中,经取代残基在抗体的可及位点处出现。通过用半胱氨酸取代那些残基,反应性硫醇基团由此定位于抗体的可及位点处且可用于使抗体结合到其它部分(例如药物部分或连接体-药物部分),以产生免疫缀合物,如本文进一步描述。在某些实施方案中,下列残基中的任一个或多个可经半胱氨酸取代:轻链的V205(Kabat编号)、重链的A118(EU编号)和重链Fc区的S400(EU编号)。半胱氨酸工程改造的抗体可如例如美国专利第7,521,541号中所述来产生。

[0357] 9. 抗体衍生物

[0358] 在某些实施方案中,本文所提供的抗体还可经修饰以含有此项技术中已知且易于获得的额外非蛋白质性部分。适于衍生抗体的部分包括(但不限于)水溶性聚合物。水溶性

聚合物的非限制性实例包括(但不限于)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙基吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙基吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇和其混合物。聚乙二醇丙醛可因其在水中具有稳定性而在制造方面具有优势。所述聚合物可具有任何分子量,且可为具支链或不具支链的。附接到抗体的聚合物的数量可有所变化,且若附接一个以上的聚合物,则其可为相同或不同的分子。一般来说,衍生所用聚合物的数量和/或类型可基于包括(但不限于)以下在内的考虑因素来确定:拟改良抗体的具体性质或功能、抗体衍生物是否将用于所定义条件下的疗法等。

[0359] 在另一实施方案中,提供抗体和非蛋白性部分的缀合物,其可通过暴露于辐射来选择性加热。在一些实施方案中,非蛋白质性部分是碳纳米管(Kam等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可具有任一波长,且包括(但不限于)如下波长:其不会危害正常细胞,但将非蛋白质性部分加热到可将靠近抗体-非蛋白质性部分的细胞杀伤时的温度。

[0360] B. 重组方法

[0361] 可使用例如如美国专利第4,816,567号中所述的重组方法和组合物来产生抗体。在一些实施方案中,提供编码本文所述抗CD112R抗体的经分离核酸。所述核酸可编码包含抗体的VL的氨基酸序列和/或包含抗体的VH的氨基酸序列(例如抗体的轻链和/或重链)。在另一实施方案中,提供一种或多种包含所述核酸的载体(例如表达载体)。在另一实施方案中,提供包含所述核酸的宿主细胞。在一个所述实施方案中,宿主细胞包含(例如已转化有)以下物质:(1)包含如下核酸的载体:其编码包含抗体的VL的氨基酸序列和包含抗体的VH的氨基酸序列,或(2)包含编码包含抗体的VL的氨基酸序列的核酸的第一载体,和包含编码包含抗体的VH的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一些实施方案中,宿主细胞是真核细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴细胞(例如Y0、NS0、Sp20细胞)。在一些实施方案中,提供制备抗CD112R抗体的方法,其中所述方法包括在适于表达所述抗体的条件下培养包含编码所述抗体的核酸的宿主细胞,如上文所提供,和任选地从所述宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收所述抗体。

[0362] 对于抗CD112R抗体的重组产生,分离例如如上文所述编码抗体的核酸并将其插入一个或多个载体中以供在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。所述核酸可容易地使用习用程序分离和测序(例如通过使用能够特异性结合到编码抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)。

[0363] 适用于克隆或表达抗体编码载体的宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如,抗体可在细菌中产生,尤其在无需糖基化和Fc效应功能时。关于抗体片段和多肽在细菌中的表达参见例如美国专利第5,648,237号、第5,789,199号和第5,840,523号。(也参见 Charlton, Methods in Molecular Biology, 第248卷(B.K.C.Lo编辑, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 第245-254页, 其描述抗体片段在大肠杆菌中的表达)。表达后,抗体可以可溶性部分从细菌细胞浆糊分离且可经进一步纯化。

[0364] 除原核生物外,真核微生物(例如丝状真菌或酵母菌)也是适用于抗体编码载体的克隆或表达宿主,包括糖基化路径已经“人源化”、从而产生具有部分或完全人糖基化模式

的抗体的真菌和酵母菌菌株。参见Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004) 和Li等人, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)。

[0365] 适用于表达糖基化抗体的宿主细胞也源自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已鉴别出多种杆状病毒株可与昆虫细胞联合使用, 尤其用于转染草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。

[0366] 也可利用植物细胞培养物作为宿主。参见例如美国专利第5,959,177号、第6,040,498号、第6,420,548号、第7,125,978号和第6,417,429号(描述用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0367] 也可使用脊椎动物细胞作为宿主。例如, 可使用适于悬浮液生长的哺乳动物细胞系。有用哺乳动物宿主细胞系的其它实例是经SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7); 人胚肾细胞系(293或293细胞, 如例如Graham等人, J. Gen. Virol. 36:59 (1977) 中所述); 幼仓鼠肾细胞(BHK); 小鼠赛特利细胞(TM4细胞, 如例如Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980) 中所述); 猴肾细胞(CV1); 非洲绿猴肾细胞(VERO-76); 人宫颈癌细胞(HELA); 犬肾细胞(MDCK); 布法罗大鼠(buffalo rat)肝细胞(BRL 3A); 人肺细胞(W138); 人肝细胞(Hep G2); 小鼠乳房肿瘤(MMT 060562); TRI细胞, 如例如Mather等人, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982) 中所述; MRC 5细胞; 和FS4细胞。其它有用哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞, 包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); 和骨髓瘤细胞系, 例如Y0、NS0和Sp2/0。关于适于抗体产生的某些哺乳动物宿主细胞系的综述参见例如Yazaki和Wu, Methods in Molecular Biology, 第248卷(B.K.C.Lo编辑, Humana Press, Totowa, NJ), 第255-268页(2003)。

[0368] C. 免疫缀合物

[0369] 本发明也提供免疫缀合物, 所述免疫缀合物包含结合到一种或多种其它治疗剂或放射性同位素的本文的抗CD112R抗体。

[0370] 在另一实施方案中, 免疫缀合物包含结合到放射性原子以形成放射性缀合物的如本文所述抗体。众多种放射性同位素可用于产生放射性缀合物。实例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 和Lu的放射性同位素。当使用放射性缀合物来检测时, 它可包含用于闪烁法研究的放射性原子, 例如 tc99m 或 I^{123} ; 或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像, mri)的自旋标记, 例如碘-123、碘-131、镅-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。

[0371] 抗体的缀合物可使用众多种双功能蛋白质偶合剂制得, 例如3-(2-吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀酰亚胺酯(SPDP)、4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸琥珀酰亚胺酯(SMCC)、亚胺基硫杂环戊烷(IT)、亚胺酯的双功能衍生物(例如己二酰亚胺二甲酯HCl)、活性酯(例如辛二酸二琥珀酰亚胺酯)、醛(例如戊二醛)、双-叠氮基化合物(例如双(对-叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双-重氮衍生物(例如双(对-重氮苯甲酰基)-己二胺)、二异氰酸酯(例如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双-活性氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如, 蓖麻蛋白免疫毒素可如Vitetta等人, Science 238:1098 (1987) 中所述来制备。经碳-14标记的1-异氰硫基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于将放射性核苷酸结合到抗体的例示性螯合剂。参见W094/11026。连接体可为促进细胞毒性药物在细胞中释放的“可裂解连接体”。例如, 可使用酸不稳定性连接体、肽酶敏感性连接体、光不稳定性连接体、二甲基连接

体或含有二硫化物的连接体 (Chari 等人, Cancer Res. 52:127-131 (1992); 美国专利第 5, 208, 020 号)。

[0372] 本文的免疫缀合物或 ADC 明确地涵盖 (但不限于) 使用包括 (但不限于) 以下的交联试剂制备的这些缀合物: BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB ((4-乙烯基磺) 苯甲酸琥珀酰亚胺酯), 这些交联试剂在市面上有售 (例如来自 Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A.)。

[0373] D. 医药制剂和组合物

[0374] 如本文所述的抗 CD112R 抗体的医药制剂或组合物是通过混合具有所需纯度的所述抗体与一种或多种可选医药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, Osol, A. 编辑 (1980)) 以冻干制剂或水溶液形式制备。医药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂通常在所用剂量和浓度下对接受者无毒, 且包括 (但不限于): 无菌水; 缓冲剂, 例如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸; 抗氧化剂, 包括抗坏血酸和甲硫氨酸; 防腐剂 (例如十八烷基二甲基苄基氯化铵; 氯化六甲双铵; 苯扎氯铵 (benzalkonium chloride); 苄索氯铵 (benzethonium chloride); 苯酚、丁醇或苯甲醇; 对羟基苯甲酸烷基酯, 例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯; 儿茶酚; 间苯二酚; 环己醇; 3-戊醇; 和间甲酚); 低分子量 (小于约 10 个残基) 多肽; 蛋白质, 例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白; 亲水聚合物, 例如聚乙烯基吡咯烷酮; 氨基酸, 例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸; 单糖、二糖和其它碳水化合物, 包括葡萄糖、甘露糖或糊精; 螯合剂, 例如 EDTA; 糖, 例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇; 成盐抗衡离子, 例如钠; 金属络合物 (例如 Zn-蛋白质络合物); 和/或非离子型表面活性剂, 例如聚乙二醇 (PEG)。本文的例示性医药学上可接受的载体还包括间质性药物分散剂, 例如可溶性中性活性玻尿酸酶糖蛋白 (sHASEGP), 例如人可溶性 PH-20 玻尿酸酶糖蛋白, 例如 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 和使用方法 (包括 rHuPH20) 描述于美国专利公开第 2005/0260186 号和第 2006/0104968 号中。在一个方面中, 将 sHASEGP 与一种或多种其它糖氨基聚糖酶 (例如软骨素酶) 组合。

[0375] 例示性冻干抗体制剂描述于美国专利第 6, 267, 958 号中。水性抗体制剂包括描述于美国专利第 6, 171, 586 号和 W02006/044908 中的那些水性抗体制剂, 后者制剂包括组氨酸-乙酸盐缓冲液。

[0376] 本文的制剂或组合物也可视需要含有一种以上用于所治疗的特定适应症的活性成分, 优选为具有不会对彼此造成不利影响的补充活性的那些活性成分。这些活性成分适宜地以有效地用于预期目的的量以组合形式存在。

[0377] 活性成分也可装入通过例如凝聚技术或界面聚合制备的微胶囊 (分别例如羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯) 微胶囊) 中、胶质药物递送系统 (例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊) 或巨乳液中。这些技术公开于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, Osol, A. 编辑 (1980) 中。

[0378] 可制备持续释放制剂。持续释放制剂的适宜实例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半渗透性基质, 这些基质呈成形物品形式, 例如膜或微胶囊。

[0379] 拟用于体内施用的制剂或组合物通常为无菌的。无菌性可容易地通过例如无菌过

滤膜进行过滤来实现。

[0380] E. 治疗方法

[0381] 本文所提供的任一抗CD112R抗体可用于治疗方法中。在通篇中，在论述“抗体”时，还应了解也涵盖包含抗体的组合物。

[0382] 在一个方面中，提供抗CD112R抗体用作药物。在一些实施方案中，提供抗CD112R抗体用于增强、增加和/或持续患有肿瘤的受试者中的抗肿瘤免疫反应。在一些实施方案中，肿瘤是癌性肿瘤。在一些实施方案中，提供抗CD112R抗体用于治疗癌症。在一些实施方案中，提供抗CD112R抗体用于增强CD226与CD112的相互作用。

[0383] 在另一方面中，本发明提供抗CD112R抗体的用途，其用于制造或制备药物。在一些实施方案中，药物用于增强、增加和/或持续患有肿瘤的受试者中的抗肿瘤免疫反应。在一些实施方案中，肿瘤是癌性肿瘤。在一些实施方案中，药物用于治疗癌症。在一些实施方案中，药物用于增强CD226与CD112的相互作用。

[0384] 在其它方面中，本发明提供治疗需要阻断CD112R的疾病和/或病症的方法。在一些实施方案中，提供增强、增加和/或持续患有肿瘤的受试者中的抗肿瘤免疫反应的方法，所述方法包括施用如本文所述的抗CD112R抗体。在一些实施方案中，肿瘤是癌性肿瘤。在一些实施方案中，提供治疗患有癌症的受试者的癌症的方法，所述方法包括施用如本文所述的抗CD112R抗体。在一些实施方案中，提供增强任选地患有癌症的受试者中的CD226与CD112的相互作用的方法，所述方法包括施用如本文所述的抗CD112R抗体。

[0385] 在一些方面中，本发明提供缓解CD112R蛋白相关的疾病或病症的一种或多种症状的方法；或缓解CD112R蛋白相关的疾病或病症（例如本文所述疾病或病症中的任一个，例如癌症）的一种或多种症状的抗CD112R抗体或包含抗CD112R抗体的药物。在一些方面中，本发明提供减少CD112R蛋白相关的疾病或病症的一种或多种症状的症状次数或严重程度的方法；或减少CD112R蛋白相关的疾病或病症（例如本文所述疾病或病症中的任一个，例如癌症）的一种或多种症状的症状次数或严重程度的抗CD112R抗体或包含抗CD112R抗体的药物。在特定实施方案中，CD112R蛋白相关的疾病或病症的症状是肿瘤，且减少是减小肿瘤的大小、使肿瘤无法生长或消除肿瘤。

[0386] 本文所述的抗体可用于例如治疗癌症。在一些实施方案中，提供治疗癌症的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的本文所述抗体。在一些实施方案中，抗体可触发或增强受试者中的免疫反应，例如抗原特异性免疫反应。在一些实施方案中，抗体可刺激T细胞活性。在一些实施方案中，抗体可抑制受试者中至少一种肿瘤的生长。

[0387] 本文提供治疗患有癌症的受试者的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述CD112R抗体，使得受试者得以治疗。CD112R抗体可单独使用。替代地，CD112R抗体可与另一剂联合使用，如下文进一步描述。

[0388] 癌症可为具有实体肿瘤或血液恶性病（例如液体肿瘤）的癌症。

[0389] 用于治疗的癌症的非限制性实例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）、非鳞状NSCLC、神经胶质瘤、胃肠癌、肾癌（renal cancer，例如透明细胞癌）、卵巢癌、肝癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、肾癌（kidney cancer，例如肾细胞癌（RCC））、前列腺癌（例如激素难治性前列腺腺癌）、甲状腺癌、神经母细胞瘤、胰腺癌、神经胶母细胞瘤（多形性神经胶母细胞瘤）、子宫颈癌、胃癌（stomach cancer）、膀胱癌、肝癌、乳腺

癌、结肠癌和头颈癌(或癌瘤)、胃癌(gastric cancer)、生殖细胞肿瘤、小儿肉瘤、鼻窦自然杀伤、黑色素瘤(例如转移性恶性黑色素瘤,例如皮肤或眼内恶性黑色素瘤)、骨癌、皮肤癌、子宫癌、肛区癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体肿瘤、输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统赘瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊椎肿瘤、脑癌、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症(包括由石棉诱导的那些癌症)、病毒相关的癌症或病毒起源的癌症(例如人乳头瘤病毒(HPV)相关肿瘤或人乳头瘤病毒起源的肿瘤)和源自两个主要血球谱系(即骨髓样细胞系(其产生颗粒球、红细胞、血小板、巨噬细胞和肥大细胞)或淋巴样细胞系(其产生B、T、NK和浆细胞))中任一个的血液恶性病,例如所有类型的白血病、淋巴瘤和骨髓瘤,例如急性、慢性、淋巴细胞性和/或骨髓性白血病,例如急性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML)、未分化AML(M0)、成髓细胞性白血病(M1)、成髓细胞性白血病(M2;具有细胞成熟)、前髓细胞性白血病(M3或M3变体[M3V])、骨髓单核细胞性白血病(M4或具有嗜酸性细胞增多症的M4变体[M4E])、单核细胞性白血病(M5)、红白血病(M6)、巨核细胞性白血病(M7)、孤立性粒细胞肉瘤和绿色瘤;淋巴瘤,例如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma,HL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B细胞血液恶性病(例如B细胞淋巴瘤)、T细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、单核细胞样B细胞淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、退行性(例如Ki 1+)大细胞淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤/白血病、外套细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、肠道T细胞淋巴瘤、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞性淋巴瘤、T淋巴母细胞性;和淋巴瘤/白血病(T-Lbly/T-ALL)、外周T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、移植后淋巴组织增生性疾病、真性组织细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤(LBL)、淋巴样谱系的造血肿瘤、急性淋巴母细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、滤泡性淋巴瘤、弥漫性组织细胞性淋巴瘤(DHL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)(也称为蕈样霉菌病或塞扎里症候群(Sezary syndrome))和淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL)与瓦登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);骨髓瘤,例如IgG骨髓瘤、轻链骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、郁积型骨髓瘤(也称为无痛性骨髓瘤)、孤立性浆细胞瘤和多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、多毛细胞淋巴瘤;骨髓样谱系的造血肿瘤、间叶来源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;精原细胞瘤、畸胎瘤、中枢和外周神经肿瘤,包括星形细胞瘤、神经鞘瘤;间叶来源的肿瘤,包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤;和其它肿瘤,包括黑色素瘤、着色性干皮病、角质棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌和畸胎瘤、淋巴样谱系的造血肿瘤,例如T细胞和B细胞肿瘤,包括(但不限于)T细胞病症,例如T前淋巴细胞性白血病(T-PLL),包括小细胞和脑状细胞类型;T细胞类型的大颗粒淋巴细胞白血病(LGL);a/dT-NHL肝脾淋巴瘤;外周/胸腺后T细胞淋巴瘤(多形和免疫母细胞性子型);血管中心性(鼻)T细胞淋巴瘤;头颈癌、肾癌、直肠癌、甲状腺癌;急性骨髓样淋巴瘤以及所述癌症的任何组合。本文所述的方法还可用于治疗转移性癌症、不可切除性难治性癌症(例如为例如使用阻断性CTLA-4或PD-1抗体的先前免疫疗法难治的癌症)和/或再发性癌症。

[0390] 在某些实施方案中,将本文所述的抗体施用于患有癌症的受试者,这些受试者已展现对先前治疗(例如使用肿瘤免疫药物或免疫疗法药物的先前治疗)反应不足或进展。在一些实施方案中,癌症为先前治疗难治性或抗性的,为固有难治性或抗性(例如为PD-1路径拮抗剂难治性),或获得抗性或难治性状态。例如,本文所述的抗体可施用于对第一疗法无反应或反应不足的受试者或在治疗(例如抗PD-1路径拮抗剂单独或与另一疗法(例如与抗PD-1路径拮抗剂疗法)组合治疗)后具有疾病进展的受试者。在其它实施方案中,将本文所述的抗体施用于先前尚未接受肿瘤免疫剂(例如PD-1路径拮抗剂)(即用它治疗)的受试者。

[0391] F. 组合

[0392] 本发明抗体可单独或其它剂组合用于疗法中。例如,本发明抗体可与至少一种其它治疗剂共施用(例如还包括施用第二疗法)。

[0393] 在一些实施方案中,靶向另一独立抑制路径或其组合具有进一步增强免疫细胞活化超出单一疗法的潜能。

[0394] 在一些实施方案中,其它治疗剂或第二剂是化学治疗剂、调理剂、调控T细胞(“Treg”)耗竭剂、除CD112R外的靶的拮抗剂或除CD112R外的靶的激动剂。在某些实施方案中,第二剂是本文所述的化学治疗剂或任何已知的化学治疗剂。在一些实施方案中,第二剂是调理剂,其中调理剂是除抗CD112R抗体外靶向癌细胞或肿瘤细胞的抗体。在一些实施方案中,第二剂是本文所述的Treg耗竭剂或任何已知的Treg耗竭剂。在一些实施方案中,第二剂是除CD112R外的靶的拮抗剂。在一些实施方案中,第二剂是除CD112R外的靶的激动剂。

[0395] 在一些情况下,第二剂靶向独立抑制路径,例如涉及PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3的路径。在一些实施方案中,第二剂拮抗PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3和TIM-3中的一个或多个。适用于本文所述组合疗法中的拮抗剂包括(但不限于)配体、抗体(例如单克隆抗体和双特异性抗体)和多价剂。在一个实施方案中,拮抗剂是融合蛋白,例如Fc融合蛋白,例如AMP-244。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是抗PD-1或抗PD-L1抗体。

[0396] 例示性抗PD-1抗体是尼沃鲁单抗(nivolumab,BMS-936558),或包含WO 2006/121168中所述的抗体17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4和4A11中一个的CDR或可变区的抗体。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是WO2012/145493中所述的MK-3475(兰布鲁珠单抗(Lambrolizumab));WO 2012/145493中所述的AMP-514;或PDR001。其它已知PD-1抗体和其它PD-1抑制剂包括WO 2009/014708、WO03/099196、WO 2009/114335、WO 2011/066389、WO 2011/161699、WO 2012/145493、美国专利第7,635,757号和第8,217,149号以及美国专利公开第2009/0317368号中所述的那些PD-1抗体和PD-1抑制剂。也可使用WO2013/173223中所公开的任一抗PD-1抗体。与这些抗体中的一个竞争结合和/或结合到PD-1上与这些抗体中的一个相同的表位的抗PD-1抗体也可用于组合治疗中。

[0397] 在一些实施方案中,可用于组合疗法中的抗PD-L1抗体是BMS-936559(在WO 2007/005874和美国专利第7,943,743号中称为12A4),或包含PCT公开WO 07/005874和美国专利第7,943,743号中所述的3G10、12A4、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7和13G4的CDR或可变区的抗体。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是MEDI4736(也称为德瓦鲁单抗(durvalumab)和抗B7-H1)、MPDL3280A(也称为阿替珠单抗(atezolizumab)和RG7446)、MSB0010718C(也称为阿维鲁单抗(avelumab);WO2013/79174)或rHigM12B7。也可使用WO2013/173223、WO2011/066389、WO2012/145493、美国专利第7,635,757号和第8,217,149

号以及美国公开第2009/145493号中所公开的任一抗PD-L1抗体。与这些抗体中的任一个竞争和/或结合到与这些抗体中的任一个相同的表位的抗PD-L1抗体也可用于组合治疗中。

[0398] 在某些实施方案中,本公开的CD112R抗体可与CTLA-4拮抗剂(例如抗CTLA-4抗体)一起使用。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是选自以下的群组的抗体:**Yervoy®**(PCT公开WO 01/14424中所述的伊匹单抗(ipilimumab)或抗体10D1)、曲美木单抗(tremelimumab,之前称为替西莫单抗(ticilimumab)、CP-675,206)、以下出版物中的任一个中所述的单克隆抗体或抗CTLA-4抗体:WO 98/42752;WO 00/37504;美国专利第6,207,156号;Hurwitz等人(1998)Pro.Natl.Acad.Sci.USA 95(17):10067-10071;Camacho等人(2004)J.Clin.Oncology22(145):抗体片段编号2505(抗体CP-675206);和Mokyr等人(1998)Cancer Res.58:5301-5304。也可使用W02013/173223中所公开的任一抗CTLA-4抗体。

[0399] 在一些实施方案中,本公开的CD112R抗体是与LAG-3(在本文和其它地方也称为LAG3)拮抗剂组合使用。抗LAG3抗体的实例包括包含美国专利公开第US2011/0150892号、W010/19570和W02014/008218中所述的抗体25F7、26H10、25E3、8B7、11F2或17E5的CDR或可变区的抗体。在一个实施方案中,抗LAG-3抗体是BMS-986016。可使用的其它公认抗LAG-3抗体包括US2011/007023、W008/132601和W009/44273中所述的IMP731和IMP-321。与这些抗体中的任一个竞争和/或结合到与这些抗体中的任一个相同的表位的抗LAG-3抗体也可用于组合治疗中。

[0400] 在一些实施方案中,靶向TIGIT、CD96和CD112R受体中的两个或多个会同时增加CD226介导的信号传导,超过抗CD112R单一疗法。因此,在一些实施方案中,第二剂是TIGIT和/或CD96的拮抗剂。适用于本文所述组合疗法中的拮抗剂包括(但不限于)配体、抗体(例如单克隆抗体和双特异性抗体)和多价剂。

[0401] 在一些实施方案中,PVR基因家族的成员在肿瘤细胞上调且可展现固有的肿瘤促进性质。靶向PVR基因家族的其它成员与抗CD112R抗体的组合可增强对肿瘤的敏感性,超过单一疗法。因此,在一些实施方案中,第二剂是选自PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4和CD155的拮抗剂中的一个或多个。适用于本文所述组合疗法中的拮抗剂包括(但不限于)配体、抗体(例如单克隆抗体和双特异性抗体)和多价剂。

[0402] STING激动剂诱导增加T细胞启动的先天免疫细胞活化和免疫细胞募集到肿瘤微环境中。靶向STING激动剂与CD112R的组合具有甚至进一步增加T细胞和NK细胞募集和活化的潜能。

[0403] 增加的抗CD47抗体介导的吞噬作用可增加巨噬细胞将癌症衍生抗原呈递到T细胞。使用抗CD47抗体和抗CD112R抗体(例如本文所提供的抗CD112R抗体)的组合治疗提供增强癌症抗原特异性T细胞反应的潜能的机会且完全涵盖于本文中。

[0404] 腺苷通过免疫细胞上表达的腺苷受体抑制T细胞和NK细胞活化。抗CD39抗体通过防止腺苷三磷酸(ATP)水解来抑制腺苷的产生。使用抗CD39抗体和抗CD112R抗体(例如本文所提供的抗CD112R抗体)组合治疗通过抑制免疫细胞中腺苷介导的细胞信号传导提供进一步增强CD112R疗法的机会。

[0405] 细胞因子可有效地调节T细胞和NK细胞活化。IL-27是抑制T细胞和NK细胞介导的反应的免疫抑制细胞因子。抗IL-27抗体通过限制免疫细胞中免疫抑制细胞因子信号传导提供增强CD112R疗法的机会。因此,提供使用抗IL-27抗体和抗CD112R抗体(例如本文所提

供的抗CD112R抗体)的组合治疗。

[0406] 本文的抗体也可在其它治疗模式(例如手术、化学疗法、辐射疗法或施用生物剂,例如另一治疗性抗体)之前、基本上同时或之后提供。在一些实施方案中,癌症在选自手术、化学疗法和辐射疗法或其组合的疗法后已再发或进展。例如,当存在可存在微转移的风险和/或为降低复发风险时,如本文所述的CD112R抗体可作为辅助疗法施用。

[0407] 为治疗癌症,所述组合可与一种或多种其它抗癌剂(例如化学治疗剂、生长抑制剂、抗癌疫苗(例如基因疗法疫苗)、抗血管生成剂和/或抗赘瘤组合物)联合施用。

[0408] 在一些实施方案中,抗炎症药物可与所述组合一起施用,例如类固醇或非类固醇抗炎症药物(NSAID)。在需要联合使用本文所述抗CD112R抗体治疗或在其之前使异常增殖细胞静止的情形下,也可向患者施用激素和类固醇(包括合成类似物),例如17a-炔雌醇、乙炔雌酚、睾酮、泼尼松(Prednisone)、氟甲睾酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮(Dromostanolone propionate)、睾内酯(Testolactone)、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)、甲基-睾酮、泼尼松龙、曲安西隆(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羟基孕酮、氨鲁米特(Aminoglutethimide)、雌莫司汀(Estramustine)、乙酸甲羟孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、柳菩林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、**ZOLADEX®**。当采用本文所述的方法或组合物时,也可视需要施用用于调节临床环境中的肿瘤生长或转移的其它剂,例如抗模拟物。

[0409] 上述这些组合疗法涵盖组合施用(其中在同一或单独制剂或组合物中包括两种或多种治疗剂)和单独施用(在所述情形下,可在施用一种或多种其它治疗剂之前、同时和/或之后施用本发明抗体)。在一些实施方案中,抗CD112R抗体的施用和其它治疗剂的施用发生在彼此的约一个月内、或约一周、两周或三周内、或约一天、两天、三天、四天、五天或六天内。

[0410] 本发明抗体(和任何其它治疗剂)可通过任何适宜方式施用,包括非经肠、肺内和鼻内以及(若需要用于局部治疗)病灶内施用。非经肠输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。可通过任一适宜途径、例如通过注射、例如静脉内或皮下注射来给药,此部分取决于施用是短期施用还是长期施用。本文涵盖各种给药方案,包括(但不限于)在不同时间点单次或多次施用、浓注施用和脉冲输注。

[0411] 本发明抗体可以与良好医疗实践一致的方式来调配、给药和施用。在此上下文中需考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体受试者的临床疾患、病因、剂的递送位点、施用方法、施用时间安排和从业医师所知的其它因素。如本文所用,“分割剂量”是将单个单位剂量或总日剂量分成两个或多个剂量,例如单次单位剂量的两次或多次施用。抗体可以“分割剂量”施用。

[0412] 抗体无需但任选地与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论病症的剂一起调配。所述其它剂的有效量取决于制剂或组合物中所存在抗体的量、病症或治疗的类型以及上文所论述的其它因素。这些剂通常以与本文所述相同的剂量和如本文所述的施用途径来使用,或以本文所述剂量的约1%到99%来使用,或以凭经验/临床确定适宜的任一剂量和任一途径来使用。在一些实施方案中,抗体提供于制剂中用于立即释放,且另一剂经调配用于延时释放,或反之亦然。

[0413] G. 制品

[0414] 在本发明的另一方面中,提供含有可用于治疗、预防和/或诊断上述病症的材料的制品。所述制品包含容器和位于所述容器上或与所述容器缔合的标记或包装插页。适宜容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。这些容器可由诸如玻璃或塑料等众多种材料形成。容器装有自身或与另一组合物组合时可有效地治疗、预防和/或诊断疾患的组合物,且可具有无菌存取通道(例如,所述容器可为静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是本发明抗体。标记或包装插页指示所述组合物用于治疗所选疾患。另外,所述制品可包含(a)含有组合物的第一容器,其中所述组合物包含本发明抗体;和(b)含有组合物的第二容器,其中所述组合物包含另一细胞毒性剂或其它治疗剂。本发明的此实施方案的制品还可包含指示组合物可用于治疗特定疾患的包装插页。替代地或另外,所述制品还可包含第二(或第三)容器,所述第二(或第三)容器包含医药学上可接受的缓冲剂,例如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)和右旋糖溶液。它还可包括从商业和用户角度来看合意的其它材料,包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤剂、针和注射器。

[0415] 应理解,替代抗CD112R抗体或除所述抗体以外,任一上述制品可包括本发明的免疫缀合物。

[0416] III. 实施例

[0417] 实施例1. 抗CD112R抗体产生

[0418] 使用来自Pierce的EZ-Link Sulfo-NHS生物素化试剂盒将抗原生物素化。山羊F(ab')₂抗人 κ -FITC(LC-FITC)、外抗生物素蛋白(ExtrAvidin)-PE(EA-PE)和链霉抗生物素蛋白-AF633(SA-633)分别从Southern Biotech, Sigma和Molecular Probes获得。链霉抗生物素蛋白微珠和MACS LC分离柱购自Miltenyi Biotec。山羊抗人IgG-PE(人-PE)从Southern Biotech获得。

[0419] 初次发现。

[0420] 如先前所述使各自约10⁹多样性的八个原初人合成酵母文库繁殖(参见例如Y. Xu等人, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PLoS ONE 26.10, 663-70 (2013); W02009036379; W02010105256; 和W02012009568)。对于前两个选择周期,利用Miltenyi MACS系统进行磁珠分选技术,如先前所述(参见例如Siegel等人, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library." J Immunol Methods 286(1-2), 141-153 (2004))。简言之,将酵母细胞(约10¹⁰个细胞/文库)与1.5ml的10nM生物素化Fc融合抗原在30℃下在洗涤缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS)/0.1%牛血清白蛋白(BSA))中一起培育15min。用40ml冰冷洗涤缓冲液洗涤一次后,将细胞沉淀重悬浮于20mL洗涤缓冲液中,且将链霉抗生物素蛋白微珠(500 μ l)添加到酵母中并在4℃下培育15min。接下来,使酵母沉淀,重悬浮于20mL洗涤缓冲液中,且加载到Miltenyi LS柱上。加载20mL后,用3mL洗涤缓冲液将柱洗涤3次。然后从磁场移除柱,并用5mL生长培养基洗脱酵母,且然后使它生长过夜。使用流式细胞术进行以下选择周期。使约2 $\times$ 10⁷个酵母沉淀,用洗涤缓冲液洗涤三次,且在30℃下在平衡条件下与递减浓度的生物素化抗原(100nM到1nM)一起培育,或与多特异性耗竭试剂(PSR)一起培育以从选择去除非特

异性抗体。对于PSR耗竭,如先前所述将文库与生物素化PSR试剂的1:10稀释物一起培育(参见例如Y.Xu等人,Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system:a FACS-based,high-throughput selection and analytical tool.PEDS 26.10,663-70 (2013))。然后用洗涤缓冲液将酵母洗涤两次,且在4℃下用LC-FITC (以1:100稀释)和SA-633 (以1:500稀释)或EAPE (以1:50稀释)二级试剂染色15min。用洗涤缓冲液洗涤两次后,将细胞沉淀重悬浮于0.3mL洗涤缓冲液中且转移到带滤盖的分选管中。通过与冷(即未标记)抗原竞争采用亲和压力进行选择以选择和分离较高亲和力和抗体。

[0421] 使用FACS ARIA分选仪(BD Biosciences)进行分选,且确定分选门以选择具有所需特征的抗体。重复选择周期直到获得具有所有所需特征的群体。在最后一个分选周期后,将酵母平铺且挑选单个菌落进行表征。

[0422] 轻链分批改组。

[0423] 在初次发现期中使用轻链多样化方案以进一步发现和改良抗体。

[0424] 轻链分批多样化方案:通过PCR从酵母提取原初选择输出的重链且转化到多样性为 5×10^6 的轻链文库中。如原初发现中所述利用一个MACS周期和三个FACS周期进行选择。在不同的FACS周期中,寻找文库的PSR结合和通过下至0.5nM的抗原滴定的亲和压力。进行分选以获得具有所需特征的群体。

[0425] 抗体优化

[0426] 通过将多样性引入重链可变区中进行抗体优化,如下文所述。

[0427] CDRH1和CDRH2选择:将单个抗体的CDRH3重组到CDRH1和CDRH2变体的多样性为 1×10^8 的预制备文库中,且如原初发现中所述使用一个MACS周期和三个FACS周期来进行选择。在不同的FACS周期中,寻找文库的PSR结合、小鼠交叉反应性和通过滴定的亲和力压力或通过抗原与亲代Fab或亲代IgG的预复合的亲和力压力,以富集亲和力高于亲代IgG的结合物。进行分选以获得具有所需特征的群体。

[0428] 抗体产生和纯化

[0429] 使酵母克隆生长到饱和,且然后在30℃下在振荡的同时诱导48小时。诱导后,使酵母细胞沉淀且收获上清液用于纯化。使用蛋白质A柱纯化IgG且用乙酸(pH 2.0)洗脱。通过木瓜酶消化产生Fab片段且经KappaSelect (GE Healthcare LifeSciences)纯化。

[0430] ForteBio KD测量

[0431] 大致如先前所述在Octet RED384上进行ForteBio亲和力测量(参见例如Estep等人,High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning.Mabs 5(2),270-278 (2013))。简言之,通过以下方式进行ForteBio亲和力测量:将IgG在线加载到AHQ传感器上。将传感器在测定缓冲液中脱机平衡30min,且然后在线监测60秒来建立基线。使加载有IgG的传感器于100nM抗原中暴露3分钟,且然后转移到测定缓冲液达3min用于解离速率测量。使用1:1结合模型来分析所有动力学。

[0432] ForteBio表位分仓/配体阻断

[0433] 使用标准夹心格式交叉阻断测定进行表位分仓/配体阻断。将对照抗靶IgG或受体加载到AHQ传感器上并用不相关(非靶)人IgG1抗体阻断传感器上未占据的Fc结合位点。然后使传感器暴露于100nM靶抗原,然后暴露于第二抗靶抗体。抗原缔合后第二抗体的额外结

合指示未占据的表位(非竞争者),而无结合指示表位阻断(竞争者或配体阻断)。

[0434] Biacore动力学测定

[0435] 对于基于Biacore的测量,使用胺偶合试剂盒(GE Healthcare Bio-Sciences)将抗原共价偶合到抗小鼠-Fc捕获C1芯片。持续300sec测量抗原与起始于27nM的抗体的五点三倍滴定之间的缔合。随后,持续3600sec测量抗原与抗体之间的解离。分析动力学数据并使用1:1结合模型整体拟合。

[0436] 实施例2.抗CD112R抗体结合到CD112R。

[0437] 细胞上的结合测定

[0438] 评估抗CD112R抗体结合到在细胞上表达的CD112R的能力。将为野生型或经工程改造以过表达人CD112R(Jurkat-CD112R OE)的 1×10^5 个Jurkat细胞(急性T细胞白血病细胞系,ATCC#TIB-152)添加到96孔V底板的每孔中并用抗CD112R抗体或IgG1同种型对照(0.63 μ g/mL)在4℃下染色1小时。用PBS+2%FCS将细胞洗涤两次且用在PBS+2%FCS中以1:100稀释的Alexa **Fluor**® 647抗人IgG Fc抗体(Biolegend,目录编号409320)重悬浮并在4℃下培育30分钟。随后将细胞洗涤两次且重悬浮于PBS+2%FCS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)获取细胞数据并用FlowJo软件(Tree Star)分析。

[0439] 结果描绘于图1中。通过Alexa **Fluor**® 647信号的几何平均荧光强度(gMFI)评价抗体与Jurkat-CD112R OE细胞结合的量化。这些结果表明,抗CD112R抗体结合到表达CD112R的细胞。抗体结合的汇总显示于表2中。

[0440] 实施例3.抗CD112R抗体阻断CD112与CD112R表达细胞的结合。

[0441] 细胞上的阻断测定

[0442] 评估抗CD112R抗体阻断CD112与CD112R表达细胞的结合的能力。将经工程改造以过表达人CD112R(Jurkat-CD112R OE)的 1×10^5 个Jurkat细胞(急性T细胞白血病细胞系,ATCC#TIB-152)添加到96孔V底板的每孔中并用抗CD112R抗体或IgG1同种型对照的连续稀释物(最高浓度,10 μ g/mL)在4℃下染色1小时。用PBS+2%FCS将细胞洗涤两次且用PBS+2%FCS中的生物素化带his标签的人CD112(3 μ g/mL)(BPS Bioscience,#71234)和PE链霉抗生物素蛋白(5 μ g/mL)(Biolegend,#405204)重悬浮并在4℃下培育2小时。随后将细胞洗涤两次且重悬浮于PBS+2%FCS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)获取细胞数据并用FlowJo软件(Tree Star)分析。

[0443] 结果描绘于图2A和表2中。通过PE信号的几何平均荧光强度(gMFI)评价CD112与细胞结合的量化并显示为抑制%。抑制%计算为 $[100 - ((\text{测试样品MFI} / \text{Max MFI}) * 100\%)]$ 。这些结果表明,抗CD112R抗体以剂量依赖性方式抑制CD112结合到CD112R表达细胞的能力。抗体结合和阻断的汇总显示于表2中。

[0444] 还通过ELISA评估抗CD112R抗体阻断人CD112R的能力。简言之,在4℃下用PBS中的1 μ g/mL的CD112R-hIgG4融合蛋白将96孔Nunc Maxisorp板包被过夜。然后用PBS+0.01% Tween-20(PBST)将板洗涤6次且随后在室温下用200 μ l PBS+1%BSA封闭1.5小时。封闭后,用PBST将板洗涤6次。然后,以10 μ g/mL的最终起始浓度添加100 μ l于PBS+1%BSA中的抗CD112R抗体,进行4倍连续稀释。将板在室温下培育1.5小时。然后,用PBST将板洗涤6次且然后与用磺基-NHS生物素化试剂盒(Thermo Fisher,目录编号21925)生物素化的1 μ g/ml CD112 Fc蛋白(R&D Systems,目录编号9317-N2-050)在100 μ l PBS+1%BSA中在室温下一起

培育1小时。然后用PBST将板洗涤6次且随后根据制造商的建议与在PBS+1%BSA中稀释的链霉抗生物素蛋白-HRP (Biolegend, 目录编号405210) 在室温下一同培育1小时。此培育后, 然后用PBST将板洗涤6次且用TMB底物 (Life Technologies, 目录编号002023) 显影。用等体积的终止溶液 (Life Technologies, 目录编号SS04) 终止反应。在SpectraMax读板仪上测量450nm处的吸光度 (O.D.450)。

[0445] 结果描绘于图2B和表2中。这些结果表明, 抗CD112R抗体阻断人CD112R与人CD112的结合。抑制%计算为 $[100 - ((\text{测试样品 O.D.450} / \text{Max O.D.450}) * 100\%)]$ 。Max O.D.450定义为在抗体不存在下450nm处的吸光度。

[0446] 表2: 抗体结合和阻断的汇总

[0447]

抗体	Jurkat gMFI (相对于同种型的倍数增加)	Jurkat-CD112R 过表达 (OE) gMFI (相对于同种型的倍数增加)	Jurkat-CD112R OE 上的 CD112 阻断 IC50 (ng/mL)	Jurkat-CD112R OE 上的 CD112 阻断 max 抑制 (%)	CD112 阻断 max 抑制 ELISA (%)
抗体 2	4.7	63.9	0.83	94.1	97.0
抗体 5	3.8	63.3	0.17	97.0	97.4
抗体 10	4.6	55.7	0.69	96.8	96.3
抗体 15	4	53.2	0.51	97.9	97.0
抗体 32	2.5	27.9	23.57	96.0	75.1
抗体	3.4	34.2	21.89	97.4	78.8

[0448]	33					
	抗体 34	3.8	33.8	13.22	96.9	80.0
	抗体 35	3.3	32.1	16.19	97.4	81.7
	抗体 36	3.5	31	24.37	97.5	86.2
	抗体 38	3.8	51.7	0.19	95.5	97.2
	抗体 44	4.8	46.9	0.81	97.7	96.8
	抗体 46	4.2	23.8	16.22	95.5	97.6
	抗体 58	4.5	37.3	2.8	96.3	97.3

[0449] 实施例4. 抗CD112R抗体增强NK细胞介导的杀伤。

[0450] NK细胞毒性测定

[0451] 为测定抗人CD112R抗体对NK细胞介导的细胞毒性的作用, 将人NK细胞与REH靶细胞 (非T/B细胞急性淋巴细胞性白血病细胞系, ATCC#CRL-8286) 在抗CD112R抗体或同种型对照存在下共培养。

[0452] 简言之, 通过负向选择 (Easysep™ NK细胞分离试剂盒, Stemcell#17955) 从三名健康供体的PBMC分离NK细胞并用IL-2 (10单位/mL) (Peprotech#200-02) 和IL-12 (20ng/mL) (Peprotech#200-12) 在RPMI+10%FBS+1%青霉素 (Penicillin) -链霉素 (Streptomycin) (R10) (ThermoFisher) 中活化16小时。将REH细胞洗涤, 重悬浮于PBS (ThermoFisher) 中并在37°C下用CellTrace™紫 (CTV) (ThermoFisher#C34557) 标记12分钟。随后, 用PBS+10%FBS洗涤REH细胞且然后重悬浮于R10中。活化后, 将NK细胞洗涤并重悬浮于R10中。将 2.5×10^5 个NK细胞和 5×10^4 个REH细胞添加到96孔平板的每孔中, 效应物-靶细胞比率为5:1。将抗CD112R和IgG1同种型抗体稀释于R10中且也以10μg/mL的最终浓度添加到每孔中。以一式两份运行每一条件。然后将板在37°C下培育4小时。然后将细胞洗涤并在室温下在黑暗中与7-AAD活力染料 (1μg/mL) (Biolegend#420404) 一起培育30分钟以特异性标记死细胞。使用LSRFortessa X-20 (BD Biosciences) 获取细胞活力数据并用FlowJo软件 (Tree Star) 分析。REH死细胞定义为CTV和7-AAD双阳性细胞。

[0453] 结果呈现于图3中。细胞毒性 (相对于同种型的%) 计算为 ((测试死细胞%减去同种型死细胞%) 除以同种型死细胞%) $\times 100$ 。与同种型对照相比, 用本文所述抗CD112R抗体中的每一种处理NK细胞会增加细胞介导的针对REH细胞的细胞毒性。这些结果表明, 抗

CD112R抗体增强NK细胞介导的杀伤。

[0454] 实施例5. 抗CD112R抗体增强抗原驱动的CD8+T细胞活化。

[0455] 抗原特异性CD8+T细胞测定。

[0456] 评价抗CD112R抗体对抗原驱动的CD8+T细胞活化的作用。将原代HLA-A*0201限制性巨细胞病毒 (CMV) 特异性CD8+T细胞系 (Astarte Biologics#1049, 批号3782DE17) 与肽脉冲Colo205细胞 (结肠腺癌细胞系, ATCC#CCL-222) 在抗CD112R抗体或同种型对照存在下一起培育。

[0457] 简言之, 将CMV特异性T细胞解冻, 洗涤并重悬浮于X-VIVO10 (ThermoFisher#BW04380Q) 中。将 2×10^4 个CMV T细胞添加到96孔圆底板的每孔中并在37°C下静置4小时。在初始静置期后, 将 5×10^4 个Colo205细胞和CMV pp65肽 (1ng/mL) (Anaspec#AS-63937) 添加到每孔中。然后, 将抗CD112R和同种型抗体稀释于X-VIVO 10中并以10μg/mL的最终浓度添加到每孔中。以一式两份运行每一条件。然后将板在37°C下培育16小时。收获每孔的上清液且使其经受一个冷冻/解冻周期, 然后进行细胞因子评估。解冻后, 将测定上清液以1:5稀释于X-VIVO 10中且然后在测定上清液中通过Luminex人CD8+T细胞磁珠板多重测定 (Millipore Sigma#HCD8MAG-15K) 测量干扰素 γ (IFN γ) 并在Millipore FlexMap 3D上运行。

[0458] 结果呈现于图4中。基于用所定义IFN γ 浓度产生的标准曲线量化测试条件IFN γ 水平。用抗CD112R抗体2和5处理的CD8+T细胞产生的IFN γ 分泌大于用同种型对照所观察到的IFN γ 分泌。这些结果表明, 抗CD112R抗体增强抗原驱动的CD8+T细胞活化。

[0459] 实施例6. 抗小鼠CD112R和抗小鼠TIGIT抗体的组合在小鼠CT-26肿瘤模型中具有治疗作用。

[0460] CD112R和Tigit组合阻断的体内功效

[0461] 在CT26结肠腺癌同基因小鼠肿瘤模型中测试CD112R和TIGIT阻断作为单一剂和组合剂的功效。向7周龄的Balb/c雌性小鼠 (Charles River Laboratories, #028) 皮下植入0.1mL 50%基质胶接种基质中的 0.1×10^6 个CT26.WT细胞 (ATCC#CRL-2638)。以分层方式以80-120mm³的肿瘤体积范围将小鼠随机化至各组中, 各自有10只小鼠 (总共40只小鼠) 并通过腹膜内注射如表3中每周两次治疗两周。

[0462] 表3: 治疗组细节

组	治疗 1		治疗 2	
	抗体	剂量(μg/小鼠)	抗体	剂量(μg/小鼠)
[0463]	同种型	同种型 1	同种型 2	500
	CD112R	同种型 1	抗 CD112R	500
	TIGIT	抗 TIGIT	同种型 2	500
	CD112R+TIGIT	抗 CD112R	抗 TIGIT	500

[0464] 每2-3天测量肿瘤体积直到肿瘤达到IACUC限值大小(<2000mm³)。

[0465] 表4: 抗体细节

[0466]	组	克隆
	同种型 1	克隆 C1.18.4, 小鼠 IgG2a 同种型对照
	同种型 2	多克隆人 IgG 同种型对照
	抗 Tigit	10A7, 小鼠 IgG2a
	抗 CD112R	抗 CD112R 人 IgG4

[0467] 结果呈现于图5中。图描绘每个治疗组的随时间变化的平均肿瘤体积。结果表明, 与同种型治疗的动物相比, 抗CD112R与抗TIGIT的组合可有效地减少肿瘤生长, 同时抗CD112R或抗TIGIT单一疗法显示对减少肿瘤生长无活性或仅具有中等的作用。尽管单独抗CD112R在此测定中未显示活性, 但本文所呈现的其它实验显示抗CD112R单一疗法的益处。参见例如图9。

[0468] 实施例7. 抗CD3活化后PBMC中CD112R的表达增加。

[0469] CD112R在体外活化PBMC中上调

[0470] 为测定细胞活化对CD112R表达的作用, 用抗CD3抗体体外刺激人PBMC。从血沉棕黄层 (Research Blood Components) 分离健康供体的外周血单核细胞 (PBMC)。单独处理单个血沉棕黄层。将15mL血沉棕黄层添加到每一50mL锥形管 (Corning#430290) 中并用15mL PBS (ThermoFisher#14190144)+2mM EDTA (Fisher Scientific#BP2482-500) 稀释, 每管的总体积为30mL。将稀释的血沉棕黄层置于14mL Ficollpaque (GE Healthcare Life Science#17-544203) 下并以2000RPM在室温下离心20分钟且关闭制动器。收集梯度相间液并用PBS+2mM EDTA洗涤两次。对经分离细胞计数且以 $2.5-5 \times 10^7$ 个细胞/mL重悬浮于10%DMSO (Sigma-Aldrich#472301)+90%热灭活FBS (ThermoFisher#16140-071) 中。

[0471] 将冷冻的PBMC快速解冻并重悬浮于补充的RPMI培养基中, 所述补充的RPMI培养基中含有RPMI+GlutaMax (1×) (ThermoFisher#61870-036)、10%热灭活FBS、1×MEM非必需氨基酸溶液 (ThermoFisher#15140-122)、1mM丙酮酸钠 (ThermoFisher#11360070)、100U/mL Pen/Strep (ThermoFisher#15140-122)、1×2-巯基乙醇 (ThermoFisher#21985023)、10mM Hepes (ThermoFisher#15630-080)。将经分离PBMC洗涤, 计数并以 0.5×10^6 个细胞/mL的浓度重悬浮。将 1×10^6 个细胞/孔置于24孔平底板 (Corning#3526) 中并用0.25μg/mL抗CD3抗体 (克隆UCHT1, Biolegend#300414) 刺激。在所指示时间点收集细胞, 在含有1×PBS、2%FBS和2mM EDTA的FACS缓冲液中洗涤, 并转移到96孔V底板 (Costar#3894) 上用于抗体染色。

[0472] 将细胞以1500RPM旋转3分钟并通过轻弹去除上清液。将细胞重悬浮于FACS缓冲液中并在4℃下与如下表5中的一级抗体一起培育1小时:

[0473] 表5

[0474]	抗体	克隆	公司
	CD3-A700	SK7	Biolegend#344822
	CD8-FITC	RPA-T8	Biolegend#301006
	CD4-PEcy7	RPA-T4	Biolegend#300511
	CD19-PEdazzle	HIB19	Biolegend#302251

NKp46-PE	9E2	Biolegend#331907
CD11b-BV785	ICRF44	Biolegend#301345
PD1-BV421	EH12.1	Biolegend#565935
CD226-BV711	DX11	BD Biosciences#564796
CD112R	Internal	Internal
人IgG Fc	HP6017	Biolegend#409320

[0475] 将细胞洗涤两次且在4℃下与以1:100稀释的Alexa 647缀合抗人IgG抗体(克隆HP6017, Biolegend#409320)一起培育30分钟。用FACS缓冲液将细胞洗涤一次并在4℃下用在1×PBS中以1:500稀释的活/死Aqua活力染料(Thermofisher#L34966)染色10分钟。将细胞洗涤一次并直接在流式细胞仪X-20Fortessa (BD Biosciences)上获取。使用Flowjo (TreeStar)和Graphpad prism(Graphpad Software)分析数据。

[0476] 结果描绘于图6中。通过所指示细胞类型的Alexa**Fluor**® 647信号的几何平均荧光强度(gMFI)评价CD112R抗体结合的量化。抗CD112R结合描绘为相对于阴性的倍数(FON, (CD112R gMFI除以同种型gMFI))。这些结果表明,抗CD3活化后NK细胞和T细胞上的CD112R表达有所增加。

[0477] 实施例8. 抗CD112R抗体增强肿瘤细胞共培养物中的NK细胞脱粒。

[0478] 为测定抗CD112R抗体对NK细胞介导的脱粒的作用,在抗体35、38、44和同种型对照存在下,将人NK细胞与先前已经慢病毒转导以表达CD112 (Origene, #RC213693L2)的Raji靶细胞(伯基特氏淋巴瘤细胞系, ATCC#CCL-86)共培养。

[0479] 简言之,通过负向选择(Easysep™ NK细胞分离试剂盒, Stemcell#17955)从三名健康供体的PBMC分离NK细胞且汇集并在DMEM+10%FBS+1%青霉素-链霉素(D10) (ThermoFisher)中培养16小时。在37℃下培育过夜后,将NK细胞洗涤并重悬浮于D10中。将Raji.CD112细胞收获,洗涤且然后重悬浮于D10中。将 1×10^5 个NK细胞和 5×10^4 个Raji.CD112细胞添加到96孔平底板的每孔中,效应物-靶细胞比率为2:1。将抗CD112R抗体和IgG1同种型对照抗体稀释于D10中并以10μg/mL的起始浓度添加到每孔中,进行10倍连续稀释。以一式两份运行每一条件。也以制造商指示的浓度将PE抗CD107a抗体(Biolegend, #328608)和孟宁素(Monensin, Biolegend, #420701)添加到每孔中。每孔的最终体积为200μl。然后将板在37℃下培育4小时。4小时后,将抗CD3 FITC (Biolegend, #300306)和抗NKp46 APC (Biolegend#331914)抗体稀释于D10中且将50μl添加到每孔中。然后将板在4℃下再培育30分钟以染色。然后将细胞转移到V底板且洗涤两次并重悬浮于PBS+2%FBS中。使用LSRFortessa X-20 (BD Biosciences)流式细胞仪获取数据并用FlowJo软件(Tree Star)分析。NK脱粒定义为CD3⁻NKp46⁺淋巴细胞门内CD107a⁺细胞的频率。

[0480] 结果呈现于图7中。与同种型对照相比,用本文所述的抗CD112R抗体处理NK细胞会增加NK脱粒,如通过CD107a染色所测量。

[0481] 实施例9. 抗CD112R抗体增加PBMC肿瘤细胞共培养物中的NK细胞活化。

[0482] 为评价CD112R抗体对NK细胞活化的影响,在PBMC肿瘤细胞共培养物中评估几种抗体。在来自与K562靶细胞(慢性骨髓性白血病细胞系, ATCC#CCL-243)和抗CD112R或同种型对照抗体共培养的PBMC的NK细胞上测量CD137 (4-1BB)的上调,所述CD137 (4-1BB)的上调先前已确立为NK细胞活化的标记物(Baessler等人(2010) Blood 115 (15); André等人(2018)

Cell 175,1731-1743)。

[0483] 简言之,将从健康供体的血沉棕黄层分离的冷冻PBMC解冻,洗涤,重悬浮于DMEM+10%FBS+1%青霉素-链霉素(D10)中并以 5×10^5 个细胞/孔的浓度平铺到96孔平板上且在37℃下静置4小时,然后添加靶细胞和抗体。然后,在第一次实验(图8A-8B)中,将CD112R抗体和IgG1同种型对照抗体稀释于D10中并以10 μ g/mL的起始浓度添加到每孔中,进行10倍连续稀释。在下一实验(图8C-8D)中,将单一浓度(1 μ g/mL)的抗CD112R或IgG1同种型对照抗体添加到每孔中。对于两次实验,以一式两份运行每一条件。然后将K562细胞收获,洗涤并重悬浮于D10中且以 5×10^4 个细胞/孔的浓度添加到每孔中。每孔的最终体积为200 μ l。然后将板在37℃下培育16小时。16小时后,然后将细胞转移到V底板并在PBS+2%FBS中洗涤两次。在4℃下用PBS+2%FBS中的抗CD3 FITC(Biolegend, #300306)、抗NKp46 BV421(Biolegend#331914)和抗CD137 APC(Biolegend, #309810)将细胞染色30分钟。随后将细胞洗涤两次并重悬浮于PBS+2%FBS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)流式细胞仪获取数据并用FlowJo软件(Tree Star)分析。NK细胞活化定义为CD3-NKp46+淋巴细胞门内CD137+细胞的频率。

[0484] 来自两次独立实验的两名个体供体的结果呈现于图8A-8D中。与同种型对照相比,将抗CD112R抗体添加到PBMC-K562细胞共培养物中产生显著的NK细胞活化,如通过NK细胞上的CD137上调所测量。

[0485] 实施例10. 抗CD112R在CT-26模型中减少肿瘤生长。

[0486] 在CT26.WT结肠腺癌同基因小鼠肿瘤模型中评估CD112R阻断的体内功效。向7周龄BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences, 目录编号BALB-F)的右侧腹中皮下植入0.1mL 50%Geltrex(GIBCO, 目录编号A1432-02)和50%RPMI-1640无血清培养基(GIBCO, 目录编号A10491-01)中的 0.2×10^6 个CT26.WT(ATCC, 目录编号CRL-2638)。在植入后第4天将含有可触知肿瘤的小鼠随机化并在随机化当天开始如下表6中每周两次腹膜内治疗三周。

[0487] 表6:

[0488]	组	治疗	剂量(μ g/小鼠)
	同种型对照	小鼠 IgG2a 同种型对照	500
	抗体 46	抗 CD112R 小鼠 IgG2a	500

[0489] 每2-3天用测径器测量肿瘤体积直到肿瘤达到IACUC限值大小(<2000mm³)。如下计算肿瘤体积(mm³): 宽度(mm) $\times$ [长度(mm)]² $\times$ 0.5。

[0490] 结果呈现于图9中。该图描绘从三次独立实验汇集的数据,显示每个治疗组的随时间变化的平均肿瘤体积。这些结果表明,用CD112R抗体治疗带有肿瘤的小鼠会显著抑制肿瘤生长,如在接种后第24天所测量。

[0491] 实施例11. CD112R阻断在CT26模型中在具有完全肿瘤排斥的小鼠中产生抗肿瘤免疫性

[0492] 在抗CD112R治疗的小鼠中评估抗肿瘤免疫性,所述抗CD112R治疗的小鼠展现对初次CT26.WT肿瘤激发的完全反应。对于初次激发,向7周龄BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic

Biosciences, 目录编号BALB-F) 的右侧腹中皮下植入0.1mL 50%Geltrex (GIBCO, 目录编号A1432-02) 和50%RPMI-1640无血清培养基 (GIBCO, 目录编号A10491-01) 中的 0.2×10^6 个CT26.WT (ATCC, 目录编号CRL-2638)。在植入后第4天将含有可触知肿瘤的小鼠随机化并在随机化当天开始如下表7中每周两次腹膜内治疗三周。

[0493] 表7:

	组	治疗	剂量(μg /小鼠)
[0494]	同种型对照	小鼠 IgG2a 同种型对照	500
	抗体 46	抗 CD112R 小鼠 IgG2a	500

[0495] 每2-3天用测径器测量肿瘤体积直到肿瘤达到IACUC限值大小($<2000\text{mm}^3$)。如下计算肿瘤体积(mm^3): 宽度(mm) $\times$ [长度(mm)]² $\times 0.5$ 。

[0496] 在植入后第50天缺少任何可辨别肿瘤的所有存活小鼠视为存活者/完全反应者。通过在左侧腹中接种为初次接种剂量的5倍的于0.1mL 50%Geltrex (GIBCO, 目录编号A1432-02) 和50%RPMI-1640无血清培养基 (GIBCO, 目录编号A10491-01) 中的 1×10^6 个CT26.WT细胞 (ATCC, 目录编号CRL-2638) 再激发抗CD112R治疗组的完全反应小鼠(n=8)。作为对照, 也以类似方式在年龄匹配的幼稚Balb/c雌性小鼠(n=5)的左侧腹中接种0.1mL 50%Geltrex和50%RPMI-1640无血清培养基中的 1×10^6 个CT26.WT细胞。小鼠未接受任何进一步治疗。每2-3天测量肿瘤体积直到肿瘤达到IACUC限值大小($<2000\text{mm}^3$)。如下计算肿瘤体积(mm^3): 宽度(mm) $\times$ [长度(mm)]² $\times 0.5$ 。

[0497] 结果呈现于图10A-10B中。图10A描绘从3次独立实验汇集的数据, 显示用抗CD112R治疗的植入CT26原发性肿瘤的小鼠的存活频率。图11B描绘随时间变化的肿瘤再激发后抗CD112R治疗的完全反应者和幼稚激发的对照的平均肿瘤体积。在植入后第50天通过曼特-考克斯测试(图10A)和在植入后第15天通过曼-惠特尼测试(图10B)进行统计分析。这些结果表明, 用抗CD112R治疗的小鼠展现初次肿瘤激发后的完全反应和肿瘤再激发后的后续快速排斥, 在这些小鼠中还展示用抗CD112R抗体治疗使得发展出免疫记忆和保护性免疫。

[0498] 实施例12.NK细胞和CD8 T细胞都有助于抗CD112R在CT26肿瘤激发中的治疗活性。

[0499] 在CT26同基因小鼠肿瘤模型中在NK细胞或CD8 T细胞耗竭后评估CD112R阻断的体内功效。为使NK和CD8 T细胞耗竭, 在随机化时开始分别用Asialo-GM1抗体(图11中的“asGM1”; Biolegend; 目录编号146002; 剂量100 μL /小鼠; 腹膜内)和抗CD8a抗体(Bioxcell; 目录编号BE0085; 200 μg /小鼠; 腹膜内)每週两次治疗小鼠达三周。

[0500] 向7周龄BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences, 目录编号BALB-F)的右侧腹中皮下植入0.1mL 50%Geltrex (GIBCO, 目录编号A1432-02) 和50%RPMI-1640无血清培养基 (GIBCO, 目录编号A10491-01) 中的 0.2×10^6 个CT26.WT (ATCC, 目录编号CRL-2638)。在植入后第4天将含有可触知肿瘤的小鼠随机化并在随机化当天开始用抗体46(抗CD112R小鼠IgG2a; 12.5mg/kg; 腹膜内)每周两次腹膜内治疗三周。

[0501] 每2-3天用测径器测量肿瘤体积直到肿瘤达到IACUC限值大小($<2000\text{mm}^3$)。如下计算肿瘤体积(mm^3): 宽度(mm) $\times$ [长度(mm)]² $\times 0.5$ 。

[0502] 结果呈现于图11中。该图描绘每个治疗组的随时间变化的平均肿瘤体积。这些结果表明,抗CD112R的治疗作用在NK细胞或CD8T细胞耗竭后显著降低。这些结果指示,CD8 T细胞和NK细胞都为抗CD112R介导的有效肿瘤生长抑制所必需。

[0503] 实施例13.CD112R阻断活化体内肿瘤NK细胞。

[0504] 投用抗CD112R单一疗法后NK活化标记物的离体评价。

[0505] 为测定抗CD112R抗体对体内NK细胞活化的作用,向7周龄BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences,目录编号BALB-F)的右侧腹中皮下植入0.1mL 50%Geltrex(GIBCO,目录编号A1432-02)中的 0.2×10^6 个CT26.WT(ATCC,目录编号CRL-2638)。在植入后第4天将含有可触知肿瘤的小鼠随机化并施用500 μ g同种型对照抗体(克隆C1.18.4,BioXcell,目录编号0085)或抗体46(抗CD112R小鼠IgG2a)。还向两组共施用500 μ g同种型对照(克隆MOPC-21,Bioxcell,目录编号0083)。在无菌1 $\times$ PBS(GIBCO目录编号14190-136)中制备治疗液且腹膜内注射100 μ L的总体积。

[0506] 肿瘤加工:对小鼠进行安乐死且在治疗后24小时切除肿瘤。通过在置于50mL离心管(Falcon#352350)上的440微米网式过滤器(Costar#3480)上破碎组织使用3mL注射器柱塞(BD 301077)的粗端在FACS缓冲液(1 $\times$ PBS、2%热灭活FBS,GIBCO目录编号16140-071;2mM EDTA,Fisher Bioreagents,目录编号BP2482-500)中,将肿瘤加工成单细胞悬浮液。将取出的肿瘤在70微米滤器(Falcon目录编号352350)上再过滤一次并使用3mL注射器柱塞进一步破碎任何剩余组织。将细胞以800g旋转10分钟。将细胞沉淀物重悬浮于FACS缓冲液中。

[0507] 离体再刺激:将约一半的单细胞悬浮液转移到96孔U底聚丙烯2mL深板(Thermofisher#AB-0932)中并在4 $^{\circ}$ C下以1000g离心5分钟。将细胞重悬浮于预热的具有10%热灭活FBS的1 $\times$ RPMI+Glutamax(GIBCO#61870-035)培养基,所述培养基含有20ng/mL PMA(Abcam#ab120297)、500ng/mL离子霉素(Ionomycin)Ca²⁺盐(Abcam#ab120116)、5 μ g/mL布雷菲德菌素(Brefeldin)A(Biolegend#420601)和2 μ M孟宁素(Biolegend#420701)。将细胞在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下培育3.5小时。如上文所述再将细胞离心。

[0508] 用于FACS的表面抗原抗体染色:用500 μ L冷FACS缓冲液将细胞沉淀物洗涤一次。将细胞重悬浮于100 μ L含有TruStain fcXTM(抗小鼠CD16/32,以表8中所指示稀释)的FACS缓冲液中。将细胞在冰上培育15分钟。制备表面抗体混合剂(细节参见表8)并直接添加到预封闭的细胞中。将细胞在冰上培育1小时。然后用500 μ L FACS缓冲液将细胞洗涤两次。

[0509] 活力染料染色:在4 $^{\circ}$ C下用在1 $\times$ PBS中以1:500稀释的活/死Aqua活力染料(Thermofisher#L34966)将细胞染色10分钟。

[0510] 固定:将细胞洗涤一次并在4 $^{\circ}$ C下用200 μ L eBioscience Foxp3固定剂/透化缓冲液(Thermofisher#00-5523-00,使用制造商的稀释指南方案)固定过夜。

[0511] 用于FACS的细胞内抗原抗体染色:通过直接添加200 μ L 1 $\times$ eBioscience透化缓冲液(参见制造商的稀释指南方案)使细胞透化。将细胞以1000g离心5分钟并用一组1 $\times$ eBioscience透化缓冲液中的最终稀释度的细胞内抗体染色。将细胞在室温下培育1小时。用500 μ L透化缓冲液将细胞洗涤两次,重悬浮于150 μ L FACS缓冲液中。

[0512] 在X-20Fortessa流式细胞仪(BD Biosciences)上获取细胞。使用Flowjo(Flowjo, LLC)和Graphpad prism(Graphpad Software)分析数据。

[0513] 表8:图12A-B中所用的抗体。

[0514]

荧光团	抗体	克隆	公司	目录编号	稀释	染色类型
N/A	FcBlock	93	Biologend	101320	1:100	Fc封闭
Alexa700	CD45	I3/2.3	Biologend	147716	1:100	表面
PEDazzle	NKp46	29A1.4	Biologend	137630	1:100	表面
APC/Fire™	TCRβ	H57-597	Biologend	109246	1:100	表面
BV785	CD69	H1.2F3	Biologend	101243	1:100	表面
BV510	活/死		Thermofisher	L34966	1:500	活力
APC	Gzmb	NGZB	Thermofisher	17-8898-82	1:100	细胞内

[0515] 结果描绘于图12A-B中。图12A显示肿瘤浸润性的表达CD69的NK细胞的频率。图12B显示离体再刺激后肿瘤浸润性的表达颗粒酶B的NK细胞的频率。如下对NK细胞设门:CD45⁺、CD45⁺SSC-A^低、活、单线态、NKp46⁺TCRb⁻群体。基于阴性对照荧光减一 (fluorescence-minus one, FMO) 设定阳性门。使用未配对t-测试导出p值(*, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001)。这些结果表明, 在CT-26肿瘤模型中CD112R阻断显著增加肿瘤内NK细胞中早期活化标记物CD69和细胞毒性颗粒蛋白颗粒酶B的表达。

[0516] 实施例14. 抗CD112R和抗PD1抗体的组合在小鼠CT-26肿瘤模型中具有治疗作用且增加无肿瘤存活率。

[0517] CD112R和PD-1组合阻断的体内功效

[0518] 在CT-26结肠腺癌同基因肿瘤模型中测试CD112R和PD-1阻断作为单一疗法和作为组合疗法的功效。向6周龄BALB/cAnNTac雌性小鼠 (Taconic Biosciences, Balb-F) 的右侧腹中皮下植入0.1mL 50%Geltrex (GIBCO, 目录编号A1432-02) 和50%RPMI-1640无血清培养基 (GIBCO, 目录编号A10491-01) 中的 0.2×10^6 个CT26.WT (ATCC, 目录编号CRL-2638)。使用匹配分布随机化方法将小鼠随机化至各组中, 各组具有10只平均肿瘤体积为90mm³的小鼠。通过腹膜内注射如表9中每周两次治疗小鼠达两周。表10中包括关于治疗剂的细节。

[0519] 表9: 治疗组细节

组	治疗 1		治疗 2	
	抗体	剂 量 (mg/kg)	抗体	剂量(mg/kg)
[0520] 同种型	同种型 1	12.5	同种型 2	10
CD112R	抗 CD112R	12.5	同种型 2	10
PD-1	同种型 1	12.5	抗 PD-1	10
CD112R+PD-1	抗 CD112R	12.5	抗 PD-1	10

[0521] 表10: 抗体细节

	组	克隆
	同种型 1	同种型对照克隆 C1.18.4, 小鼠 IgG2a
[0522]	同种型 2	同种型对照克隆 2A3, 大鼠 IgG2a
	抗 CD112R	抗体 46, 小鼠 IgG2a
	抗 PD-1	RMP1-14, 大鼠 IgG2a

[0523] 每周两次测量肿瘤体积直到肿瘤达到IACUC限值大小(<2000mm³)。如下计算肿瘤体积(mm³):宽度(mm)×[长度(mm)]²×0.52。

[0524] 结果呈现于图13A-F中。图13A-E分别描绘每一治疗组的随时间变化的平均和单个肿瘤体积测量。图13A中所显示的结果表明,与同种型治疗的动物相比,抗CD112R与抗PD-1的组合可有效地且在统计学上显著地(如在第21天通过未配对t-测试所测量)减少肿瘤生长。抗CD112R或抗PD-1单一疗法还显示减少肿瘤生长的活性。图13F描绘在植入后第50天的总体无肿瘤存活率,指示为在如上文所述治疗后每组无肿瘤存活者的分数。这些结果表明,抗CD112R与抗PD-1的组合赋予高于同种型对照或任一单一治疗剂的无肿瘤存活率。

[0525] 实施例15. 抗CD112R抗体与表达鼠CD112R的细胞的结合

[0526] 对过表达小鼠CD112R的细胞评估抗CD112R抗体结合到小鼠CD112R的能力。将经工程改造以过表达小鼠CD112R(293T.mCD112R)的 0.8×10^5 个293T细胞(ATCC CRL-3216)添加到96孔V底板的每孔中并在4℃下用抗CD112R抗体或IgG1同种型对照以10μg/mL的起始浓度(进行3倍连续稀释)染色30分钟。用PBS+2%FCS将细胞洗涤两次且用在PBS+2%FCS中以1:100稀释的Alexa **Fluor**®647抗人IgG Fc抗体(Biolegend, 目录编号409320)重悬浮并在4℃下培育20分钟。随后将细胞洗涤两次且重悬浮于PBS+2%FCS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)获取细胞数据并用FlowJo软件(Tree Star)分析。

[0527] 结果描绘于图17和表11中。通过Alexa **Fluor**®647信号的几何平均荧光强度(gMFI)评价抗体与293T.mCD112R细胞的结合的量化。这些结果表明,几种抗CD112R抗体结合到表达小鼠CD112R的细胞。

[0528] 实施例16. 抗CD112R抗体与可溶性鼠CD112R的结合

[0529] 通过ELISA评估抗CD112R抗体结合到可溶性小鼠CD112R的能力。简言之,在4℃下用PBS中的1μg/mL抗CD112R抗体或同种型对照(Biolegend, 目录编号403502)将96孔Nunc Maxisorp板包被过夜。然后用PBS+0.01%Tween-20(PBST)将板洗涤6次且随后在室温下用200μL PBS+1%BSA封闭1.5小时。封闭后,用PBST将板洗涤6次。然后,以10μg/mL的最终起始浓度添加PBS+1%BSA中的100μL小鼠CD112R-hIgG4融合蛋白,其中稀释是进行4倍连续稀释。将板在室温下培育1.5小时。然后,用PBST将板洗涤6次且然后在室温下与100μL中的抗IgG4 HRP(Thermo Fisher, 目录编号MA1-33437)一起培育1小时。然后用PBST将板洗涤6次且用TMB底物(Life Technologies, 目录编号002023)显影。用等体积的终止溶液(Life Technologies, 目录编号SS04)终止反应。在SpectraMax读板仪上测量450nm处的吸光度(O.D.450)。

[0530] 结果描绘于图18和表11中。这些结果表明,抗CD112R抗体结合到可溶性小鼠

CD112R。

[0531] 实施例17. 抑制或阻断鼠CD112R与CD112的结合

[0532] 通过ELISA评估物种交叉反应性抗CD112R抗体阻断小鼠CD112R与小鼠CD112结合的能力。简言之,在4℃下用PBS中的1μg/mL小鼠CD112 (Sino Biological, 目录编号50318-M08H) 将96孔Nunc Maxisorp板包被过夜。然后用PBS+0.01%Tween-20 (PBST) 将板洗涤6次且随后在室温下用200μL PBS+1%BSA封闭1.5小时。封闭后,用PBST将板洗涤6次。然后,以40μg/mL的最起始终浓度添加PBS+1%BSA中的50μL抗CD112R抗体或同种型对照 (Biolegend, 目录编号403502), 其中稀释是进行2倍连续稀释。还将50μL小鼠CD112R-hIgG4融合蛋白以2μg/mL的最终浓度添加到每孔中。将板在室温下培育1.5小时。然后,用PBST将板洗涤6次且然后在室温下与100μL中的抗IgG4 HRP (Thermo Fisher, 目录编号MA1-33437) 一起培育1小时。然后用PBST将板洗涤6次且用TMB底物 (Life Technologies, 目录编号002023) 显影。用等体积的终止溶液 (Life Technologies, 目录编号SS04) 终止反应。在SpectraMax读板仪上测量450nm处的吸光度 (O.D.450)。

[0533] 结果描绘于图19和表11中。这些结果表明,抗CD112R抗体不同程度地抑制小鼠CD112R与小鼠CD112的结合。抑制%计算为 $[100 - ((\text{测试样品 O.D.450} / \text{Max O.D.450}) * 100\%)]$ 。Max O.D.450定义为在抗体不存在下450nm处的吸光度。

[0534] 如表11和图17-19中所显示,抗体32、33、34、35和36能够阻断人CD112与人CD112R的相互作用,但根据本文所述阻断的定义不能阻断小鼠CD112R与小鼠CD112之间的结合相互作用。参见例如表11关于抗体32、33、34、35和36的最后两列,显示与分别为75.1、78.8、80、81.7和86.2的人相互作用的抑制%相比,小鼠相互作用的抑制%分别为0、28.3、20.3、24.2和41.6。不属于与抗体32相关的例示性抗体类别的抗体不展现这种差异阻断。

[0535] 表11: 抗体结合和阻断抗体细节的汇总 (小鼠)

抗体	293T- 小鼠 CD112R gMFI (相对 于同种型的 倍数增加)	小 鼠 CD112R 结 合 ELISA EC50 (ng/ml)	小 鼠 CD112/CD112R 阻 断 ELISA max 抑 制(%)	人 CD112/CD112R 阻 断 ELISA max 抑制(%)
抗体 A	104.6	34.5	90.3	90.6
抗体 B	133.3	27.4	92.5	88.9
[0536] 抗体 C	88.1	41.0	90.1	97.8
抗体 32	14.9	269.5	0.0	75.1
抗体 33	73.3	38.3	28.3	78.8
抗体 34	72.2	24.2	20.3	80.0
抗体 35	55.6	21.5	24.2	81.7
抗体 36	76.3	25.1	41.6	86.2
抗体 46	74.8	180.6	88.0	97.6
抗体 58	79.4	411.7	85.7	97.3

[0537] 尽管出于清楚理解的目的,已通过说明和实例方式对前述发明进行了一些详细描述,但这些描述和实例不应解释为限制本发明的范围。本文引用的所有专利和科学文献的

公开内容的全文都以引用方式明确并入。

[0538] 序列表

[0539]

SEQ ID NO	克隆编号	描述	序列
1	2	VH CDR1	FTFSEYTMN
2	2	VH CDR2	AIVGSGDSTYYADSVKG
3	2	VH CDR3	AKDYSSGDWIDYGMDV
4	2	VL CDR1	QASQDISNYLN
5	2	VL CDR2	DASNLAT
6	2	VL CDR3	QQFDLLPPT
7	2	VH FR1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG
8	2	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
9	2	VH FR3	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
10	2	VH FR4	WGQGTTVTVSS

[0540]

11	2	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCC TGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGAATA TACCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGTAG GTAGTGGTGACAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGAC AATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTA CTACTGCGCCAAGGACTACAGCTCCGGAGAC TGGATCGATTATGGAATGGACGTATGGGGCC AGGGAACAACGTGCACCGTCTCCTCA
12	2	VH 蛋白	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSEYT MNWVRQAPGKGLEWVSAIVGSGDSTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKDYSSGDWIDYGMDVWGQGTTVTVSS
13	2	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
14	2	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
15	2	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYC
16	2	VL FR4	FGGGTKVEIK
17	2	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAA CATATTACTGTCAGCAGTTCGATCTCCTCCCT CCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGAT CAAA
18	2	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLPEDIATYYCQQFDLLPPTFGGGT KVEIK
19-100: 未使用			
101	5	VH CDR1	FTFSDYAMI
102	5	VH CDR2	AISGGGESTYYADSVKG
103	5	VH CDR3	AKDYSSGDWIDYGMDV
104	5	VL CDR1	QASQDISNYLN
105	5	VL CDR2	DASNLAT
106	5	VL CDR3	QQFDLLPPT
107	5	VH FR1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASG
108	5	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
109	5	VH FR3	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
110	5	VH FR4	WGQGTTVTVSS

[0541]

111	5	VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCGACTA TGCCATGATATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTG GTGGAGGTGAAAGCACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGAC AATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTA CTACTGCGCCAAGGACTACAGCTCCGGAGAC TGGATCGATTATGGAATGGACGTATGGGGCC AGGGAACAACGTGCACCGTCTCCTCA
112	5	VH 蛋白	EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYA MIWVRQAPGKGLEWVSAISGGGESTYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KDYSSGDWIDYGM DVWGQGTTTVTVSS
113	5	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
114	5	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
115	5	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYC
116	5	VL FR4	FGGGTKVEIK
117	5	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTACGATGCATCCAAT TTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTG GAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAA CATATTACTGTCAGCAGTTCGATCTCCTCCCT CCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGAT CAAA
118	5	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIYDASNLATGVPSRFSGSGS GTDFTFTISSLPEDIATYYCQQFDLLPPTFGGGT KVEIK
119-200: 未使用			
201	44	VH CDR1	GTFDNYYIS
202	44	VH CDR2	GIFPIFGTANYAQKFQG
203	44	VH CDR3	AREVGHYSGSPYYMDV
204	44	VL CDR1	RASQSINSWLA
205	44	VL CDR2	DASSLES
206	44	VL CDR3	QQVGPYLT
207	44	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
208	44	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
209	44	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
210	44	VH FR4	WGKGTTTVTVSS

[0542]

211	44	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGACAACTA TTACATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC AAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCTTCCC TATCTTCGGTACCGCAAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGA ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACT ACTGCGCCAGAGAAGTCGGACACTACTCCGG CAGCCCATACTACATGGACGTATGGGGCAAG GGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
212	44	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFDNY YISWVRQAPGQGLEWMGGIFPIFGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR EVGHYSGPSYYMDVWGKGTTVTVSS
213	44	VL FR1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC
214	44	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIS
215	44	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYC
216	44	VL FR4	FGGGTKVEIK
217	44	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGCTGG TTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTCCGATGCCTCCAGT TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCG GCAGTGGATCTGGGACAGAATTCCTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAGCAGGTCGGCCCCCTACCTCA CTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
218	44	VL 蛋白	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSWLA WYQQKPGKAPKLLISDASSLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQVGPYLTFGGGTK VEIK
219-300: 未使用			
301	58	VH CDR1	FTFGDYAMS
302	58	VH CDR2	FIGSKFYGGETEYASVKG
303	58	VH CDR3	ARGPRRYTYGMDV
304	58	VL CDR1	RASQSISSYLN
305	58	VL CDR2	AASSLQS
306	58	VL CDR3	QQSSTPLT
307	58	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
308	58	VH FR2	WFRQAPGKGLEWVG
309	58	VH FR3	RFTISRDKGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC
310	58	VH FR4	WGQGTTVTVSS

[0543]

311	58	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCC TGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTA TGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTGGAAG CAAATTCTATGGTGGGGAAACAGAATACACC GCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAG AGATGGTTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCGGT GTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGACGCTAC ACATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA
312	58	VH 蛋白	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYA MSWFRQAPGKGLEWVGFISKFYGGETEY TAS VKGRFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC ARGPRRYTYGMDVWGQGTTVTVSS
313	58	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
314	58	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
315	58	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
316	58	VL FR4	FGGGTKVEIK
317	58	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCTCCACCCCCCTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
318	58	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSTPLTFGGGT KVEIK
319-400: 未使用			
401	10	VH CDR1	FTFDDYAVH
402	10	VH CDR2	GISWSSGLIGYADSVKG
403	10	VH CDR3	AKGPPTYQDYFDL
404	10	VL CDR1	RASQSVSRILA
405	10	VL CDR2	DASNRAT
406	10	VL CDR3	QQVSFFPPIT
407	10	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG
408	10	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
409	10	VH FR3	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC
410	10	VH FR4	WGRGTLVTVSS

[0544]

411	10	VH DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTA TGCCGTGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGG AAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTG GAGTAGTGGACTAATAGGCTATGCGGACTCT GTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAAC AGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCGGTGTACT ACTGCGCCAAGGGCCCTCCTACCTACCAAGAC TACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCTTGGT CACCGTCTCCTCA
412	10	VH 蛋白	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA VHWVRQAPGKGLEWVSGISWSSGLIGYADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA KGPPTYQDYFDLWGRGTLVTVSS
413	10	VL FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
414	10	VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
415	10	VL FR3	GIPARFSGSGSDFTLTISSELEPEDFAVYYC
416	10	VL FR4	FGGGTKVEIK
417	10	VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCT GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTA CTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAG TTTATTACTGTCAGCAGGTCAGTTTCTTCCCTC CTATCACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAG ATCAAA
418	10	VL 蛋白	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRILA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQVVSFFPPITFGG TKVEIK
419-500: 未使用			
501	38	VH CDR1	FTFSGHLMS
502	38	VH CDR2	AISGSAGETYYADSVKG
503	38	VH CDR3	ARDAYYDDWSGWADWYFDL
504	38	VL CDR1	RASQSVSRILA
505	38	VL CDR2	DASNRAT
506	38	VL CDR3	QQVSLPPT
507	38	VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG
508	38	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
509	38	VH FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
510	38	VH FR4	WGRGTLVTVSS

[0545]

511	38	VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCGGACA CCTAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTG GATCCGCAGGTGAAACATACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGAC AATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTA CTACTGCGCCAGAGATGCGTACTACGACGACT GGAGCGGATGGGCCGATTGGTACTTCGATTTA TGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTC A
512	38	VH 蛋白	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGHL MSWVRQAPGKGLEWVSAISGSAGETYYADSVK GRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DAYYDDWSGWADWYFDLWGRGTLTVSS
513	38	VL FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
514	38	VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
515	38	VL FR3	GIPARFSGSGSDFTLTISSELEPEDFAVYYC
516	38	VL FR4	FGGGTKVEIK
517	38	VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCT GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGGTA CTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAG GCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAA CAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAG TTTATTACTGTCAGCAGGTCAGTCTCCTCCCTC CTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
518	38	VL 蛋白	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRILA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQVSLLPPTFGGG TKVEIK
519-600: 未使用			
601	15	VH CDR1	FTFGDVAMS
602	15	VH CDR2	YIGSKAYGGETEY TASVKG
603	15	VH CDR3	ARAGHSYGSIASNW FDP
604	15	VL CDR1	RASQSISSYLN
605	15	VL CDR2	GASSLQS
606	15	VL CDR3	QQGFYTPWT
607	15	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
608	15	VH FR2	WFRQAPGKGLEWVG
609	15	VH FR3	RFTISR DGSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYC
610	15	VH FR4	WGQGTLTVSS

[0546]

611	15	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCC TGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATGT CGCTATGTCCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTACATTGGAAG CAAAGCTTATGGTGGGGAAACAGAATACACC GCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAG AGATGGTTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCGGT GTACTACTGCGCCAGAGCTGGACACAGCTAC GGATCCATCGCCAGCAACTGGTTCGACCCATG GGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
612	15	VH 蛋白	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDVA MSWFRQAPGKGLEWVG YIGSKAYGGETEY TAS VKGRFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC ARAGHSYGSIASNWFD PWGQGLTVTVSS
613	15	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
614	15	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
615	15	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
616	15	VL FR4	FGGGTKVEIK
617	15	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAGGATTCTACACTCCTTG GACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATC AAA
618	15	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGFYTPWTFGG GTKVEIK
619-700: 未使用			
701	35	VH CDR1	GTFSSAAIS
702	35	VH CDR2	NIPIVGIANYAQKFQG
703	35	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
704	35	VL CDR1	RASQSISSYLN
705	35	VL CDR2	AASSLQS
706	35	VL CDR3	QQSDILYT
707	35	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
708	35	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
709	35	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
710	35	VH FR4	WGQGLTVTVSS

[0547]

711	35	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCTCCGC CGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAACATCATCC CTATCGTAGGTATAGCAAACACTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGAC GAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTA CTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATAC ACCAGACACTTCTGGTTTGACCCCTGGGGACA GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
712	35	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSA AISWVRQAPGQGLEWMGNIPIVGIANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR DTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
713	35	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
714	35	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
715	35	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
716	35	VL FR4	FGGGTKVEIK
717	35	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCGACATCCTCTACAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
718	35	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGT KVEIK
719-800: 未使用			
801	47	VH CDR1	GTFSNYAIS
802	47	VH CDR2	GIPIFGTANYAQKFQG
803	47	VH CDR3	ARGRGALALVGPYYGMDV
804	47	VL CDR1	RSSQSLLHSHNGYNYLD
805	47	VL CDR2	LGSHRAS
806	47	VL CDR3	MQALRAPT
807	47	VH FR1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
808	47	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
809	47	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
810	47	VH FR4	WGQGTTVTVSS

[0548]

811	47	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAACTA TGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC AAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCC TATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGA ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACT ACTGCGCCAGAGGCAGAGGCGCTCTGGCACT CGTCGGACCATACTACGGAATGGACGTATGG GGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
812	47	VH 蛋白	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNY AISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR GRGALALVGPYYGMDVWGQGTTVTVSS
813	47	VL FR1	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISIC
814	47	VL FR2	WYLQKPGQSPQLLIY
815	47	VL FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
816	47	VL FR4	FGGGTKVEIK
817	47	VL DNA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCT GCCCCTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCT CCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGT AATGGATACAACCTATTTGGATTGGTACCTGCA GAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCT ATTTGGGTTCTCATCGGGCCTCCGGGGTCCCT GACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG ATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGC TGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAGG CACTCCGAGCCCCTACTTTTGGCGGAGGGACC AAGGTTGAGATCAAA
818	47	VL 蛋白	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISICRSSQSLLSNGY NYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALRAPT FGGGTKVEIK
819-900 未使用			
901	46	VH CDR1	FTFGDYAMS
902	46	VH CDR2	FIGSKAYGGTTEYTASVKG
903	46	VH CDR3	ARGPRRYTYGMDV
904	46	VL CDR1	RASQSISSYLN
905	46	VL CDR2	AASSLQS
906	46	VL CDR3	QQSSTPLT
907	46	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
908	46	VH FR2	WFRQAPGKGLEWVG
909	46	VH FR3	RFTISRDKGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC
910	46	VH FR4	WGQGTTVTVSS

[0549]

911	46	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCT TGGTACAGCCAGGGCGGTCCCTGAGACTCTCC TGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTA TGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTAGGTTTCATTGGAAG CAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATACACC GCGTCTGTGAAAGGCAGATTACCATCTCAAG AGATGGTTCCAAAAGCATCGCCTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCGGT GTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGACGCTAC ACATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCCTCA
912	46	VH 蛋白	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYA MSWFRQAPGKGLEWVGFISKAYGGTTEYTAS VKGRFTISRDKGSKIAYLQMNSLKTEDTAVYYC ARGPRRYTYGMDVWGQGTITVTVSS
913	46	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
914	46	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
915	46	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
916	46	VL FR4	FGGGTKVEIK
917	46	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCTCCACCCCCCTCAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
918	46	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSTPLTFGGGT KVEIK
919-1000 未使用			
100 1	32	VH CDR1	GTFSSYAIS
100 2	32	VH CDR2	GIIPISGTANYAQKFQG
100 3	32	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
100 4	32	VL CDR1	RASQSISSYLN
100 5	32	VL CDR2	AASSLQS
100 6	32	VL CDR3	QQSDILYT
100 7	32	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG

[0550]

1008	32	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
1009	32	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYC
1010	32	VH FR4	WGQGTLLVTVSS
1011	32	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTA TGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC AAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCC TATCTCTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGA ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACT ACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACAC CAGACACTTCTGGTTTGACCCCTGGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
1012	32	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGTANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR DTGRGYTRHFWFDPWGQGTLLVTVSS
1013	32	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
1014	32	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
1015	32	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
1016	32	VL FR4	FGGGTKVEIK
1017	32	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCGACATCCTCTACAC TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1018	32	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGT KVEIK
1019-2000 未使用			
2001	33	VH CDR1	GTFGNIAIS
2002	33	VH CDR2	GIIPGIANIANYAQKFQG

[0551]

200 3	33	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
200 4	33	VL CDR1	RASQSISSYLN
200 5	33	VL CDR2	AASSLQS
200 6	33	VL CDR3	QQSDILYT
200 7	33	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
200 8	33	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
200 9	33	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYC
201 0	33	VH FR4	WGQGTLVTVSS
201 1	33	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGGAAACTA TGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC AAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCC TATCCCAGGTATCGCAAACCTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACG AATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTAC TACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACA CCAGACACTTCTGGTTTGACCCCTGGGGACAG GGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
201 2	33	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGNY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPGIANYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAR DTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
201 3	33	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
201 4	33	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
201 5	33	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
201 6	33	VL FR4	FGGGTKVEIK

[0552]

201 7	33	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCGACATCCTCTACAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
201 8	33	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGT KVEIK
2019-3000 未使用			
300 1	34	VH CDR1	GTFSAAIS
300 2	34	VH CDR2	GIFPISGHANYAQKFQG
300 3	34	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
300 4	34	VL CDR1	RASQSISSYLN
300 5	34	VL CDR2	AASSLQS
300 6	34	VL CDR3	QQSDILYT
300 7	34	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
300 8	34	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
300 9	34	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
301 0	34	VH FR4	WGQGTLVTVSS
301 1	34	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCGC CGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTCGAGTGGATGGGAGGGATCTTCC CTATCTCCGGTCACGCAAACCTACGCACAGAA GTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGAC GAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTA CTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATAC ACCAGACACTTCTGGTTTGACCCCTGGGGACA GGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA

[0553]

301 2	34	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSA AISWVRQAPGQGLEWMGGIFPISGHANYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCA RDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
301 3	34	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
301 4	34	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
301 5	34	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
301 6	34	VL FR4	FGGGTKVEIK
301 7	34	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCGACATCCTCTACAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
301 8	34	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGT KVEIK
3019-4000 未使用			
400 1	36	VH CDR1	GTFATY AIS
400 2	36	VH CDR2	GIFPLSGTANYAQKFQG
400 3	36	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
400 4	36	VL CDR1	RASQSISSYLN
400 5	36	VL CDR2	AASSLQS
400 6	36	VL CDR3	QQSDILYT
400 7	36	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
400 8	36	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
400 9	36	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
401 0	36	VH FR4	WGQGTLVTVSS

[0554]

401 1	36	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGG TGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCC TGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGCAACCTA TGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGAC AAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCTTCCC TCTCTCCGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGT TCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGA ATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACT ACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGGATACAC CAGACACTTCTGGTTTGACCCCTGGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
401 2	36	VH 蛋白	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFATY AISWVRQAPGQGLEWMGGIFPLSGTANYAQKF QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCA RDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLLVTVSS
401 3	36	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC
401 4	36	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
401 5	36	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
401 6	36	VL FR4	FGGGTKVEIK
401 7	36	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTAT TTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAG CCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGT TTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACT TACTACTGTCAGCAAAGCGACATCCTCTACAC TTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
401 8	36	VL 蛋白	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGGGT KVEIK

序列表

<110> 表面肿瘤学公司 (SURFACE ONCOLOGY, INC.)

<120> 抗CD112R组合物和方法

<130> 01219-0001-00PCT

<150> US 62/701,065

<151> 2018-07-20

<150> US 62/844,958

<151> 2019-05-08

<160> 4018

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH CDR1

<400> 1

Phe Thr Phe Ser Glu Tyr Thr Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH CDR2

<400> 2

Ala Ile Val Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH CDR3

<400> 3

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL CDR1

<400> 4

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL CDR2

<400> 5

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL CDR3

<400> 6

Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH FR1

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH FR2

<400> 8

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH FR3

<400> 9

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH FR4

<400> 10

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 369

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VH DNA

<400> 11

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
35	40	45
Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr		
50	55	60
Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr		
65	70	75
Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Thr Ala Thr		
	85	90
Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys		
	100	105
Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala		
	115	120
Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys		
	130	135
Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala		
145	150	155
Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Ala		
	165	170
Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly		
	180	185
Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala		
	195	200
Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys		
	210	215
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr		
225	230	235
Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys		
	245	250
Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys		
	260	265
Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys		
	275	280
Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr		
	290	295
Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Ala		
305	310	315
Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr Ala		
	325	330
Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala		

340	345	350
Cys Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys		
355	360	365
Ala		
<210> 12		
<211> 123		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成:2 - VH蛋白		
<400> 12		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr		
20 25 30		
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ser Ala Ile Val Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50 55 60		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65 70 75 80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val		
100 105 110		
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
115 120		
<210> 13		
<211> 23		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成:2 - VL FR1		
<400> 13		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1 5 10 15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys		
20		
<210> 14		

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL FR2

<400> 14

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 15

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL FR3

<400> 15

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL FR4

<400> 16

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 17

<211> 321

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL DNA

<400> 17

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys

1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr

20 25 30

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala		
35	40	45
Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala		
50	55	60
Cys Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala		
65	70	75
Gly Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr		
85	90	95
Thr Thr Ala Ala Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys		
100	105	110
Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys		
115	120	125
Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys		
130	135	140
Thr Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Thr Thr		
145	150	155
Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys		
165	170	175
Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala		
180	185	190
Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly		
195	200	205
Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr		
210	215	220
Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr		
225	230	235
Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr		
245	250	255
Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr		
260	265	270
Cys Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Cys Thr		
275	280	285
Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala		
290	295	300
Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala		
305	310	315
Ala		

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:2 - VL蛋白

<400> 18

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 19

<400> 19

000

<210> 20

<400> 20

000

<210> 21

<400> 21

000

<210> 22

<400> 22

000

<210> 23

<400> 23

000

<210> 24

<400> 24

000

<210> 25

<400> 25

000
<210> 26
<400> 26
000
<210> 27
<400> 27
000
<210> 28
<400> 28
000
<210> 29
<400> 29
000
<210> 30
<400> 30
000
<210> 31
<400> 31
000
<210> 32
<400> 32
000
<210> 33
<400> 33
000
<210> 34
<400> 34
000
<210> 35
<400> 35
000
<210> 36
<400> 36
000
<210> 37
<400> 37
000
<210> 38
<400> 38

000
<210> 39
<400> 39
000
<210> 40
<400> 40
000
<210> 41
<400> 41
000
<210> 42
<400> 42
000
<210> 43
<400> 43
000
<210> 44
<400> 44
000
<210> 45
<400> 45
000
<210> 46
<400> 46
000
<210> 47
<400> 47
000
<210> 48
<400> 48
000
<210> 49
<400> 49
000
<210> 50
<400> 50
000
<210> 51
<400> 51

000
<210> 52
<400> 52
000
<210> 53
<400> 53
000
<210> 54
<400> 54
000
<210> 55
<400> 55
000
<210> 56
<400> 56
000
<210> 57
<400> 57
000
<210> 58
<400> 58
000
<210> 59
<400> 59
000
<210> 60
<400> 60
000
<210> 61
<400> 61
000
<210> 62
<400> 62
000
<210> 63
<400> 63
000
<210> 64
<400> 64

000
<210> 65
<400> 65
000
<210> 66
<400> 66
000
<210> 67
<400> 67
000
<210> 68
<400> 68
000
<210> 69
<400> 69
000
<210> 70
<400> 70
000
<210> 71
<400> 71
000
<210> 72
<400> 72
000
<210> 73
<400> 73
000
<210> 74
<400> 74
000
<210> 75
<400> 75
000
<210> 76
<400> 76
000
<210> 77
<400> 77

000
<210> 78
<400> 78
000
<210> 79
<400> 79
000
<210> 80
<400> 80
000
<210> 81
<400> 81
000
<210> 82
<400> 82
000
<210> 83
<400> 83
000
<210> 84
<400> 84
000
<210> 85
<400> 85
000
<210> 86
<400> 86
000
<210> 87
<400> 87
000
<210> 88
<400> 88
000
<210> 89
<400> 89
000
<210> 90
<400> 90

000
<210> 91
<400> 91
000
<210> 92
<400> 92
000
<210> 93
<400> 93
000
<210> 94
<400> 94
000
<210> 95
<400> 95
000
<210> 96
<400> 96
000
<210> 97
<400> 97
000
<210> 98
<400> 98
000
<210> 99
<400> 99
000
<210> 100
<400> 100
000
<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:5 - VH CDR1
<400> 101
Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ile

1 5
 <210> 102
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:5 - VH CDR2
 <400> 102
 Ala Ile Ser Gly Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 103
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:5 - VH CDR3
 <400> 103
 Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15
 <210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:5 - VL CDR1
 <400> 104
 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 105
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:5 - VL CDR2
 <400> 105
 Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
 1 5
 <210> 106

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:5 - VL CDR3
<400> 106
Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro Thr
1 5
<210> 107
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:5 - VH FR1
<400> 107
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25
<210> 108
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:5 - VH FR2
<400> 108
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10
<210> 109
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:5 - VH FR3
<400> 109
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 110

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:5 - VH FR4

<400> 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 111

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:5 - VH DNA

<400> 111

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc gactatgcc a tgatattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgggt gaggtgaaag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggactac 300
agctccggag actggatcga ttatggaatg gacgtatggg gccagggaac aactgtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 112

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:5 - VH蛋白

<400> 112

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser	Leu Arg Ala Glu Asp Thr	Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85	90	95
Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val			
	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 113			
<211> 23			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:5 - VL FR1			
<400> 113			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys			
	20		
<210> 114			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:5 - VL FR2			
<400> 114			
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr			
1	5	10	15
<210> 115			
<211> 32			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:5 - VL FR3			
<400> 115			
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
1	5	10	15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	20	25	30
<210> 116			

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:5 - VL FR4

<400> 116

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 117

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:5 - VL DNA

<400> 117

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatattaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatatg caacatatta ctgtcagcag ttcgatctcc tccctcctac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:5 - VL蛋白

<400> 118

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85					90					95				
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
100					105									
<210>	119													
<400>	119													
000														
<210>	120													
<400>	120													
000														
<210>	121													
<400>	121													
000														
<210>	122													
<400>	122													
000														
<210>	123													
<400>	123													
000														
<210>	124													
<400>	124													
000														
<210>	125													
<400>	125													
000														
<210>	126													
<400>	126													
000														
<210>	127													
<400>	127													
000														
<210>	128													
<400>	128													
000														
<210>	129													
<400>	129													
000														
<210>	130													
<400>	130													
000														

<210> 131
<400> 131
000
<210> 132
<400> 132
000
<210> 133
<400> 133
000
<210> 134
<400> 134
000
<210> 135
<400> 135
000
<210> 136
<400> 136
000
<210> 137
<400> 137
000
<210> 138
<400> 138
000
<210> 139
<400> 139
000
<210> 140
<400> 140
000
<210> 141
<400> 141
000
<210> 142
<400> 142
000
<210> 143
<400> 143
000

<210> 144
<400> 144
000
<210> 145
<400> 145
000
<210> 146
<400> 146
000
<210> 147
<400> 147
000
<210> 148
<400> 148
000
<210> 149
<400> 149
000
<210> 150
<400> 150
000
<210> 151
<400> 151
000
<210> 152
<400> 152
000
<210> 153
<400> 153
000
<210> 154
<400> 154
000
<210> 155
<400> 155
000
<210> 156
<400> 156
000

<210> 157
<400> 157
000
<210> 158
<400> 158
000
<210> 159
<400> 159
000
<210> 160
<400> 160
000
<210> 161
<400> 161
000
<210> 162
<400> 162
000
<210> 163
<400> 163
000
<210> 164
<400> 164
000
<210> 165
<400> 165
000
<210> 166
<400> 166
000
<210> 167
<400> 167
000
<210> 168
<400> 168
000
<210> 169
<400> 169
000

<210> 170
<400> 170
000
<210> 171
<400> 171
000
<210> 172
<400> 172
000
<210> 173
<400> 173
000
<210> 174
<400> 174
000
<210> 175
<400> 175
000
<210> 176
<400> 176
000
<210> 177
<400> 177
000
<210> 178
<400> 178
000
<210> 179
<400> 179
000
<210> 180
<400> 180
000
<210> 181
<400> 181
000
<210> 182
<400> 182
000

<210> 183
<400> 183
000
<210> 184
<400> 184
000
<210> 185
<400> 185
000
<210> 186
<400> 186
000
<210> 187
<400> 187
000
<210> 188
<400> 188
000
<210> 189
<400> 189
000
<210> 190
<400> 190
000
<210> 191
<400> 191
000
<210> 192
<400> 192
000
<210> 193
<400> 193
000
<210> 194
<400> 194
000
<210> 195
<400> 195
000

<210> 196
<400> 196
000
<210> 197
<400> 197
000
<210> 198
<400> 198
000
<210> 199
<400> 199
000
<210> 200
<400> 200
000
<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:44 - VH CDR1
<400> 201
Gly Thr Phe Asp Asn Tyr Tyr Ile Ser
1 5
<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:44 - VH CDR2
<400> 202
Gly Ile Phe Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 203
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成:44 - VH CDR3

<400> 203

Ala Arg Glu Val Gly His Tyr Ser Gly Ser Pro Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL CDR1

<400> 204

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL CDR2

<400> 205

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser

1 5

<210> 206

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL CDR3

<400> 206

Gln Gln Val Gly Pro Tyr Leu Thr

1 5

<210> 207

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VH FR1

<400> 207

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly			
	20	25	

<210> 208
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:44 - VH FR2
 <400> 208
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1	5	10
---	---	----

<210> 209
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:44 - VH FR3
 <400> 209
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	20	25	30
--	----	----	----

<210> 210
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:44 - VH FR4
 <400> 210
 Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 211
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 合成:44 - VH DNA
 <400> 211

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcgac aactattaca tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcctta tcttcggtac cgcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc cagagaagtc 300
 ggacactact ccggcagccc atactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 212

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VH蛋白

<400> 212

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

<210> 213

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL FR1

<400> 213

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 214

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL FR2

<400> 214

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser

1 5 10 15

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL FR3

<400> 215

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL FR4

<400> 216

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 217

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL DNA

<400> 217

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattaat agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctccgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatTTTTG caacttatta ctgccagcag gtcggcccct acctcacttt tggcggaggg 300
 accaaggttg agatcaaa 318

<210> 218

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:44 - VL蛋白

<400> 218

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Ser Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Gly Pro Tyr Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 219

<400> 219

000

<210> 220

<400> 220

000

<210> 221

<400> 221

000

<210> 222

<400> 222

000

<210> 223

<400> 223
000
<210> 224
<400> 224
000
<210> 225
<400> 225
000
<210> 226
<400> 226
000
<210> 227
<400> 227
000
<210> 228
<400> 228
000
<210> 229
<400> 229
000
<210> 230
<400> 230
000
<210> 231
<400> 231
000
<210> 232
<400> 232
000
<210> 233
<400> 233
000
<210> 234
<400> 234
000
<210> 235
<400> 235
000
<210> 236

<400> 236
000
<210> 237
<400> 237
000
<210> 238
<400> 238
000
<210> 239
<400> 239
000
<210> 240
<400> 240
000
<210> 241
<400> 241
000
<210> 242
<400> 242
000
<210> 243
<400> 243
000
<210> 244
<400> 244
000
<210> 245
<400> 245
000
<210> 246
<400> 246
000
<210> 247
<400> 247
000
<210> 248
<400> 248
000
<210> 249

<400> 249
000
<210> 250
<400> 250
000
<210> 251
<400> 251
000
<210> 252
<400> 252
000
<210> 253
<400> 253
000
<210> 254
<400> 254
000
<210> 255
<400> 255
000
<210> 256
<400> 256
000
<210> 257
<400> 257
000
<210> 258
<400> 258
000
<210> 259
<400> 259
000
<210> 260
<400> 260
000
<210> 261
<400> 261
000
<210> 262

<400> 262
000
<210> 263
<400> 263
000
<210> 264
<400> 264
000
<210> 265
<400> 265
000
<210> 266
<400> 266
000
<210> 267
<400> 267
000
<210> 268
<400> 268
000
<210> 269
<400> 269
000
<210> 270
<400> 270
000
<210> 271
<400> 271
000
<210> 272
<400> 272
000
<210> 273
<400> 273
000
<210> 274
<400> 274
000
<210> 275

<400> 275
000
<210> 276
<400> 276
000
<210> 277
<400> 277
000
<210> 278
<400> 278
000
<210> 279
<400> 279
000
<210> 280
<400> 280
000
<210> 281
<400> 281
000
<210> 282
<400> 282
000
<210> 283
<400> 283
000
<210> 284
<400> 284
000
<210> 285
<400> 285
000
<210> 286
<400> 286
000
<210> 287
<400> 287
000
<210> 288

<400> 288
000
<210> 289
<400> 289
000
<210> 290
<400> 290
000
<210> 291
<400> 291
000
<210> 292
<400> 292
000
<210> 293
<400> 293
000
<210> 294
<400> 294
000
<210> 295
<400> 295
000
<210> 296
<400> 296
000
<210> 297
<400> 297
000
<210> 298
<400> 298
000
<210> 299
<400> 299
000
<210> 300
<400> 300
000
<210> 301

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:58 - VH CDR1
<400> 301
Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 302
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:58 - VH CDR2
<400> 302
Phe Ile Gly Ser Lys Phe Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 303
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:58 - VH CDR3
<400> 303
Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:58 - VL CDR1
<400> 304
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 305
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL CDR2

<400> 305

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 306

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL CDR3

<400> 306

Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 307

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VH FR1

<400> 307

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly

20 25

<210> 308

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VH FR2

<400> 308

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 309

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VH FR3

<400> 309

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VH FR4

<400> 310

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 311

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VH DNA

<400> 311

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attggaagca aattctatgg tggggaaaca 180

gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc 240

gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgggtgtacta ctgcgccaga 300

ggaccaagac gctacacata cggaatggac gtatggggcc aggaacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 312

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VH蛋白

<400> 312

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

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

<210> 313

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL FR1

<400> 313

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL FR2

<400> 314

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 315

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL FR3

<400> 315

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 316

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL FR4

<400> 316

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 317

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL DNA

<400> 317

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctccaccc ccctcacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318

<210> 318

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:58 - VL蛋白

<400> 318

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

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

<210> 319

<400> 319

000

<210> 320

<400> 320

000

<210> 321

<400> 321

000

<210> 322

<400> 322

000

<210> 323

<400> 323

000

<210> 324

<400> 324

000

<210> 325

<400> 325

000

<210> 326

<400> 326

000

<210> 327

<400> 327

000

<210> 328

<400> 328

000
<210> 329
<400> 329
000
<210> 330
<400> 330
000
<210> 331
<400> 331
000
<210> 332
<400> 332
000
<210> 333
<400> 333
000
<210> 334
<400> 334
000
<210> 335
<400> 335
000
<210> 336
<400> 336
000
<210> 337
<400> 337
000
<210> 338
<400> 338
000
<210> 339
<400> 339
000
<210> 340
<400> 340
000
<210> 341
<400> 341

000
<210> 342
<400> 342
000
<210> 343
<400> 343
000
<210> 344
<400> 344
000
<210> 345
<400> 345
000
<210> 346
<400> 346
000
<210> 347
<400> 347
000
<210> 348
<400> 348
000
<210> 349
<400> 349
000
<210> 350
<400> 350
000
<210> 351
<400> 351
000
<210> 352
<400> 352
000
<210> 353
<400> 353
000
<210> 354
<400> 354

000
<210> 355
<400> 355
000
<210> 356
<400> 356
000
<210> 357
<400> 357
000
<210> 358
<400> 358
000
<210> 359
<400> 359
000
<210> 360
<400> 360
000
<210> 361
<400> 361
000
<210> 362
<400> 362
000
<210> 363
<400> 363
000
<210> 364
<400> 364
000
<210> 365
<400> 365
000
<210> 366
<400> 366
000
<210> 367
<400> 367

000
<210> 368
<400> 368
000
<210> 369
<400> 369
000
<210> 370
<400> 370
000
<210> 371
<400> 371
000
<210> 372
<400> 372
000
<210> 373
<400> 373
000
<210> 374
<400> 374
000
<210> 375
<400> 375
000
<210> 376
<400> 376
000
<210> 377
<400> 377
000
<210> 378
<400> 378
000
<210> 379
<400> 379
000
<210> 380
<400> 380

000
<210> 381
<400> 381
000
<210> 382
<400> 382
000
<210> 383
<400> 383
000
<210> 384
<400> 384
000
<210> 385
<400> 385
000
<210> 386
<400> 386
000
<210> 387
<400> 387
000
<210> 388
<400> 388
000
<210> 389
<400> 389
000
<210> 390
<400> 390
000
<210> 391
<400> 391
000
<210> 392
<400> 392
000
<210> 393
<400> 393

000
<210> 394
<400> 394
000
<210> 395
<400> 395
000
<210> 396
<400> 396
000
<210> 397
<400> 397
000
<210> 398
<400> 398
000
<210> 399
<400> 399
000
<210> 400
<400> 400
000
<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:10 - VH CDR1
<400> 401
Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Val His
1 5
<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:10 - VH CDR2
<400> 402
Gly Ile Ser Trp Ser Ser Gly Leu Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1	5	10	15
Gly			
<210> 403			
<211> 13			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:10 - VH CDR3			
<400> 403			
Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr Gln Asp Tyr Phe Asp Leu			
1	5	10	
<210> 404			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:10 - VL CDR1			
<400> 404			
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala			
1	5	10	
<210> 405			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:10 - VL CDR2			
<400> 405			
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr			
1	5		
<210> 406			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:10 - VL CDR3			
<400> 406			
Gln Gln Val Ser Phe Phe Pro Pro Ile Thr			
1	5	10	
<210> 407			

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VH FR1

<400> 407

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25

<210> 408

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VH FR2

<400> 408

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 409

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VH FR3

<400> 409

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 410

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VH FR4

<400> 410

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 411

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VH DNA

<400> 411

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccg tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga gtagtggact aataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggcggtgt actactgcgc caagggccct 300
cctacctacc aagactactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctctca 360

```

<210> 412

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VH蛋白

<400> 412

```

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

```

<210> 413

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VL FR1

<400> 413

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

20

<210> 414

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VL FR2

<400> 414

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 415

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VL FR3

<400> 415

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

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VL FR4

<400> 416

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 417

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VL DNA

<400> 417

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtttct tccctcctat cacttttggc 300
ggagggacca aggttgagat caaa 324
```

<210> 418

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:10 - VL蛋白

<400> 418

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

<210> 419

<400> 419

000

<210> 420

<400> 420

000

<210> 421

<400> 421
000
<210> 422
<400> 422
000
<210> 423
<400> 423
000
<210> 424
<400> 424
000
<210> 425
<400> 425
000
<210> 426
<400> 426
000
<210> 427
<400> 427
000
<210> 428
<400> 428
000
<210> 429
<400> 429
000
<210> 430
<400> 430
000
<210> 431
<400> 431
000
<210> 432
<400> 432
000
<210> 433
<400> 433
000
<210> 434

<400> 434
000
<210> 435
<400> 435
000
<210> 436
<400> 436
000
<210> 437
<400> 437
000
<210> 438
<400> 438
000
<210> 439
<400> 439
000
<210> 440
<400> 440
000
<210> 441
<400> 441
000
<210> 442
<400> 442
000
<210> 443
<400> 443
000
<210> 444
<400> 444
000
<210> 445
<400> 445
000
<210> 446
<400> 446
000
<210> 447

<400> 447
000
<210> 448
<400> 448
000
<210> 449
<400> 449
000
<210> 450
<400> 450
000
<210> 451
<400> 451
000
<210> 452
<400> 452
000
<210> 453
<400> 453
000
<210> 454
<400> 454
000
<210> 455
<400> 455
000
<210> 456
<400> 456
000
<210> 457
<400> 457
000
<210> 458
<400> 458
000
<210> 459
<400> 459
000
<210> 460

<400> 460
000
<210> 461
<400> 461
000
<210> 462
<400> 462
000
<210> 463
<400> 463
000
<210> 464
<400> 464
000
<210> 465
<400> 465
000
<210> 466
<400> 466
000
<210> 467
<400> 467
000
<210> 468
<400> 468
000
<210> 469
<400> 469
000
<210> 470
<400> 470
000
<210> 471
<400> 471
000
<210> 472
<400> 472
000
<210> 473

<400> 473
000
<210> 474
<400> 474
000
<210> 475
<400> 475
000
<210> 476
<400> 476
000
<210> 477
<400> 477
000
<210> 478
<400> 478
000
<210> 479
<400> 479
000
<210> 480
<400> 480
000
<210> 481
<400> 481
000
<210> 482
<400> 482
000
<210> 483
<400> 483
000
<210> 484
<400> 484
000
<210> 485
<400> 485
000
<210> 486

<400> 486
000
<210> 487
<400> 487
000
<210> 488
<400> 488
000
<210> 489
<400> 489
000
<210> 490
<400> 490
000
<210> 491
<400> 491
000
<210> 492
<400> 492
000
<210> 493
<400> 493
000
<210> 494
<400> 494
000
<210> 495
<400> 495
000
<210> 496
<400> 496
000
<210> 497
<400> 497
000
<210> 498
<400> 498
000
<210> 499

<400> 499

000

<210> 500

<400> 500

000

<210> 501

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH CDR1

<400> 501

Phe Thr Phe Ser Gly His Leu Met Ser

1 5

<210> 502

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH CDR2

<400> 502

Ala Ile Ser Gly Ser Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 503

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH CDR3

<400> 503

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Asp Asp Trp Ser Gly Trp Ala Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Phe Asp Leu

<210> 504

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL CDR1

<400> 504

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 505

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL CDR2

<400> 505

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 506

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL CDR3

<400> 506

Gln Gln Val Ser Leu Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 507

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH FR1

<400> 507

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

20 25

<210> 508

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH FR2

<400> 508

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10

<210> 509

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH FR3

<400> 509

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH FR4

<400> 510

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 511

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH DNA

<400> 511

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc ggacacctaa tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggat ccgcaggatga aacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgcg 300
tactacgacg actggagcgg atgggccgat tggtacttcg atttatgggg gagaggtacc 360
ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 512

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VH蛋白

<400> 512

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

<210> 513

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL FR1

<400> 513

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 514

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL FR2

<400> 514

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 515

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL FR3

<400> 515

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 516

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL FR4

<400> 516

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 517

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL DNA

<400> 517

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtctec tcctctctac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 518

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:38 - VL蛋白

<400> 518

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

<210> 519

<400> 519

000

<210> 520

<400> 520

000

<210> 521

<400> 521

000

<210> 522

<400> 522

000

<210> 523

<400> 523

000

<210> 524

<400> 524

000

<210> 525

<400> 525

000

<210> 526

<400> 526
000
<210> 527
<400> 527
000
<210> 528
<400> 528
000
<210> 529
<400> 529
000
<210> 530
<400> 530
000
<210> 531
<400> 531
000
<210> 532
<400> 532
000
<210> 533
<400> 533
000
<210> 534
<400> 534
000
<210> 535
<400> 535
000
<210> 536
<400> 536
000
<210> 537
<400> 537
000
<210> 538
<400> 538
000
<210> 539

<400> 539
000
<210> 540
<400> 540
000
<210> 541
<400> 541
000
<210> 542
<400> 542
000
<210> 543
<400> 543
000
<210> 544
<400> 544
000
<210> 545
<400> 545
000
<210> 546
<400> 546
000
<210> 547
<400> 547
000
<210> 548
<400> 548
000
<210> 549
<400> 549
000
<210> 550
<400> 550
000
<210> 551
<400> 551
000
<210> 552

<400> 552
000
<210> 553
<400> 553
000
<210> 554
<400> 554
000
<210> 555
<400> 555
000
<210> 556
<400> 556
000
<210> 557
<400> 557
000
<210> 558
<400> 558
000
<210> 559
<400> 559
000
<210> 560
<400> 560
000
<210> 561
<400> 561
000
<210> 562
<400> 562
000
<210> 563
<400> 563
000
<210> 564
<400> 564
000
<210> 565

<400> 565
000
<210> 566
<400> 566
000
<210> 567
<400> 567
000
<210> 568
<400> 568
000
<210> 569
<400> 569
000
<210> 570
<400> 570
000
<210> 571
<400> 571
000
<210> 572
<400> 572
000
<210> 573
<400> 573
000
<210> 574
<400> 574
000
<210> 575
<400> 575
000
<210> 576
<400> 576
000
<210> 577
<400> 577
000
<210> 578

<400> 578
000
<210> 579
<400> 579
000
<210> 580
<400> 580
000
<210> 581
<400> 581
000
<210> 582
<400> 582
000
<210> 583
<400> 583
000
<210> 584
<400> 584
000
<210> 585
<400> 585
000
<210> 586
<400> 586
000
<210> 587
<400> 587
000
<210> 588
<400> 588
000
<210> 589
<400> 589
000
<210> 590
<400> 590
000
<210> 591

<400> 591
000
<210> 592
<400> 592
000
<210> 593
<400> 593
000
<210> 594
<400> 594
000
<210> 595
<400> 595
000
<210> 596
<400> 596
000
<210> 597
<400> 597
000
<210> 598
<400> 598
000
<210> 599
<400> 599
000
<210> 600
<400> 600
000
<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:15 - VH CDR1
<400> 601
Phe Thr Phe Gly Asp Val Ala Met Ser
1 5
<210> 602

<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:15 - VH CDR2
<400> 602
Tyr Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 603
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:15 - VH CDR3
<400> 603
Ala Arg Ala Gly His Ser Tyr Gly Ser Ile Ala Ser Asn Trp Phe Asp
1 5 10 15
Pro
<210> 604
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:15 - VL CDR1
<400> 604
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 605
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:15 - VL CDR2
<400> 605
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 606
<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL CDR3

<400> 606

Gln Gln Gly Phe Tyr Thr Pro Trp Thr

1 5

<210> 607

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VH FR1

<400> 607

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly

20 25

<210> 608

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VH FR2

<400> 608

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 609

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VH FR3

<400> 609

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 610

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VH FR4

<400> 610

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 611

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VH DNA

<400> 611

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gatgtcgcta tgtcctggtt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtaggttac attggaagca aagcttatgg tggggaaaca 180
 gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc 240
 gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgggtgtacta ctgcgccaga 300
 gctggacaca gctacggatc catcgccagc aactggttcg acctatgggg acagggtaca 360
 ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 612

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VH蛋白

<400> 612

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Val

20 25 30

Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Tyr Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile

65 70 75 80

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

<210> 613

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL FR1

<400> 613

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5						10				15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys									
				20											

<210> 614

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL FR2

<400> 614

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5						10				15

<210> 615

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL FR3

<400> 615

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5						10				15	
Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				20					25					30	

<210> 616

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL FR4

<400> 616

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 617

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL DNA

<400> 617

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggattctaca ctccttgac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 618

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:15 - VL蛋白

<400> 618

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Phe Tyr Thr Pro Trp

85 90 95

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105		
<210>	619									
<400>	619									
000										
<210>	620									
<400>	620									
000										
<210>	621									
<400>	621									
000										
<210>	622									
<400>	622									
000										
<210>	623									
<400>	623									
000										
<210>	624									
<400>	624									
000										
<210>	625									
<400>	625									
000										
<210>	626									
<400>	626									
000										
<210>	627									
<400>	627									
000										
<210>	628									
<400>	628									
000										
<210>	629									
<400>	629									
000										
<210>	630									
<400>	630									
000										
<210>	631									

<400> 631
000
<210> 632
<400> 632
000
<210> 633
<400> 633
000
<210> 634
<400> 634
000
<210> 635
<400> 635
000
<210> 636
<400> 636
000
<210> 637
<400> 637
000
<210> 638
<400> 638
000
<210> 639
<400> 639
000
<210> 640
<400> 640
000
<210> 641
<400> 641
000
<210> 642
<400> 642
000
<210> 643
<400> 643
000
<210> 644

<400> 644
000
<210> 645
<400> 645
000
<210> 646
<400> 646
000
<210> 647
<400> 647
000
<210> 648
<400> 648
000
<210> 649
<400> 649
000
<210> 650
<400> 650
000
<210> 651
<400> 651
000
<210> 652
<400> 652
000
<210> 653
<400> 653
000
<210> 654
<400> 654
000
<210> 655
<400> 655
000
<210> 656
<400> 656
000
<210> 657

<400> 657
000
<210> 658
<400> 658
000
<210> 659
<400> 659
000
<210> 660
<400> 660
000
<210> 661
<400> 661
000
<210> 662
<400> 662
000
<210> 663
<400> 663
000
<210> 664
<400> 664
000
<210> 665
<400> 665
000
<210> 666
<400> 666
000
<210> 667
<400> 667
000
<210> 668
<400> 668
000
<210> 669
<400> 669
000
<210> 670

<400> 670
000
<210> 671
<400> 671
000
<210> 672
<400> 672
000
<210> 673
<400> 673
000
<210> 674
<400> 674
000
<210> 675
<400> 675
000
<210> 676
<400> 676
000
<210> 677
<400> 677
000
<210> 678
<400> 678
000
<210> 679
<400> 679
000
<210> 680
<400> 680
000
<210> 681
<400> 681
000
<210> 682
<400> 682
000
<210> 683

<400> 683
000
<210> 684
<400> 684
000
<210> 685
<400> 685
000
<210> 686
<400> 686
000
<210> 687
<400> 687
000
<210> 688
<400> 688
000
<210> 689
<400> 689
000
<210> 690
<400> 690
000
<210> 691
<400> 691
000
<210> 692
<400> 692
000
<210> 693
<400> 693
000
<210> 694
<400> 694
000
<210> 695
<400> 695
000
<210> 696

<400> 696

000

<210> 697

<400> 697

000

<210> 698

<400> 698

000

<210> 699

<400> 699

000

<210> 700

<400> 700

000

<210> 701

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH CDR1

<400> 701

Gly Thr Phe Ser Ser Ala Ala Ile Ser

1 5

<210> 702

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH CDR2

<400> 702

Asn Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 703

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH CDR3

<400> 703

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro

1 5 10 15

<210> 704

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL CDR1

<400> 704

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 705

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL CDR2

<400> 705

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 706

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL CDR3

<400> 706

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr

1 5

<210> 707

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH FR1

<400> 707

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 708

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH FR2

<400> 708

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 709

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH FR3

<400> 709

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 710

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH FR4

<400> 710

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

<210> 711

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH DNA

<400> 711

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc tccgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaaac atcatcccta tcgtaggtat agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagacacg 300
 ggacgggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 712

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VH蛋白

<400> 712

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

<210> 713

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL FR1

<400> 713

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

20

<210> 714

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL FR2

<400> 714

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 715

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL FR3

<400> 715

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 716

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL FR4

<400> 716

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 717

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL DNA

<400> 717

gacatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300
 accaaggttg agatcaaa 318

<210> 718

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:35 - VL蛋白

<400> 718

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 719

<400> 719

000

<210> 720

<400> 720

000

<210> 721

<400> 721

000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723

000
<210> 724
<400> 724
000
<210> 725
<400> 725
000
<210> 726
<400> 726
000
<210> 727
<400> 727
000
<210> 728
<400> 728
000
<210> 729
<400> 729
000
<210> 730
<400> 730
000
<210> 731
<400> 731
000
<210> 732
<400> 732
000
<210> 733
<400> 733
000
<210> 734
<400> 734
000
<210> 735
<400> 735
000
<210> 736
<400> 736

000
<210> 737
<400> 737
000
<210> 738
<400> 738
000
<210> 739
<400> 739
000
<210> 740
<400> 740
000
<210> 741
<400> 741
000
<210> 742
<400> 742
000
<210> 743
<400> 743
000
<210> 744
<400> 744
000
<210> 745
<400> 745
000
<210> 746
<400> 746
000
<210> 747
<400> 747
000
<210> 748
<400> 748
000
<210> 749
<400> 749

000
<210> 750
<400> 750
000
<210> 751
<400> 751
000
<210> 752
<400> 752
000
<210> 753
<400> 753
000
<210> 754
<400> 754
000
<210> 755
<400> 755
000
<210> 756
<400> 756
000
<210> 757
<400> 757
000
<210> 758
<400> 758
000
<210> 759
<400> 759
000
<210> 760
<400> 760
000
<210> 761
<400> 761
000
<210> 762
<400> 762

000
<210> 763
<400> 763
000
<210> 764
<400> 764
000
<210> 765
<400> 765
000
<210> 766
<400> 766
000
<210> 767
<400> 767
000
<210> 768
<400> 768
000
<210> 769
<400> 769
000
<210> 770
<400> 770
000
<210> 771
<400> 771
000
<210> 772
<400> 772
000
<210> 773
<400> 773
000
<210> 774
<400> 774
000
<210> 775
<400> 775

000
<210> 776
<400> 776
000
<210> 777
<400> 777
000
<210> 778
<400> 778
000
<210> 779
<400> 779
000
<210> 780
<400> 780
000
<210> 781
<400> 781
000
<210> 782
<400> 782
000
<210> 783
<400> 783
000
<210> 784
<400> 784
000
<210> 785
<400> 785
000
<210> 786
<400> 786
000
<210> 787
<400> 787
000
<210> 788
<400> 788

000
<210> 789
<400> 789
000
<210> 790
<400> 790
000
<210> 791
<400> 791
000
<210> 792
<400> 792
000
<210> 793
<400> 793
000
<210> 794
<400> 794
000
<210> 795
<400> 795
000
<210> 796
<400> 796
000
<210> 797
<400> 797
000
<210> 798
<400> 798
000
<210> 799
<400> 799
000
<210> 800
<400> 800
000
<210> 801
<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH CDR1

<400> 801

Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 802

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH CDR2

<400> 802

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 803

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH CDR3

<400> 803

Ala Arg Gly Arg Gly Ala Leu Ala Leu Val Gly Pro Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 804

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL CDR1

<400> 804

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 805

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL CDR2

<400> 805

Leu Gly Ser His Arg Ala Ser

1 5

<210> 806

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL CDR3

<400> 806

Met Gln Ala Leu Arg Ala Pro Thr

1 5

<210> 807

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH FR1

<400> 807

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 808

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH FR2

<400> 808

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 809

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH FR3

<400> 809

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 810

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH FR4

<400> 810

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 811

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH DNA

<400> 811

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tcttttgttac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaggcaga 300
ggcgctctgg cactcgtcgg accatactac ggaatggacg tatggggcca gggaacaact 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 812

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VH蛋白

<400> 812

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

<210> 813

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL FR1

<400> 813

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
 20

<210> 814

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL FR2

<400> 814

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 815

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL FR3

<400> 815

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 816

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL FR4

<400> 816

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 817

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL DNA

<400> 817

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tcatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaggcact ccgagcccct 300
acttttggcg gagggaccaa ggttgagatc aaa 333

<210> 818

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:47 - VL蛋白

<400> 818

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

<210> 819

<400> 819

000

<210> 820

<400> 820

000

<210> 821

<400> 821

000

<210> 822

<400> 822

000

<210> 823

<400> 823

000

<210> 824

<400> 824

000

<210> 825

<400> 825

000

<210> 826

<400> 826

000

<210> 827

<400> 827

000

<210> 828

<400> 828

000
<210> 829
<400> 829
000
<210> 830
<400> 830
000
<210> 831
<400> 831
000
<210> 832
<400> 832
000
<210> 833
<400> 833
000
<210> 834
<400> 834
000
<210> 835
<400> 835
000
<210> 836
<400> 836
000
<210> 837
<400> 837
000
<210> 838
<400> 838
000
<210> 839
<400> 839
000
<210> 840
<400> 840
000
<210> 841
<400> 841

000
<210> 842
<400> 842
000
<210> 843
<400> 843
000
<210> 844
<400> 844
000
<210> 845
<400> 845
000
<210> 846
<400> 846
000
<210> 847
<400> 847
000
<210> 848
<400> 848
000
<210> 849
<400> 849
000
<210> 850
<400> 850
000
<210> 851
<400> 851
000
<210> 852
<400> 852
000
<210> 853
<400> 853
000
<210> 854
<400> 854

000
<210> 855
<400> 855
000
<210> 856
<400> 856
000
<210> 857
<400> 857
000
<210> 858
<400> 858
000
<210> 859
<400> 859
000
<210> 860
<400> 860
000
<210> 861
<400> 861
000
<210> 862
<400> 862
000
<210> 863
<400> 863
000
<210> 864
<400> 864
000
<210> 865
<400> 865
000
<210> 866
<400> 866
000
<210> 867
<400> 867

000
<210> 868
<400> 868
000
<210> 869
<400> 869
000
<210> 870
<400> 870
000
<210> 871
<400> 871
000
<210> 872
<400> 872
000
<210> 873
<400> 873
000
<210> 874
<400> 874
000
<210> 875
<400> 875
000
<210> 876
<400> 876
000
<210> 877
<400> 877
000
<210> 878
<400> 878
000
<210> 879
<400> 879
000
<210> 880
<400> 880

000
<210> 881
<400> 881
000
<210> 882
<400> 882
000
<210> 883
<400> 883
000
<210> 884
<400> 884
000
<210> 885
<400> 885
000
<210> 886
<400> 886
000
<210> 887
<400> 887
000
<210> 888
<400> 888
000
<210> 889
<400> 889
000
<210> 890
<400> 890
000
<210> 891
<400> 891
000
<210> 892
<400> 892
000
<210> 893
<400> 893

000

<210> 894

<400> 894

000

<210> 895

<400> 895

000

<210> 896

<400> 896

000

<210> 897

<400> 897

000

<210> 898

<400> 898

000

<210> 899

<400> 899

000

<210> 900

<400> 900

000

<210> 901

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH CDR1

<400> 901

Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 902

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH CDR2

<400> 902

Phe Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Thr Ala Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

Val Lys Gly
<210> 903
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:46 - VH CDR3
<400> 903
Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 904
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:46 - VL CDR1
<400> 904
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 905
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:46 - VL CDR2
<400> 905
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 906
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:46 - VL CDR3
<400> 906
Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 907

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH FR1

<400> 907

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly

20 25

<210> 908

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH FR2

<400> 908

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly

1 5 10

<210> 909

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH FR3

<400> 909

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 910

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH FR4

<400> 910

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 911

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH DNA

<400> 911

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cttctggatt caccttttgt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attggaagca aagcttatgg tgggacaaca 180
gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc 240
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cgggtgtacta ctgcgccaga 300
ggaccaagac gctacacata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 912

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VH蛋白

<400> 912

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

<210> 913

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VL FR1

<400> 913

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 914

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VL FR2

<400> 914

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 915

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VL FR3

<400> 915

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 916

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VL FR4

<400> 916

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 917

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VL DNA

<400> 917

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agtccaccc ccctcacttt tggcggaggg 300
 accaaggttg agatcaaaa 318

<210> 918

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:46 - VL蛋白

<400> 918

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

<210> 919

<400> 919

000

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921
<400> 921
000
<210> 922
<400> 922
000
<210> 923
<400> 923
000
<210> 924
<400> 924
000
<210> 925
<400> 925
000
<210> 926
<400> 926
000
<210> 927
<400> 927
000
<210> 928
<400> 928
000
<210> 929
<400> 929
000
<210> 930
<400> 930
000
<210> 931
<400> 931
000
<210> 932
<400> 932
000
<210> 933
<400> 933
000

<210> 934
<400> 934
000
<210> 935
<400> 935
000
<210> 936
<400> 936
000
<210> 937
<400> 937
000
<210> 938
<400> 938
000
<210> 939
<400> 939
000
<210> 940
<400> 940
000
<210> 941
<400> 941
000
<210> 942
<400> 942
000
<210> 943
<400> 943
000
<210> 944
<400> 944
000
<210> 945
<400> 945
000
<210> 946
<400> 946
000

<210> 947
<400> 947
000
<210> 948
<400> 948
000
<210> 949
<400> 949
000
<210> 950
<400> 950
000
<210> 951
<400> 951
000
<210> 952
<400> 952
000
<210> 953
<400> 953
000
<210> 954
<400> 954
000
<210> 955
<400> 955
000
<210> 956
<400> 956
000
<210> 957
<400> 957
000
<210> 958
<400> 958
000
<210> 959
<400> 959
000

<210> 960
<400> 960
000
<210> 961
<400> 961
000
<210> 962
<400> 962
000
<210> 963
<400> 963
000
<210> 964
<400> 964
000
<210> 965
<400> 965
000
<210> 966
<400> 966
000
<210> 967
<400> 967
000
<210> 968
<400> 968
000
<210> 969
<400> 969
000
<210> 970
<400> 970
000
<210> 971
<400> 971
000
<210> 972
<400> 972
000

<210> 973
<400> 973
000
<210> 974
<400> 974
000
<210> 975
<400> 975
000
<210> 976
<400> 976
000
<210> 977
<400> 977
000
<210> 978
<400> 978
000
<210> 979
<400> 979
000
<210> 980
<400> 980
000
<210> 981
<400> 981
000
<210> 982
<400> 982
000
<210> 983
<400> 983
000
<210> 984
<400> 984
000
<210> 985
<400> 985
000

<210> 986
<400> 986
000
<210> 987
<400> 987
000
<210> 988
<400> 988
000
<210> 989
<400> 989
000
<210> 990
<400> 990
000
<210> 991
<400> 991
000
<210> 992
<400> 992
000
<210> 993
<400> 993
000
<210> 994
<400> 994
000
<210> 995
<400> 995
000
<210> 996
<400> 996
000
<210> 997
<400> 997
000
<210> 998
<400> 998
000

<210> 999
<400> 999
000
<210> 1000
<400> 1000
000
<210> 1001
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:32 - VH CDR1
<400> 1001
Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 1002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:32 - VH CDR2
<400> 1002
Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 1003
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:32 - VH CDR3
<400> 1003
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15
<210> 1004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成:32 - VL CDR1

<400> 1004

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 1005

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL CDR2

<400> 1005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 1006

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL CDR3

<400> 1006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr

1 5

<210> 1007

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VH FR1

<400> 1007

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 1008

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VH FR2

<400> 1008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 1009

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VH FR3

<400> 1009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 1010

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VH FR4

<400> 1010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 1011

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VH DNA

<400> 1011

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccta tctctggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300
ggacgggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 1012

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VH蛋白

<400> 1012

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

<210> 1013

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL FR1

<400> 1013

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys									
			20												

<210> 1014

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL FR2

<400> 1014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 1015

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL FR3

<400> 1015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 1016

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL FR4

<400> 1016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 1017

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL DNA

<400> 1017

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300
 accaaggttg agatcaaa 318

<210> 1018

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:32 - VL蛋白

<400> 1018

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

<210> 1019

<400> 1019

000

<210> 1020

<400> 1020

000

<210> 1021

<400> 1021

000

<210> 1022

<400> 1022

000

<210> 1023

<400> 1023

000

<210> 1024

<400> 1024

000

<210> 1025

<400> 1025

000

<210> 1026

<400> 1026
000
<210> 1027
<400> 1027
000
<210> 1028
<400> 1028
000
<210> 1029
<400> 1029
000
<210> 1030
<400> 1030
000
<210> 1031
<400> 1031
000
<210> 1032
<400> 1032
000
<210> 1033
<400> 1033
000
<210> 1034
<400> 1034
000
<210> 1035
<400> 1035
000
<210> 1036
<400> 1036
000
<210> 1037
<400> 1037
000
<210> 1038
<400> 1038
000
<210> 1039

<400> 1039
000
<210> 1040
<400> 1040
000
<210> 1041
<400> 1041
000
<210> 1042
<400> 1042
000
<210> 1043
<400> 1043
000
<210> 1044
<400> 1044
000
<210> 1045
<400> 1045
000
<210> 1046
<400> 1046
000
<210> 1047
<400> 1047
000
<210> 1048
<400> 1048
000
<210> 1049
<400> 1049
000
<210> 1050
<400> 1050
000
<210> 1051
<400> 1051
000
<210> 1052

<400> 1052
000
<210> 1053
<400> 1053
000
<210> 1054
<400> 1054
000
<210> 1055
<400> 1055
000
<210> 1056
<400> 1056
000
<210> 1057
<400> 1057
000
<210> 1058
<400> 1058
000
<210> 1059
<400> 1059
000
<210> 1060
<400> 1060
000
<210> 1061
<400> 1061
000
<210> 1062
<400> 1062
000
<210> 1063
<400> 1063
000
<210> 1064
<400> 1064
000
<210> 1065

<400> 1065
000
<210> 1066
<400> 1066
000
<210> 1067
<400> 1067
000
<210> 1068
<400> 1068
000
<210> 1069
<400> 1069
000
<210> 1070
<400> 1070
000
<210> 1071
<400> 1071
000
<210> 1072
<400> 1072
000
<210> 1073
<400> 1073
000
<210> 1074
<400> 1074
000
<210> 1075
<400> 1075
000
<210> 1076
<400> 1076
000
<210> 1077
<400> 1077
000
<210> 1078

<400> 1078
000
<210> 1079
<400> 1079
000
<210> 1080
<400> 1080
000
<210> 1081
<400> 1081
000
<210> 1082
<400> 1082
000
<210> 1083
<400> 1083
000
<210> 1084
<400> 1084
000
<210> 1085
<400> 1085
000
<210> 1086
<400> 1086
000
<210> 1087
<400> 1087
000
<210> 1088
<400> 1088
000
<210> 1089
<400> 1089
000
<210> 1090
<400> 1090
000
<210> 1091

<400> 1091
000
<210> 1092
<400> 1092
000
<210> 1093
<400> 1093
000
<210> 1094
<400> 1094
000
<210> 1095
<400> 1095
000
<210> 1096
<400> 1096
000
<210> 1097
<400> 1097
000
<210> 1098
<400> 1098
000
<210> 1099
<400> 1099
000
<210> 1100
<400> 1100
000
<210> 1101
<400> 1101
000
<210> 1102
<400> 1102
000
<210> 1103
<400> 1103
000
<210> 1104

<400> 1104
000
<210> 1105
<400> 1105
000
<210> 1106
<400> 1106
000
<210> 1107
<400> 1107
000
<210> 1108
<400> 1108
000
<210> 1109
<400> 1109
000
<210> 1110
<400> 1110
000
<210> 1111
<400> 1111
000
<210> 1112
<400> 1112
000
<210> 1113
<400> 1113
000
<210> 1114
<400> 1114
000
<210> 1115
<400> 1115
000
<210> 1116
<400> 1116
000
<210> 1117

<400> 1117
000
<210> 1118
<400> 1118
000
<210> 1119
<400> 1119
000
<210> 1120
<400> 1120
000
<210> 1121
<400> 1121
000
<210> 1122
<400> 1122
000
<210> 1123
<400> 1123
000
<210> 1124
<400> 1124
000
<210> 1125
<400> 1125
000
<210> 1126
<400> 1126
000
<210> 1127
<400> 1127
000
<210> 1128
<400> 1128
000
<210> 1129
<400> 1129
000
<210> 1130

<400> 1130
000
<210> 1131
<400> 1131
000
<210> 1132
<400> 1132
000
<210> 1133
<400> 1133
000
<210> 1134
<400> 1134
000
<210> 1135
<400> 1135
000
<210> 1136
<400> 1136
000
<210> 1137
<400> 1137
000
<210> 1138
<400> 1138
000
<210> 1139
<400> 1139
000
<210> 1140
<400> 1140
000
<210> 1141
<400> 1141
000
<210> 1142
<400> 1142
000
<210> 1143

<400> 1143
000
<210> 1144
<400> 1144
000
<210> 1145
<400> 1145
000
<210> 1146
<400> 1146
000
<210> 1147
<400> 1147
000
<210> 1148
<400> 1148
000
<210> 1149
<400> 1149
000
<210> 1150
<400> 1150
000
<210> 1151
<400> 1151
000
<210> 1152
<400> 1152
000
<210> 1153
<400> 1153
000
<210> 1154
<400> 1154
000
<210> 1155
<400> 1155
000
<210> 1156

<400> 1156
000
<210> 1157
<400> 1157
000
<210> 1158
<400> 1158
000
<210> 1159
<400> 1159
000
<210> 1160
<400> 1160
000
<210> 1161
<400> 1161
000
<210> 1162
<400> 1162
000
<210> 1163
<400> 1163
000
<210> 1164
<400> 1164
000
<210> 1165
<400> 1165
000
<210> 1166
<400> 1166
000
<210> 1167
<400> 1167
000
<210> 1168
<400> 1168
000
<210> 1169

<400> 1169
000
<210> 1170
<400> 1170
000
<210> 1171
<400> 1171
000
<210> 1172
<400> 1172
000
<210> 1173
<400> 1173
000
<210> 1174
<400> 1174
000
<210> 1175
<400> 1175
000
<210> 1176
<400> 1176
000
<210> 1177
<400> 1177
000
<210> 1178
<400> 1178
000
<210> 1179
<400> 1179
000
<210> 1180
<400> 1180
000
<210> 1181
<400> 1181
000
<210> 1182

<400> 1182
000
<210> 1183
<400> 1183
000
<210> 1184
<400> 1184
000
<210> 1185
<400> 1185
000
<210> 1186
<400> 1186
000
<210> 1187
<400> 1187
000
<210> 1188
<400> 1188
000
<210> 1189
<400> 1189
000
<210> 1190
<400> 1190
000
<210> 1191
<400> 1191
000
<210> 1192
<400> 1192
000
<210> 1193
<400> 1193
000
<210> 1194
<400> 1194
000
<210> 1195

<400> 1195
000
<210> 1196
<400> 1196
000
<210> 1197
<400> 1197
000
<210> 1198
<400> 1198
000
<210> 1199
<400> 1199
000
<210> 1200
<400> 1200
000
<210> 1201
<400> 1201
000
<210> 1202
<400> 1202
000
<210> 1203
<400> 1203
000
<210> 1204
<400> 1204
000
<210> 1205
<400> 1205
000
<210> 1206
<400> 1206
000
<210> 1207
<400> 1207
000
<210> 1208

<400> 1208
000
<210> 1209
<400> 1209
000
<210> 1210
<400> 1210
000
<210> 1211
<400> 1211
000
<210> 1212
<400> 1212
000
<210> 1213
<400> 1213
000
<210> 1214
<400> 1214
000
<210> 1215
<400> 1215
000
<210> 1216
<400> 1216
000
<210> 1217
<400> 1217
000
<210> 1218
<400> 1218
000
<210> 1219
<400> 1219
000
<210> 1220
<400> 1220
000
<210> 1221

<400> 1221
000
<210> 1222
<400> 1222
000
<210> 1223
<400> 1223
000
<210> 1224
<400> 1224
000
<210> 1225
<400> 1225
000
<210> 1226
<400> 1226
000
<210> 1227
<400> 1227
000
<210> 1228
<400> 1228
000
<210> 1229
<400> 1229
000
<210> 1230
<400> 1230
000
<210> 1231
<400> 1231
000
<210> 1232
<400> 1232
000
<210> 1233
<400> 1233
000
<210> 1234

<400> 1234
000
<210> 1235
<400> 1235
000
<210> 1236
<400> 1236
000
<210> 1237
<400> 1237
000
<210> 1238
<400> 1238
000
<210> 1239
<400> 1239
000
<210> 1240
<400> 1240
000
<210> 1241
<400> 1241
000
<210> 1242
<400> 1242
000
<210> 1243
<400> 1243
000
<210> 1244
<400> 1244
000
<210> 1245
<400> 1245
000
<210> 1246
<400> 1246
000
<210> 1247

<400> 1247
000
<210> 1248
<400> 1248
000
<210> 1249
<400> 1249
000
<210> 1250
<400> 1250
000
<210> 1251
<400> 1251
000
<210> 1252
<400> 1252
000
<210> 1253
<400> 1253
000
<210> 1254
<400> 1254
000
<210> 1255
<400> 1255
000
<210> 1256
<400> 1256
000
<210> 1257
<400> 1257
000
<210> 1258
<400> 1258
000
<210> 1259
<400> 1259
000
<210> 1260

<400> 1260
000
<210> 1261
<400> 1261
000
<210> 1262
<400> 1262
000
<210> 1263
<400> 1263
000
<210> 1264
<400> 1264
000
<210> 1265
<400> 1265
000
<210> 1266
<400> 1266
000
<210> 1267
<400> 1267
000
<210> 1268
<400> 1268
000
<210> 1269
<400> 1269
000
<210> 1270
<400> 1270
000
<210> 1271
<400> 1271
000
<210> 1272
<400> 1272
000
<210> 1273

<400> 1273
000
<210> 1274
<400> 1274
000
<210> 1275
<400> 1275
000
<210> 1276
<400> 1276
000
<210> 1277
<400> 1277
000
<210> 1278
<400> 1278
000
<210> 1279
<400> 1279
000
<210> 1280
<400> 1280
000
<210> 1281
<400> 1281
000
<210> 1282
<400> 1282
000
<210> 1283
<400> 1283
000
<210> 1284
<400> 1284
000
<210> 1285
<400> 1285
000
<210> 1286

<400> 1286
000
<210> 1287
<400> 1287
000
<210> 1288
<400> 1288
000
<210> 1289
<400> 1289
000
<210> 1290
<400> 1290
000
<210> 1291
<400> 1291
000
<210> 1292
<400> 1292
000
<210> 1293
<400> 1293
000
<210> 1294
<400> 1294
000
<210> 1295
<400> 1295
000
<210> 1296
<400> 1296
000
<210> 1297
<400> 1297
000
<210> 1298
<400> 1298
000
<210> 1299

<400> 1299
000
<210> 1300
<400> 1300
000
<210> 1301
<400> 1301
000
<210> 1302
<400> 1302
000
<210> 1303
<400> 1303
000
<210> 1304
<400> 1304
000
<210> 1305
<400> 1305
000
<210> 1306
<400> 1306
000
<210> 1307
<400> 1307
000
<210> 1308
<400> 1308
000
<210> 1309
<400> 1309
000
<210> 1310
<400> 1310
000
<210> 1311
<400> 1311
000
<210> 1312

<400> 1312
000
<210> 1313
<400> 1313
000
<210> 1314
<400> 1314
000
<210> 1315
<400> 1315
000
<210> 1316
<400> 1316
000
<210> 1317
<400> 1317
000
<210> 1318
<400> 1318
000
<210> 1319
<400> 1319
000
<210> 1320
<400> 1320
000
<210> 1321
<400> 1321
000
<210> 1322
<400> 1322
000
<210> 1323
<400> 1323
000
<210> 1324
<400> 1324
000
<210> 1325

<400> 1325
000
<210> 1326
<400> 1326
000
<210> 1327
<400> 1327
000
<210> 1328
<400> 1328
000
<210> 1329
<400> 1329
000
<210> 1330
<400> 1330
000
<210> 1331
<400> 1331
000
<210> 1332
<400> 1332
000
<210> 1333
<400> 1333
000
<210> 1334
<400> 1334
000
<210> 1335
<400> 1335
000
<210> 1336
<400> 1336
000
<210> 1337
<400> 1337
000
<210> 1338

<400> 1338
000
<210> 1339
<400> 1339
000
<210> 1340
<400> 1340
000
<210> 1341
<400> 1341
000
<210> 1342
<400> 1342
000
<210> 1343
<400> 1343
000
<210> 1344
<400> 1344
000
<210> 1345
<400> 1345
000
<210> 1346
<400> 1346
000
<210> 1347
<400> 1347
000
<210> 1348
<400> 1348
000
<210> 1349
<400> 1349
000
<210> 1350
<400> 1350
000
<210> 1351

<400> 1351
000
<210> 1352
<400> 1352
000
<210> 1353
<400> 1353
000
<210> 1354
<400> 1354
000
<210> 1355
<400> 1355
000
<210> 1356
<400> 1356
000
<210> 1357
<400> 1357
000
<210> 1358
<400> 1358
000
<210> 1359
<400> 1359
000
<210> 1360
<400> 1360
000
<210> 1361
<400> 1361
000
<210> 1362
<400> 1362
000
<210> 1363
<400> 1363
000
<210> 1364

<400> 1364
000
<210> 1365
<400> 1365
000
<210> 1366
<400> 1366
000
<210> 1367
<400> 1367
000
<210> 1368
<400> 1368
000
<210> 1369
<400> 1369
000
<210> 1370
<400> 1370
000
<210> 1371
<400> 1371
000
<210> 1372
<400> 1372
000
<210> 1373
<400> 1373
000
<210> 1374
<400> 1374
000
<210> 1375
<400> 1375
000
<210> 1376
<400> 1376
000
<210> 1377

<400> 1377
000
<210> 1378
<400> 1378
000
<210> 1379
<400> 1379
000
<210> 1380
<400> 1380
000
<210> 1381
<400> 1381
000
<210> 1382
<400> 1382
000
<210> 1383
<400> 1383
000
<210> 1384
<400> 1384
000
<210> 1385
<400> 1385
000
<210> 1386
<400> 1386
000
<210> 1387
<400> 1387
000
<210> 1388
<400> 1388
000
<210> 1389
<400> 1389
000
<210> 1390

<400> 1390
000
<210> 1391
<400> 1391
000
<210> 1392
<400> 1392
000
<210> 1393
<400> 1393
000
<210> 1394
<400> 1394
000
<210> 1395
<400> 1395
000
<210> 1396
<400> 1396
000
<210> 1397
<400> 1397
000
<210> 1398
<400> 1398
000
<210> 1399
<400> 1399
000
<210> 1400
<400> 1400
000
<210> 1401
<400> 1401
000
<210> 1402
<400> 1402
000
<210> 1403

<400> 1403
000
<210> 1404
<400> 1404
000
<210> 1405
<400> 1405
000
<210> 1406
<400> 1406
000
<210> 1407
<400> 1407
000
<210> 1408
<400> 1408
000
<210> 1409
<400> 1409
000
<210> 1410
<400> 1410
000
<210> 1411
<400> 1411
000
<210> 1412
<400> 1412
000
<210> 1413
<400> 1413
000
<210> 1414
<400> 1414
000
<210> 1415
<400> 1415
000
<210> 1416

<400> 1416
000
<210> 1417
<400> 1417
000
<210> 1418
<400> 1418
000
<210> 1419
<400> 1419
000
<210> 1420
<400> 1420
000
<210> 1421
<400> 1421
000
<210> 1422
<400> 1422
000
<210> 1423
<400> 1423
000
<210> 1424
<400> 1424
000
<210> 1425
<400> 1425
000
<210> 1426
<400> 1426
000
<210> 1427
<400> 1427
000
<210> 1428
<400> 1428
000
<210> 1429

<400> 1429
000
<210> 1430
<400> 1430
000
<210> 1431
<400> 1431
000
<210> 1432
<400> 1432
000
<210> 1433
<400> 1433
000
<210> 1434
<400> 1434
000
<210> 1435
<400> 1435
000
<210> 1436
<400> 1436
000
<210> 1437
<400> 1437
000
<210> 1438
<400> 1438
000
<210> 1439
<400> 1439
000
<210> 1440
<400> 1440
000
<210> 1441
<400> 1441
000
<210> 1442

<400> 1442
000
<210> 1443
<400> 1443
000
<210> 1444
<400> 1444
000
<210> 1445
<400> 1445
000
<210> 1446
<400> 1446
000
<210> 1447
<400> 1447
000
<210> 1448
<400> 1448
000
<210> 1449
<400> 1449
000
<210> 1450
<400> 1450
000
<210> 1451
<400> 1451
000
<210> 1452
<400> 1452
000
<210> 1453
<400> 1453
000
<210> 1454
<400> 1454
000
<210> 1455

<400> 1455
000
<210> 1456
<400> 1456
000
<210> 1457
<400> 1457
000
<210> 1458
<400> 1458
000
<210> 1459
<400> 1459
000
<210> 1460
<400> 1460
000
<210> 1461
<400> 1461
000
<210> 1462
<400> 1462
000
<210> 1463
<400> 1463
000
<210> 1464
<400> 1464
000
<210> 1465
<400> 1465
000
<210> 1466
<400> 1466
000
<210> 1467
<400> 1467
000
<210> 1468

<400> 1468
000
<210> 1469
<400> 1469
000
<210> 1470
<400> 1470
000
<210> 1471
<400> 1471
000
<210> 1472
<400> 1472
000
<210> 1473
<400> 1473
000
<210> 1474
<400> 1474
000
<210> 1475
<400> 1475
000
<210> 1476
<400> 1476
000
<210> 1477
<400> 1477
000
<210> 1478
<400> 1478
000
<210> 1479
<400> 1479
000
<210> 1480
<400> 1480
000
<210> 1481

<400> 1481
000
<210> 1482
<400> 1482
000
<210> 1483
<400> 1483
000
<210> 1484
<400> 1484
000
<210> 1485
<400> 1485
000
<210> 1486
<400> 1486
000
<210> 1487
<400> 1487
000
<210> 1488
<400> 1488
000
<210> 1489
<400> 1489
000
<210> 1490
<400> 1490
000
<210> 1491
<400> 1491
000
<210> 1492
<400> 1492
000
<210> 1493
<400> 1493
000
<210> 1494

<400> 1494
000
<210> 1495
<400> 1495
000
<210> 1496
<400> 1496
000
<210> 1497
<400> 1497
000
<210> 1498
<400> 1498
000
<210> 1499
<400> 1499
000
<210> 1500
<400> 1500
000
<210> 1501
<400> 1501
000
<210> 1502
<400> 1502
000
<210> 1503
<400> 1503
000
<210> 1504
<400> 1504
000
<210> 1505
<400> 1505
000
<210> 1506
<400> 1506
000
<210> 1507

<400> 1507
000
<210> 1508
<400> 1508
000
<210> 1509
<400> 1509
000
<210> 1510
<400> 1510
000
<210> 1511
<400> 1511
000
<210> 1512
<400> 1512
000
<210> 1513
<400> 1513
000
<210> 1514
<400> 1514
000
<210> 1515
<400> 1515
000
<210> 1516
<400> 1516
000
<210> 1517
<400> 1517
000
<210> 1518
<400> 1518
000
<210> 1519
<400> 1519
000
<210> 1520

<400> 1520
000
<210> 1521
<400> 1521
000
<210> 1522
<400> 1522
000
<210> 1523
<400> 1523
000
<210> 1524
<400> 1524
000
<210> 1525
<400> 1525
000
<210> 1526
<400> 1526
000
<210> 1527
<400> 1527
000
<210> 1528
<400> 1528
000
<210> 1529
<400> 1529
000
<210> 1530
<400> 1530
000
<210> 1531
<400> 1531
000
<210> 1532
<400> 1532
000
<210> 1533

<400> 1533
000
<210> 1534
<400> 1534
000
<210> 1535
<400> 1535
000
<210> 1536
<400> 1536
000
<210> 1537
<400> 1537
000
<210> 1538
<400> 1538
000
<210> 1539
<400> 1539
000
<210> 1540
<400> 1540
000
<210> 1541
<400> 1541
000
<210> 1542
<400> 1542
000
<210> 1543
<400> 1543
000
<210> 1544
<400> 1544
000
<210> 1545
<400> 1545
000
<210> 1546

<400> 1546
000
<210> 1547
<400> 1547
000
<210> 1548
<400> 1548
000
<210> 1549
<400> 1549
000
<210> 1550
<400> 1550
000
<210> 1551
<400> 1551
000
<210> 1552
<400> 1552
000
<210> 1553
<400> 1553
000
<210> 1554
<400> 1554
000
<210> 1555
<400> 1555
000
<210> 1556
<400> 1556
000
<210> 1557
<400> 1557
000
<210> 1558
<400> 1558
000
<210> 1559

<400> 1559
000
<210> 1560
<400> 1560
000
<210> 1561
<400> 1561
000
<210> 1562
<400> 1562
000
<210> 1563
<400> 1563
000
<210> 1564
<400> 1564
000
<210> 1565
<400> 1565
000
<210> 1566
<400> 1566
000
<210> 1567
<400> 1567
000
<210> 1568
<400> 1568
000
<210> 1569
<400> 1569
000
<210> 1570
<400> 1570
000
<210> 1571
<400> 1571
000
<210> 1572

<400> 1572
000
<210> 1573
<400> 1573
000
<210> 1574
<400> 1574
000
<210> 1575
<400> 1575
000
<210> 1576
<400> 1576
000
<210> 1577
<400> 1577
000
<210> 1578
<400> 1578
000
<210> 1579
<400> 1579
000
<210> 1580
<400> 1580
000
<210> 1581
<400> 1581
000
<210> 1582
<400> 1582
000
<210> 1583
<400> 1583
000
<210> 1584
<400> 1584
000
<210> 1585

<400> 1585
000
<210> 1586
<400> 1586
000
<210> 1587
<400> 1587
000
<210> 1588
<400> 1588
000
<210> 1589
<400> 1589
000
<210> 1590
<400> 1590
000
<210> 1591
<400> 1591
000
<210> 1592
<400> 1592
000
<210> 1593
<400> 1593
000
<210> 1594
<400> 1594
000
<210> 1595
<400> 1595
000
<210> 1596
<400> 1596
000
<210> 1597
<400> 1597
000
<210> 1598

<400> 1598
000
<210> 1599
<400> 1599
000
<210> 1600
<400> 1600
000
<210> 1601
<400> 1601
000
<210> 1602
<400> 1602
000
<210> 1603
<400> 1603
000
<210> 1604
<400> 1604
000
<210> 1605
<400> 1605
000
<210> 1606
<400> 1606
000
<210> 1607
<400> 1607
000
<210> 1608
<400> 1608
000
<210> 1609
<400> 1609
000
<210> 1610
<400> 1610
000
<210> 1611

<400> 1611
000
<210> 1612
<400> 1612
000
<210> 1613
<400> 1613
000
<210> 1614
<400> 1614
000
<210> 1615
<400> 1615
000
<210> 1616
<400> 1616
000
<210> 1617
<400> 1617
000
<210> 1618
<400> 1618
000
<210> 1619
<400> 1619
000
<210> 1620
<400> 1620
000
<210> 1621
<400> 1621
000
<210> 1622
<400> 1622
000
<210> 1623
<400> 1623
000
<210> 1624

<400> 1624
000
<210> 1625
<400> 1625
000
<210> 1626
<400> 1626
000
<210> 1627
<400> 1627
000
<210> 1628
<400> 1628
000
<210> 1629
<400> 1629
000
<210> 1630
<400> 1630
000
<210> 1631
<400> 1631
000
<210> 1632
<400> 1632
000
<210> 1633
<400> 1633
000
<210> 1634
<400> 1634
000
<210> 1635
<400> 1635
000
<210> 1636
<400> 1636
000
<210> 1637

<400> 1637
000
<210> 1638
<400> 1638
000
<210> 1639
<400> 1639
000
<210> 1640
<400> 1640
000
<210> 1641
<400> 1641
000
<210> 1642
<400> 1642
000
<210> 1643
<400> 1643
000
<210> 1644
<400> 1644
000
<210> 1645
<400> 1645
000
<210> 1646
<400> 1646
000
<210> 1647
<400> 1647
000
<210> 1648
<400> 1648
000
<210> 1649
<400> 1649
000
<210> 1650

<400> 1650
000
<210> 1651
<400> 1651
000
<210> 1652
<400> 1652
000
<210> 1653
<400> 1653
000
<210> 1654
<400> 1654
000
<210> 1655
<400> 1655
000
<210> 1656
<400> 1656
000
<210> 1657
<400> 1657
000
<210> 1658
<400> 1658
000
<210> 1659
<400> 1659
000
<210> 1660
<400> 1660
000
<210> 1661
<400> 1661
000
<210> 1662
<400> 1662
000
<210> 1663

<400> 1663
000
<210> 1664
<400> 1664
000
<210> 1665
<400> 1665
000
<210> 1666
<400> 1666
000
<210> 1667
<400> 1667
000
<210> 1668
<400> 1668
000
<210> 1669
<400> 1669
000
<210> 1670
<400> 1670
000
<210> 1671
<400> 1671
000
<210> 1672
<400> 1672
000
<210> 1673
<400> 1673
000
<210> 1674
<400> 1674
000
<210> 1675
<400> 1675
000
<210> 1676

<400> 1676
000
<210> 1677
<400> 1677
000
<210> 1678
<400> 1678
000
<210> 1679
<400> 1679
000
<210> 1680
<400> 1680
000
<210> 1681
<400> 1681
000
<210> 1682
<400> 1682
000
<210> 1683
<400> 1683
000
<210> 1684
<400> 1684
000
<210> 1685
<400> 1685
000
<210> 1686
<400> 1686
000
<210> 1687
<400> 1687
000
<210> 1688
<400> 1688
000
<210> 1689

<400> 1689
000
<210> 1690
<400> 1690
000
<210> 1691
<400> 1691
000
<210> 1692
<400> 1692
000
<210> 1693
<400> 1693
000
<210> 1694
<400> 1694
000
<210> 1695
<400> 1695
000
<210> 1696
<400> 1696
000
<210> 1697
<400> 1697
000
<210> 1698
<400> 1698
000
<210> 1699
<400> 1699
000
<210> 1700
<400> 1700
000
<210> 1701
<400> 1701
000
<210> 1702

<400> 1702
000
<210> 1703
<400> 1703
000
<210> 1704
<400> 1704
000
<210> 1705
<400> 1705
000
<210> 1706
<400> 1706
000
<210> 1707
<400> 1707
000
<210> 1708
<400> 1708
000
<210> 1709
<400> 1709
000
<210> 1710
<400> 1710
000
<210> 1711
<400> 1711
000
<210> 1712
<400> 1712
000
<210> 1713
<400> 1713
000
<210> 1714
<400> 1714
000
<210> 1715

<400> 1715
000
<210> 1716
<400> 1716
000
<210> 1717
<400> 1717
000
<210> 1718
<400> 1718
000
<210> 1719
<400> 1719
000
<210> 1720
<400> 1720
000
<210> 1721
<400> 1721
000
<210> 1722
<400> 1722
000
<210> 1723
<400> 1723
000
<210> 1724
<400> 1724
000
<210> 1725
<400> 1725
000
<210> 1726
<400> 1726
000
<210> 1727
<400> 1727
000
<210> 1728

<400> 1728
000
<210> 1729
<400> 1729
000
<210> 1730
<400> 1730
000
<210> 1731
<400> 1731
000
<210> 1732
<400> 1732
000
<210> 1733
<400> 1733
000
<210> 1734
<400> 1734
000
<210> 1735
<400> 1735
000
<210> 1736
<400> 1736
000
<210> 1737
<400> 1737
000
<210> 1738
<400> 1738
000
<210> 1739
<400> 1739
000
<210> 1740
<400> 1740
000
<210> 1741

<400> 1741
000
<210> 1742
<400> 1742
000
<210> 1743
<400> 1743
000
<210> 1744
<400> 1744
000
<210> 1745
<400> 1745
000
<210> 1746
<400> 1746
000
<210> 1747
<400> 1747
000
<210> 1748
<400> 1748
000
<210> 1749
<400> 1749
000
<210> 1750
<400> 1750
000
<210> 1751
<400> 1751
000
<210> 1752
<400> 1752
000
<210> 1753
<400> 1753
000
<210> 1754

<400> 1754
000
<210> 1755
<400> 1755
000
<210> 1756
<400> 1756
000
<210> 1757
<400> 1757
000
<210> 1758
<400> 1758
000
<210> 1759
<400> 1759
000
<210> 1760
<400> 1760
000
<210> 1761
<400> 1761
000
<210> 1762
<400> 1762
000
<210> 1763
<400> 1763
000
<210> 1764
<400> 1764
000
<210> 1765
<400> 1765
000
<210> 1766
<400> 1766
000
<210> 1767

<400> 1767
000
<210> 1768
<400> 1768
000
<210> 1769
<400> 1769
000
<210> 1770
<400> 1770
000
<210> 1771
<400> 1771
000
<210> 1772
<400> 1772
000
<210> 1773
<400> 1773
000
<210> 1774
<400> 1774
000
<210> 1775
<400> 1775
000
<210> 1776
<400> 1776
000
<210> 1777
<400> 1777
000
<210> 1778
<400> 1778
000
<210> 1779
<400> 1779
000
<210> 1780

<400> 1780
000
<210> 1781
<400> 1781
000
<210> 1782
<400> 1782
000
<210> 1783
<400> 1783
000
<210> 1784
<400> 1784
000
<210> 1785
<400> 1785
000
<210> 1786
<400> 1786
000
<210> 1787
<400> 1787
000
<210> 1788
<400> 1788
000
<210> 1789
<400> 1789
000
<210> 1790
<400> 1790
000
<210> 1791
<400> 1791
000
<210> 1792
<400> 1792
000
<210> 1793

<400> 1793
000
<210> 1794
<400> 1794
000
<210> 1795
<400> 1795
000
<210> 1796
<400> 1796
000
<210> 1797
<400> 1797
000
<210> 1798
<400> 1798
000
<210> 1799
<400> 1799
000
<210> 1800
<400> 1800
000
<210> 1801
<400> 1801
000
<210> 1802
<400> 1802
000
<210> 1803
<400> 1803
000
<210> 1804
<400> 1804
000
<210> 1805
<400> 1805
000
<210> 1806

<400> 1806
000
<210> 1807
<400> 1807
000
<210> 1808
<400> 1808
000
<210> 1809
<400> 1809
000
<210> 1810
<400> 1810
000
<210> 1811
<400> 1811
000
<210> 1812
<400> 1812
000
<210> 1813
<400> 1813
000
<210> 1814
<400> 1814
000
<210> 1815
<400> 1815
000
<210> 1816
<400> 1816
000
<210> 1817
<400> 1817
000
<210> 1818
<400> 1818
000
<210> 1819

<400> 1819
000
<210> 1820
<400> 1820
000
<210> 1821
<400> 1821
000
<210> 1822
<400> 1822
000
<210> 1823
<400> 1823
000
<210> 1824
<400> 1824
000
<210> 1825
<400> 1825
000
<210> 1826
<400> 1826
000
<210> 1827
<400> 1827
000
<210> 1828
<400> 1828
000
<210> 1829
<400> 1829
000
<210> 1830
<400> 1830
000
<210> 1831
<400> 1831
000
<210> 1832

<400> 1832
000
<210> 1833
<400> 1833
000
<210> 1834
<400> 1834
000
<210> 1835
<400> 1835
000
<210> 1836
<400> 1836
000
<210> 1837
<400> 1837
000
<210> 1838
<400> 1838
000
<210> 1839
<400> 1839
000
<210> 1840
<400> 1840
000
<210> 1841
<400> 1841
000
<210> 1842
<400> 1842
000
<210> 1843
<400> 1843
000
<210> 1844
<400> 1844
000
<210> 1845

<400> 1845
000
<210> 1846
<400> 1846
000
<210> 1847
<400> 1847
000
<210> 1848
<400> 1848
000
<210> 1849
<400> 1849
000
<210> 1850
<400> 1850
000
<210> 1851
<400> 1851
000
<210> 1852
<400> 1852
000
<210> 1853
<400> 1853
000
<210> 1854
<400> 1854
000
<210> 1855
<400> 1855
000
<210> 1856
<400> 1856
000
<210> 1857
<400> 1857
000
<210> 1858

<400> 1858
000
<210> 1859
<400> 1859
000
<210> 1860
<400> 1860
000
<210> 1861
<400> 1861
000
<210> 1862
<400> 1862
000
<210> 1863
<400> 1863
000
<210> 1864
<400> 1864
000
<210> 1865
<400> 1865
000
<210> 1866
<400> 1866
000
<210> 1867
<400> 1867
000
<210> 1868
<400> 1868
000
<210> 1869
<400> 1869
000
<210> 1870
<400> 1870
000
<210> 1871

<400> 1871
000
<210> 1872
<400> 1872
000
<210> 1873
<400> 1873
000
<210> 1874
<400> 1874
000
<210> 1875
<400> 1875
000
<210> 1876
<400> 1876
000
<210> 1877
<400> 1877
000
<210> 1878
<400> 1878
000
<210> 1879
<400> 1879
000
<210> 1880
<400> 1880
000
<210> 1881
<400> 1881
000
<210> 1882
<400> 1882
000
<210> 1883
<400> 1883
000
<210> 1884

<400> 1884
000
<210> 1885
<400> 1885
000
<210> 1886
<400> 1886
000
<210> 1887
<400> 1887
000
<210> 1888
<400> 1888
000
<210> 1889
<400> 1889
000
<210> 1890
<400> 1890
000
<210> 1891
<400> 1891
000
<210> 1892
<400> 1892
000
<210> 1893
<400> 1893
000
<210> 1894
<400> 1894
000
<210> 1895
<400> 1895
000
<210> 1896
<400> 1896
000
<210> 1897

<400> 1897
000
<210> 1898
<400> 1898
000
<210> 1899
<400> 1899
000
<210> 1900
<400> 1900
000
<210> 1901
<400> 1901
000
<210> 1902
<400> 1902
000
<210> 1903
<400> 1903
000
<210> 1904
<400> 1904
000
<210> 1905
<400> 1905
000
<210> 1906
<400> 1906
000
<210> 1907
<400> 1907
000
<210> 1908
<400> 1908
000
<210> 1909
<400> 1909
000
<210> 1910

<400> 1910
000
<210> 1911
<400> 1911
000
<210> 1912
<400> 1912
000
<210> 1913
<400> 1913
000
<210> 1914
<400> 1914
000
<210> 1915
<400> 1915
000
<210> 1916
<400> 1916
000
<210> 1917
<400> 1917
000
<210> 1918
<400> 1918
000
<210> 1919
<400> 1919
000
<210> 1920
<400> 1920
000
<210> 1921
<400> 1921
000
<210> 1922
<400> 1922
000
<210> 1923

<400> 1923
000
<210> 1924
<400> 1924
000
<210> 1925
<400> 1925
000
<210> 1926
<400> 1926
000
<210> 1927
<400> 1927
000
<210> 1928
<400> 1928
000
<210> 1929
<400> 1929
000
<210> 1930
<400> 1930
000
<210> 1931
<400> 1931
000
<210> 1932
<400> 1932
000
<210> 1933
<400> 1933
000
<210> 1934
<400> 1934
000
<210> 1935
<400> 1935
000
<210> 1936

<400> 1936
000
<210> 1937
<400> 1937
000
<210> 1938
<400> 1938
000
<210> 1939
<400> 1939
000
<210> 1940
<400> 1940
000
<210> 1941
<400> 1941
000
<210> 1942
<400> 1942
000
<210> 1943
<400> 1943
000
<210> 1944
<400> 1944
000
<210> 1945
<400> 1945
000
<210> 1946
<400> 1946
000
<210> 1947
<400> 1947
000
<210> 1948
<400> 1948
000
<210> 1949

<400> 1949
000
<210> 1950
<400> 1950
000
<210> 1951
<400> 1951
000
<210> 1952
<400> 1952
000
<210> 1953
<400> 1953
000
<210> 1954
<400> 1954
000
<210> 1955
<400> 1955
000
<210> 1956
<400> 1956
000
<210> 1957
<400> 1957
000
<210> 1958
<400> 1958
000
<210> 1959
<400> 1959
000
<210> 1960
<400> 1960
000
<210> 1961
<400> 1961
000
<210> 1962

<400> 1962
000
<210> 1963
<400> 1963
000
<210> 1964
<400> 1964
000
<210> 1965
<400> 1965
000
<210> 1966
<400> 1966
000
<210> 1967
<400> 1967
000
<210> 1968
<400> 1968
000
<210> 1969
<400> 1969
000
<210> 1970
<400> 1970
000
<210> 1971
<400> 1971
000
<210> 1972
<400> 1972
000
<210> 1973
<400> 1973
000
<210> 1974
<400> 1974
000
<210> 1975

<400> 1975
000
<210> 1976
<400> 1976
000
<210> 1977
<400> 1977
000
<210> 1978
<400> 1978
000
<210> 1979
<400> 1979
000
<210> 1980
<400> 1980
000
<210> 1981
<400> 1981
000
<210> 1982
<400> 1982
000
<210> 1983
<400> 1983
000
<210> 1984
<400> 1984
000
<210> 1985
<400> 1985
000
<210> 1986
<400> 1986
000
<210> 1987
<400> 1987
000
<210> 1988

<400> 1988
000
<210> 1989
<400> 1989
000
<210> 1990
<400> 1990
000
<210> 1991
<400> 1991
000
<210> 1992
<400> 1992
000
<210> 1993
<400> 1993
000
<210> 1994
<400> 1994
000
<210> 1995
<400> 1995
000
<210> 1996
<400> 1996
000
<210> 1997
<400> 1997
000
<210> 1998
<400> 1998
000
<210> 1999
<400> 1999
000
<210> 2000
<400> 2000
000
<210> 2001

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:33 - VH CDR1
<400> 2001
Gly Thr Phe Gly Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 2002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:33 - VH CDR2
<400> 2002
Gly Ile Ile Pro Ile Pro Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 2003
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:33 - VH CDR3
<400> 2003
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15
<210> 2004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:33 - VL CDR1
<400> 2004
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 2005
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL CDR2

<400> 2005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 2006

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL CDR3

<400> 2006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr

1 5

<210> 2007

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VH FR1

<400> 2007

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 2008

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VH FR2

<400> 2008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 2009

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VH FR3

<400> 2009

Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
1				5					10					15	
Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
			20					25					30		

<210> 2010

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VH FR4

<400> 2010

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

<210> 2011

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VH DNA

<400> 2011

```

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcgga aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tcccaggtat cgcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300
ggacggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc 360
gtctcctca 369

```

<210> 2012

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VH蛋白

<400> 2012

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

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

<210> 2013

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL FR1

<400> 2013

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 20

<210> 2014

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL FR2

<400> 2014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 2015

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL FR3

<400> 2015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 2016

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL FR4

<400> 2016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 2017

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL DNA

<400> 2017

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaaa 318

<210> 2018

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:33 - VL蛋白

<400> 2018

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

<210> 2019

<400> 2019

000

<210> 2020

<400> 2020

000

<210> 2021

<400> 2021

000

<210> 2022

<400> 2022

000

<210> 2023

<400> 2023

000

<210> 2024

<400> 2024

000

<210> 2025

<400> 2025

000

<210> 2026

<400> 2026

000

<210> 2027

<400> 2027

000

<210> 2028

<400> 2028

000
<210> 2029
<400> 2029
000
<210> 2030
<400> 2030
000
<210> 2031
<400> 2031
000
<210> 2032
<400> 2032
000
<210> 2033
<400> 2033
000
<210> 2034
<400> 2034
000
<210> 2035
<400> 2035
000
<210> 2036
<400> 2036
000
<210> 2037
<400> 2037
000
<210> 2038
<400> 2038
000
<210> 2039
<400> 2039
000
<210> 2040
<400> 2040
000
<210> 2041
<400> 2041

000
<210> 2042
<400> 2042
000
<210> 2043
<400> 2043
000
<210> 2044
<400> 2044
000
<210> 2045
<400> 2045
000
<210> 2046
<400> 2046
000
<210> 2047
<400> 2047
000
<210> 2048
<400> 2048
000
<210> 2049
<400> 2049
000
<210> 2050
<400> 2050
000
<210> 2051
<400> 2051
000
<210> 2052
<400> 2052
000
<210> 2053
<400> 2053
000
<210> 2054
<400> 2054

000
<210> 2055
<400> 2055
000
<210> 2056
<400> 2056
000
<210> 2057
<400> 2057
000
<210> 2058
<400> 2058
000
<210> 2059
<400> 2059
000
<210> 2060
<400> 2060
000
<210> 2061
<400> 2061
000
<210> 2062
<400> 2062
000
<210> 2063
<400> 2063
000
<210> 2064
<400> 2064
000
<210> 2065
<400> 2065
000
<210> 2066
<400> 2066
000
<210> 2067
<400> 2067

000
<210> 2068
<400> 2068
000
<210> 2069
<400> 2069
000
<210> 2070
<400> 2070
000
<210> 2071
<400> 2071
000
<210> 2072
<400> 2072
000
<210> 2073
<400> 2073
000
<210> 2074
<400> 2074
000
<210> 2075
<400> 2075
000
<210> 2076
<400> 2076
000
<210> 2077
<400> 2077
000
<210> 2078
<400> 2078
000
<210> 2079
<400> 2079
000
<210> 2080
<400> 2080

000
<210> 2081
<400> 2081
000
<210> 2082
<400> 2082
000
<210> 2083
<400> 2083
000
<210> 2084
<400> 2084
000
<210> 2085
<400> 2085
000
<210> 2086
<400> 2086
000
<210> 2087
<400> 2087
000
<210> 2088
<400> 2088
000
<210> 2089
<400> 2089
000
<210> 2090
<400> 2090
000
<210> 2091
<400> 2091
000
<210> 2092
<400> 2092
000
<210> 2093
<400> 2093

000
<210> 2094
<400> 2094
000
<210> 2095
<400> 2095
000
<210> 2096
<400> 2096
000
<210> 2097
<400> 2097
000
<210> 2098
<400> 2098
000
<210> 2099
<400> 2099
000
<210> 2100
<400> 2100
000
<210> 2101
<400> 2101
000
<210> 2102
<400> 2102
000
<210> 2103
<400> 2103
000
<210> 2104
<400> 2104
000
<210> 2105
<400> 2105
000
<210> 2106
<400> 2106

000
<210> 2107
<400> 2107
000
<210> 2108
<400> 2108
000
<210> 2109
<400> 2109
000
<210> 2110
<400> 2110
000
<210> 2111
<400> 2111
000
<210> 2112
<400> 2112
000
<210> 2113
<400> 2113
000
<210> 2114
<400> 2114
000
<210> 2115
<400> 2115
000
<210> 2116
<400> 2116
000
<210> 2117
<400> 2117
000
<210> 2118
<400> 2118
000
<210> 2119
<400> 2119

000
<210> 2120
<400> 2120
000
<210> 2121
<400> 2121
000
<210> 2122
<400> 2122
000
<210> 2123
<400> 2123
000
<210> 2124
<400> 2124
000
<210> 2125
<400> 2125
000
<210> 2126
<400> 2126
000
<210> 2127
<400> 2127
000
<210> 2128
<400> 2128
000
<210> 2129
<400> 2129
000
<210> 2130
<400> 2130
000
<210> 2131
<400> 2131
000
<210> 2132
<400> 2132

000
<210> 2133
<400> 2133
000
<210> 2134
<400> 2134
000
<210> 2135
<400> 2135
000
<210> 2136
<400> 2136
000
<210> 2137
<400> 2137
000
<210> 2138
<400> 2138
000
<210> 2139
<400> 2139
000
<210> 2140
<400> 2140
000
<210> 2141
<400> 2141
000
<210> 2142
<400> 2142
000
<210> 2143
<400> 2143
000
<210> 2144
<400> 2144
000
<210> 2145
<400> 2145

000
<210> 2146
<400> 2146
000
<210> 2147
<400> 2147
000
<210> 2148
<400> 2148
000
<210> 2149
<400> 2149
000
<210> 2150
<400> 2150
000
<210> 2151
<400> 2151
000
<210> 2152
<400> 2152
000
<210> 2153
<400> 2153
000
<210> 2154
<400> 2154
000
<210> 2155
<400> 2155
000
<210> 2156
<400> 2156
000
<210> 2157
<400> 2157
000
<210> 2158
<400> 2158

000
<210> 2159
<400> 2159
000
<210> 2160
<400> 2160
000
<210> 2161
<400> 2161
000
<210> 2162
<400> 2162
000
<210> 2163
<400> 2163
000
<210> 2164
<400> 2164
000
<210> 2165
<400> 2165
000
<210> 2166
<400> 2166
000
<210> 2167
<400> 2167
000
<210> 2168
<400> 2168
000
<210> 2169
<400> 2169
000
<210> 2170
<400> 2170
000
<210> 2171
<400> 2171

000
<210> 2172
<400> 2172
000
<210> 2173
<400> 2173
000
<210> 2174
<400> 2174
000
<210> 2175
<400> 2175
000
<210> 2176
<400> 2176
000
<210> 2177
<400> 2177
000
<210> 2178
<400> 2178
000
<210> 2179
<400> 2179
000
<210> 2180
<400> 2180
000
<210> 2181
<400> 2181
000
<210> 2182
<400> 2182
000
<210> 2183
<400> 2183
000
<210> 2184
<400> 2184

000
<210> 2185
<400> 2185
000
<210> 2186
<400> 2186
000
<210> 2187
<400> 2187
000
<210> 2188
<400> 2188
000
<210> 2189
<400> 2189
000
<210> 2190
<400> 2190
000
<210> 2191
<400> 2191
000
<210> 2192
<400> 2192
000
<210> 2193
<400> 2193
000
<210> 2194
<400> 2194
000
<210> 2195
<400> 2195
000
<210> 2196
<400> 2196
000
<210> 2197
<400> 2197

000
<210> 2198
<400> 2198
000
<210> 2199
<400> 2199
000
<210> 2200
<400> 2200
000
<210> 2201
<400> 2201
000
<210> 2202
<400> 2202
000
<210> 2203
<400> 2203
000
<210> 2204
<400> 2204
000
<210> 2205
<400> 2205
000
<210> 2206
<400> 2206
000
<210> 2207
<400> 2207
000
<210> 2208
<400> 2208
000
<210> 2209
<400> 2209
000
<210> 2210
<400> 2210

000
<210> 2211
<400> 2211
000
<210> 2212
<400> 2212
000
<210> 2213
<400> 2213
000
<210> 2214
<400> 2214
000
<210> 2215
<400> 2215
000
<210> 2216
<400> 2216
000
<210> 2217
<400> 2217
000
<210> 2218
<400> 2218
000
<210> 2219
<400> 2219
000
<210> 2220
<400> 2220
000
<210> 2221
<400> 2221
000
<210> 2222
<400> 2222
000
<210> 2223
<400> 2223

000
<210> 2224
<400> 2224
000
<210> 2225
<400> 2225
000
<210> 2226
<400> 2226
000
<210> 2227
<400> 2227
000
<210> 2228
<400> 2228
000
<210> 2229
<400> 2229
000
<210> 2230
<400> 2230
000
<210> 2231
<400> 2231
000
<210> 2232
<400> 2232
000
<210> 2233
<400> 2233
000
<210> 2234
<400> 2234
000
<210> 2235
<400> 2235
000
<210> 2236
<400> 2236

000
<210> 2237
<400> 2237
000
<210> 2238
<400> 2238
000
<210> 2239
<400> 2239
000
<210> 2240
<400> 2240
000
<210> 2241
<400> 2241
000
<210> 2242
<400> 2242
000
<210> 2243
<400> 2243
000
<210> 2244
<400> 2244
000
<210> 2245
<400> 2245
000
<210> 2246
<400> 2246
000
<210> 2247
<400> 2247
000
<210> 2248
<400> 2248
000
<210> 2249
<400> 2249

000
<210> 2250
<400> 2250
000
<210> 2251
<400> 2251
000
<210> 2252
<400> 2252
000
<210> 2253
<400> 2253
000
<210> 2254
<400> 2254
000
<210> 2255
<400> 2255
000
<210> 2256
<400> 2256
000
<210> 2257
<400> 2257
000
<210> 2258
<400> 2258
000
<210> 2259
<400> 2259
000
<210> 2260
<400> 2260
000
<210> 2261
<400> 2261
000
<210> 2262
<400> 2262

000
<210> 2263
<400> 2263
000
<210> 2264
<400> 2264
000
<210> 2265
<400> 2265
000
<210> 2266
<400> 2266
000
<210> 2267
<400> 2267
000
<210> 2268
<400> 2268
000
<210> 2269
<400> 2269
000
<210> 2270
<400> 2270
000
<210> 2271
<400> 2271
000
<210> 2272
<400> 2272
000
<210> 2273
<400> 2273
000
<210> 2274
<400> 2274
000
<210> 2275
<400> 2275

000
<210> 2276
<400> 2276
000
<210> 2277
<400> 2277
000
<210> 2278
<400> 2278
000
<210> 2279
<400> 2279
000
<210> 2280
<400> 2280
000
<210> 2281
<400> 2281
000
<210> 2282
<400> 2282
000
<210> 2283
<400> 2283
000
<210> 2284
<400> 2284
000
<210> 2285
<400> 2285
000
<210> 2286
<400> 2286
000
<210> 2287
<400> 2287
000
<210> 2288
<400> 2288

000
<210> 2289
<400> 2289
000
<210> 2290
<400> 2290
000
<210> 2291
<400> 2291
000
<210> 2292
<400> 2292
000
<210> 2293
<400> 2293
000
<210> 2294
<400> 2294
000
<210> 2295
<400> 2295
000
<210> 2296
<400> 2296
000
<210> 2297
<400> 2297
000
<210> 2298
<400> 2298
000
<210> 2299
<400> 2299
000
<210> 2300
<400> 2300
000
<210> 2301
<400> 2301

000
<210> 2302
<400> 2302
000
<210> 2303
<400> 2303
000
<210> 2304
<400> 2304
000
<210> 2305
<400> 2305
000
<210> 2306
<400> 2306
000
<210> 2307
<400> 2307
000
<210> 2308
<400> 2308
000
<210> 2309
<400> 2309
000
<210> 2310
<400> 2310
000
<210> 2311
<400> 2311
000
<210> 2312
<400> 2312
000
<210> 2313
<400> 2313
000
<210> 2314
<400> 2314

000
<210> 2315
<400> 2315
000
<210> 2316
<400> 2316
000
<210> 2317
<400> 2317
000
<210> 2318
<400> 2318
000
<210> 2319
<400> 2319
000
<210> 2320
<400> 2320
000
<210> 2321
<400> 2321
000
<210> 2322
<400> 2322
000
<210> 2323
<400> 2323
000
<210> 2324
<400> 2324
000
<210> 2325
<400> 2325
000
<210> 2326
<400> 2326
000
<210> 2327
<400> 2327

000
<210> 2328
<400> 2328
000
<210> 2329
<400> 2329
000
<210> 2330
<400> 2330
000
<210> 2331
<400> 2331
000
<210> 2332
<400> 2332
000
<210> 2333
<400> 2333
000
<210> 2334
<400> 2334
000
<210> 2335
<400> 2335
000
<210> 2336
<400> 2336
000
<210> 2337
<400> 2337
000
<210> 2338
<400> 2338
000
<210> 2339
<400> 2339
000
<210> 2340
<400> 2340

000
<210> 2341
<400> 2341
000
<210> 2342
<400> 2342
000
<210> 2343
<400> 2343
000
<210> 2344
<400> 2344
000
<210> 2345
<400> 2345
000
<210> 2346
<400> 2346
000
<210> 2347
<400> 2347
000
<210> 2348
<400> 2348
000
<210> 2349
<400> 2349
000
<210> 2350
<400> 2350
000
<210> 2351
<400> 2351
000
<210> 2352
<400> 2352
000
<210> 2353
<400> 2353

000
<210> 2354
<400> 2354
000
<210> 2355
<400> 2355
000
<210> 2356
<400> 2356
000
<210> 2357
<400> 2357
000
<210> 2358
<400> 2358
000
<210> 2359
<400> 2359
000
<210> 2360
<400> 2360
000
<210> 2361
<400> 2361
000
<210> 2362
<400> 2362
000
<210> 2363
<400> 2363
000
<210> 2364
<400> 2364
000
<210> 2365
<400> 2365
000
<210> 2366
<400> 2366

000
<210> 2367
<400> 2367
000
<210> 2368
<400> 2368
000
<210> 2369
<400> 2369
000
<210> 2370
<400> 2370
000
<210> 2371
<400> 2371
000
<210> 2372
<400> 2372
000
<210> 2373
<400> 2373
000
<210> 2374
<400> 2374
000
<210> 2375
<400> 2375
000
<210> 2376
<400> 2376
000
<210> 2377
<400> 2377
000
<210> 2378
<400> 2378
000
<210> 2379
<400> 2379

000
<210> 2380
<400> 2380
000
<210> 2381
<400> 2381
000
<210> 2382
<400> 2382
000
<210> 2383
<400> 2383
000
<210> 2384
<400> 2384
000
<210> 2385
<400> 2385
000
<210> 2386
<400> 2386
000
<210> 2387
<400> 2387
000
<210> 2388
<400> 2388
000
<210> 2389
<400> 2389
000
<210> 2390
<400> 2390
000
<210> 2391
<400> 2391
000
<210> 2392
<400> 2392

000
<210> 2393
<400> 2393
000
<210> 2394
<400> 2394
000
<210> 2395
<400> 2395
000
<210> 2396
<400> 2396
000
<210> 2397
<400> 2397
000
<210> 2398
<400> 2398
000
<210> 2399
<400> 2399
000
<210> 2400
<400> 2400
000
<210> 2401
<400> 2401
000
<210> 2402
<400> 2402
000
<210> 2403
<400> 2403
000
<210> 2404
<400> 2404
000
<210> 2405
<400> 2405

000
<210> 2406
<400> 2406
000
<210> 2407
<400> 2407
000
<210> 2408
<400> 2408
000
<210> 2409
<400> 2409
000
<210> 2410
<400> 2410
000
<210> 2411
<400> 2411
000
<210> 2412
<400> 2412
000
<210> 2413
<400> 2413
000
<210> 2414
<400> 2414
000
<210> 2415
<400> 2415
000
<210> 2416
<400> 2416
000
<210> 2417
<400> 2417
000
<210> 2418
<400> 2418

000
<210> 2419
<400> 2419
000
<210> 2420
<400> 2420
000
<210> 2421
<400> 2421
000
<210> 2422
<400> 2422
000
<210> 2423
<400> 2423
000
<210> 2424
<400> 2424
000
<210> 2425
<400> 2425
000
<210> 2426
<400> 2426
000
<210> 2427
<400> 2427
000
<210> 2428
<400> 2428
000
<210> 2429
<400> 2429
000
<210> 2430
<400> 2430
000
<210> 2431
<400> 2431

000
<210> 2432
<400> 2432
000
<210> 2433
<400> 2433
000
<210> 2434
<400> 2434
000
<210> 2435
<400> 2435
000
<210> 2436
<400> 2436
000
<210> 2437
<400> 2437
000
<210> 2438
<400> 2438
000
<210> 2439
<400> 2439
000
<210> 2440
<400> 2440
000
<210> 2441
<400> 2441
000
<210> 2442
<400> 2442
000
<210> 2443
<400> 2443
000
<210> 2444
<400> 2444

000
<210> 2445
<400> 2445
000
<210> 2446
<400> 2446
000
<210> 2447
<400> 2447
000
<210> 2448
<400> 2448
000
<210> 2449
<400> 2449
000
<210> 2450
<400> 2450
000
<210> 2451
<400> 2451
000
<210> 2452
<400> 2452
000
<210> 2453
<400> 2453
000
<210> 2454
<400> 2454
000
<210> 2455
<400> 2455
000
<210> 2456
<400> 2456
000
<210> 2457
<400> 2457

000
<210> 2458
<400> 2458
000
<210> 2459
<400> 2459
000
<210> 2460
<400> 2460
000
<210> 2461
<400> 2461
000
<210> 2462
<400> 2462
000
<210> 2463
<400> 2463
000
<210> 2464
<400> 2464
000
<210> 2465
<400> 2465
000
<210> 2466
<400> 2466
000
<210> 2467
<400> 2467
000
<210> 2468
<400> 2468
000
<210> 2469
<400> 2469
000
<210> 2470
<400> 2470

000
<210> 2471
<400> 2471
000
<210> 2472
<400> 2472
000
<210> 2473
<400> 2473
000
<210> 2474
<400> 2474
000
<210> 2475
<400> 2475
000
<210> 2476
<400> 2476
000
<210> 2477
<400> 2477
000
<210> 2478
<400> 2478
000
<210> 2479
<400> 2479
000
<210> 2480
<400> 2480
000
<210> 2481
<400> 2481
000
<210> 2482
<400> 2482
000
<210> 2483
<400> 2483

000
<210> 2484
<400> 2484
000
<210> 2485
<400> 2485
000
<210> 2486
<400> 2486
000
<210> 2487
<400> 2487
000
<210> 2488
<400> 2488
000
<210> 2489
<400> 2489
000
<210> 2490
<400> 2490
000
<210> 2491
<400> 2491
000
<210> 2492
<400> 2492
000
<210> 2493
<400> 2493
000
<210> 2494
<400> 2494
000
<210> 2495
<400> 2495
000
<210> 2496
<400> 2496

000
<210> 2497
<400> 2497
000
<210> 2498
<400> 2498
000
<210> 2499
<400> 2499
000
<210> 2500
<400> 2500
000
<210> 2501
<400> 2501
000
<210> 2502
<400> 2502
000
<210> 2503
<400> 2503
000
<210> 2504
<400> 2504
000
<210> 2505
<400> 2505
000
<210> 2506
<400> 2506
000
<210> 2507
<400> 2507
000
<210> 2508
<400> 2508
000
<210> 2509
<400> 2509

000
<210> 2510
<400> 2510
000
<210> 2511
<400> 2511
000
<210> 2512
<400> 2512
000
<210> 2513
<400> 2513
000
<210> 2514
<400> 2514
000
<210> 2515
<400> 2515
000
<210> 2516
<400> 2516
000
<210> 2517
<400> 2517
000
<210> 2518
<400> 2518
000
<210> 2519
<400> 2519
000
<210> 2520
<400> 2520
000
<210> 2521
<400> 2521
000
<210> 2522
<400> 2522

000
<210> 2523
<400> 2523
000
<210> 2524
<400> 2524
000
<210> 2525
<400> 2525
000
<210> 2526
<400> 2526
000
<210> 2527
<400> 2527
000
<210> 2528
<400> 2528
000
<210> 2529
<400> 2529
000
<210> 2530
<400> 2530
000
<210> 2531
<400> 2531
000
<210> 2532
<400> 2532
000
<210> 2533
<400> 2533
000
<210> 2534
<400> 2534
000
<210> 2535
<400> 2535

000
<210> 2536
<400> 2536
000
<210> 2537
<400> 2537
000
<210> 2538
<400> 2538
000
<210> 2539
<400> 2539
000
<210> 2540
<400> 2540
000
<210> 2541
<400> 2541
000
<210> 2542
<400> 2542
000
<210> 2543
<400> 2543
000
<210> 2544
<400> 2544
000
<210> 2545
<400> 2545
000
<210> 2546
<400> 2546
000
<210> 2547
<400> 2547
000
<210> 2548
<400> 2548

000
<210> 2549
<400> 2549
000
<210> 2550
<400> 2550
000
<210> 2551
<400> 2551
000
<210> 2552
<400> 2552
000
<210> 2553
<400> 2553
000
<210> 2554
<400> 2554
000
<210> 2555
<400> 2555
000
<210> 2556
<400> 2556
000
<210> 2557
<400> 2557
000
<210> 2558
<400> 2558
000
<210> 2559
<400> 2559
000
<210> 2560
<400> 2560
000
<210> 2561
<400> 2561

000
<210> 2562
<400> 2562
000
<210> 2563
<400> 2563
000
<210> 2564
<400> 2564
000
<210> 2565
<400> 2565
000
<210> 2566
<400> 2566
000
<210> 2567
<400> 2567
000
<210> 2568
<400> 2568
000
<210> 2569
<400> 2569
000
<210> 2570
<400> 2570
000
<210> 2571
<400> 2571
000
<210> 2572
<400> 2572
000
<210> 2573
<400> 2573
000
<210> 2574
<400> 2574

000
<210> 2575
<400> 2575
000
<210> 2576
<400> 2576
000
<210> 2577
<400> 2577
000
<210> 2578
<400> 2578
000
<210> 2579
<400> 2579
000
<210> 2580
<400> 2580
000
<210> 2581
<400> 2581
000
<210> 2582
<400> 2582
000
<210> 2583
<400> 2583
000
<210> 2584
<400> 2584
000
<210> 2585
<400> 2585
000
<210> 2586
<400> 2586
000
<210> 2587
<400> 2587

000
<210> 2588
<400> 2588
000
<210> 2589
<400> 2589
000
<210> 2590
<400> 2590
000
<210> 2591
<400> 2591
000
<210> 2592
<400> 2592
000
<210> 2593
<400> 2593
000
<210> 2594
<400> 2594
000
<210> 2595
<400> 2595
000
<210> 2596
<400> 2596
000
<210> 2597
<400> 2597
000
<210> 2598
<400> 2598
000
<210> 2599
<400> 2599
000
<210> 2600
<400> 2600

000
<210> 2601
<400> 2601
000
<210> 2602
<400> 2602
000
<210> 2603
<400> 2603
000
<210> 2604
<400> 2604
000
<210> 2605
<400> 2605
000
<210> 2606
<400> 2606
000
<210> 2607
<400> 2607
000
<210> 2608
<400> 2608
000
<210> 2609
<400> 2609
000
<210> 2610
<400> 2610
000
<210> 2611
<400> 2611
000
<210> 2612
<400> 2612
000
<210> 2613
<400> 2613

000
<210> 2614
<400> 2614
000
<210> 2615
<400> 2615
000
<210> 2616
<400> 2616
000
<210> 2617
<400> 2617
000
<210> 2618
<400> 2618
000
<210> 2619
<400> 2619
000
<210> 2620
<400> 2620
000
<210> 2621
<400> 2621
000
<210> 2622
<400> 2622
000
<210> 2623
<400> 2623
000
<210> 2624
<400> 2624
000
<210> 2625
<400> 2625
000
<210> 2626
<400> 2626

000
<210> 2627
<400> 2627
000
<210> 2628
<400> 2628
000
<210> 2629
<400> 2629
000
<210> 2630
<400> 2630
000
<210> 2631
<400> 2631
000
<210> 2632
<400> 2632
000
<210> 2633
<400> 2633
000
<210> 2634
<400> 2634
000
<210> 2635
<400> 2635
000
<210> 2636
<400> 2636
000
<210> 2637
<400> 2637
000
<210> 2638
<400> 2638
000
<210> 2639
<400> 2639

000
<210> 2640
<400> 2640
000
<210> 2641
<400> 2641
000
<210> 2642
<400> 2642
000
<210> 2643
<400> 2643
000
<210> 2644
<400> 2644
000
<210> 2645
<400> 2645
000
<210> 2646
<400> 2646
000
<210> 2647
<400> 2647
000
<210> 2648
<400> 2648
000
<210> 2649
<400> 2649
000
<210> 2650
<400> 2650
000
<210> 2651
<400> 2651
000
<210> 2652
<400> 2652

000
<210> 2653
<400> 2653
000
<210> 2654
<400> 2654
000
<210> 2655
<400> 2655
000
<210> 2656
<400> 2656
000
<210> 2657
<400> 2657
000
<210> 2658
<400> 2658
000
<210> 2659
<400> 2659
000
<210> 2660
<400> 2660
000
<210> 2661
<400> 2661
000
<210> 2662
<400> 2662
000
<210> 2663
<400> 2663
000
<210> 2664
<400> 2664
000
<210> 2665
<400> 2665

000
<210> 2666
<400> 2666
000
<210> 2667
<400> 2667
000
<210> 2668
<400> 2668
000
<210> 2669
<400> 2669
000
<210> 2670
<400> 2670
000
<210> 2671
<400> 2671
000
<210> 2672
<400> 2672
000
<210> 2673
<400> 2673
000
<210> 2674
<400> 2674
000
<210> 2675
<400> 2675
000
<210> 2676
<400> 2676
000
<210> 2677
<400> 2677
000
<210> 2678
<400> 2678

000
<210> 2679
<400> 2679
000
<210> 2680
<400> 2680
000
<210> 2681
<400> 2681
000
<210> 2682
<400> 2682
000
<210> 2683
<400> 2683
000
<210> 2684
<400> 2684
000
<210> 2685
<400> 2685
000
<210> 2686
<400> 2686
000
<210> 2687
<400> 2687
000
<210> 2688
<400> 2688
000
<210> 2689
<400> 2689
000
<210> 2690
<400> 2690
000
<210> 2691
<400> 2691

000
<210> 2692
<400> 2692
000
<210> 2693
<400> 2693
000
<210> 2694
<400> 2694
000
<210> 2695
<400> 2695
000
<210> 2696
<400> 2696
000
<210> 2697
<400> 2697
000
<210> 2698
<400> 2698
000
<210> 2699
<400> 2699
000
<210> 2700
<400> 2700
000
<210> 2701
<400> 2701
000
<210> 2702
<400> 2702
000
<210> 2703
<400> 2703
000
<210> 2704
<400> 2704

000
<210> 2705
<400> 2705
000
<210> 2706
<400> 2706
000
<210> 2707
<400> 2707
000
<210> 2708
<400> 2708
000
<210> 2709
<400> 2709
000
<210> 2710
<400> 2710
000
<210> 2711
<400> 2711
000
<210> 2712
<400> 2712
000
<210> 2713
<400> 2713
000
<210> 2714
<400> 2714
000
<210> 2715
<400> 2715
000
<210> 2716
<400> 2716
000
<210> 2717
<400> 2717

000
<210> 2718
<400> 2718
000
<210> 2719
<400> 2719
000
<210> 2720
<400> 2720
000
<210> 2721
<400> 2721
000
<210> 2722
<400> 2722
000
<210> 2723
<400> 2723
000
<210> 2724
<400> 2724
000
<210> 2725
<400> 2725
000
<210> 2726
<400> 2726
000
<210> 2727
<400> 2727
000
<210> 2728
<400> 2728
000
<210> 2729
<400> 2729
000
<210> 2730
<400> 2730

000
<210> 2731
<400> 2731
000
<210> 2732
<400> 2732
000
<210> 2733
<400> 2733
000
<210> 2734
<400> 2734
000
<210> 2735
<400> 2735
000
<210> 2736
<400> 2736
000
<210> 2737
<400> 2737
000
<210> 2738
<400> 2738
000
<210> 2739
<400> 2739
000
<210> 2740
<400> 2740
000
<210> 2741
<400> 2741
000
<210> 2742
<400> 2742
000
<210> 2743
<400> 2743

000
<210> 2744
<400> 2744
000
<210> 2745
<400> 2745
000
<210> 2746
<400> 2746
000
<210> 2747
<400> 2747
000
<210> 2748
<400> 2748
000
<210> 2749
<400> 2749
000
<210> 2750
<400> 2750
000
<210> 2751
<400> 2751
000
<210> 2752
<400> 2752
000
<210> 2753
<400> 2753
000
<210> 2754
<400> 2754
000
<210> 2755
<400> 2755
000
<210> 2756
<400> 2756

000
<210> 2757
<400> 2757
000
<210> 2758
<400> 2758
000
<210> 2759
<400> 2759
000
<210> 2760
<400> 2760
000
<210> 2761
<400> 2761
000
<210> 2762
<400> 2762
000
<210> 2763
<400> 2763
000
<210> 2764
<400> 2764
000
<210> 2765
<400> 2765
000
<210> 2766
<400> 2766
000
<210> 2767
<400> 2767
000
<210> 2768
<400> 2768
000
<210> 2769
<400> 2769

000
<210> 2770
<400> 2770
000
<210> 2771
<400> 2771
000
<210> 2772
<400> 2772
000
<210> 2773
<400> 2773
000
<210> 2774
<400> 2774
000
<210> 2775
<400> 2775
000
<210> 2776
<400> 2776
000
<210> 2777
<400> 2777
000
<210> 2778
<400> 2778
000
<210> 2779
<400> 2779
000
<210> 2780
<400> 2780
000
<210> 2781
<400> 2781
000
<210> 2782
<400> 2782

000
<210> 2783
<400> 2783
000
<210> 2784
<400> 2784
000
<210> 2785
<400> 2785
000
<210> 2786
<400> 2786
000
<210> 2787
<400> 2787
000
<210> 2788
<400> 2788
000
<210> 2789
<400> 2789
000
<210> 2790
<400> 2790
000
<210> 2791
<400> 2791
000
<210> 2792
<400> 2792
000
<210> 2793
<400> 2793
000
<210> 2794
<400> 2794
000
<210> 2795
<400> 2795

000
<210> 2796
<400> 2796
000
<210> 2797
<400> 2797
000
<210> 2798
<400> 2798
000
<210> 2799
<400> 2799
000
<210> 2800
<400> 2800
000
<210> 2801
<400> 2801
000
<210> 2802
<400> 2802
000
<210> 2803
<400> 2803
000
<210> 2804
<400> 2804
000
<210> 2805
<400> 2805
000
<210> 2806
<400> 2806
000
<210> 2807
<400> 2807
000
<210> 2808
<400> 2808

000
<210> 2809
<400> 2809
000
<210> 2810
<400> 2810
000
<210> 2811
<400> 2811
000
<210> 2812
<400> 2812
000
<210> 2813
<400> 2813
000
<210> 2814
<400> 2814
000
<210> 2815
<400> 2815
000
<210> 2816
<400> 2816
000
<210> 2817
<400> 2817
000
<210> 2818
<400> 2818
000
<210> 2819
<400> 2819
000
<210> 2820
<400> 2820
000
<210> 2821
<400> 2821

000
<210> 2822
<400> 2822
000
<210> 2823
<400> 2823
000
<210> 2824
<400> 2824
000
<210> 2825
<400> 2825
000
<210> 2826
<400> 2826
000
<210> 2827
<400> 2827
000
<210> 2828
<400> 2828
000
<210> 2829
<400> 2829
000
<210> 2830
<400> 2830
000
<210> 2831
<400> 2831
000
<210> 2832
<400> 2832
000
<210> 2833
<400> 2833
000
<210> 2834
<400> 2834

000
<210> 2835
<400> 2835
000
<210> 2836
<400> 2836
000
<210> 2837
<400> 2837
000
<210> 2838
<400> 2838
000
<210> 2839
<400> 2839
000
<210> 2840
<400> 2840
000
<210> 2841
<400> 2841
000
<210> 2842
<400> 2842
000
<210> 2843
<400> 2843
000
<210> 2844
<400> 2844
000
<210> 2845
<400> 2845
000
<210> 2846
<400> 2846
000
<210> 2847
<400> 2847

000
<210> 2848
<400> 2848
000
<210> 2849
<400> 2849
000
<210> 2850
<400> 2850
000
<210> 2851
<400> 2851
000
<210> 2852
<400> 2852
000
<210> 2853
<400> 2853
000
<210> 2854
<400> 2854
000
<210> 2855
<400> 2855
000
<210> 2856
<400> 2856
000
<210> 2857
<400> 2857
000
<210> 2858
<400> 2858
000
<210> 2859
<400> 2859
000
<210> 2860
<400> 2860

000
<210> 2861
<400> 2861
000
<210> 2862
<400> 2862
000
<210> 2863
<400> 2863
000
<210> 2864
<400> 2864
000
<210> 2865
<400> 2865
000
<210> 2866
<400> 2866
000
<210> 2867
<400> 2867
000
<210> 2868
<400> 2868
000
<210> 2869
<400> 2869
000
<210> 2870
<400> 2870
000
<210> 2871
<400> 2871
000
<210> 2872
<400> 2872
000
<210> 2873
<400> 2873

000
<210> 2874
<400> 2874
000
<210> 2875
<400> 2875
000
<210> 2876
<400> 2876
000
<210> 2877
<400> 2877
000
<210> 2878
<400> 2878
000
<210> 2879
<400> 2879
000
<210> 2880
<400> 2880
000
<210> 2881
<400> 2881
000
<210> 2882
<400> 2882
000
<210> 2883
<400> 2883
000
<210> 2884
<400> 2884
000
<210> 2885
<400> 2885
000
<210> 2886
<400> 2886

000
<210> 2887
<400> 2887
000
<210> 2888
<400> 2888
000
<210> 2889
<400> 2889
000
<210> 2890
<400> 2890
000
<210> 2891
<400> 2891
000
<210> 2892
<400> 2892
000
<210> 2893
<400> 2893
000
<210> 2894
<400> 2894
000
<210> 2895
<400> 2895
000
<210> 2896
<400> 2896
000
<210> 2897
<400> 2897
000
<210> 2898
<400> 2898
000
<210> 2899
<400> 2899

000
<210> 2900
<400> 2900
000
<210> 2901
<400> 2901
000
<210> 2902
<400> 2902
000
<210> 2903
<400> 2903
000
<210> 2904
<400> 2904
000
<210> 2905
<400> 2905
000
<210> 2906
<400> 2906
000
<210> 2907
<400> 2907
000
<210> 2908
<400> 2908
000
<210> 2909
<400> 2909
000
<210> 2910
<400> 2910
000
<210> 2911
<400> 2911
000
<210> 2912
<400> 2912

000
<210> 2913
<400> 2913
000
<210> 2914
<400> 2914
000
<210> 2915
<400> 2915
000
<210> 2916
<400> 2916
000
<210> 2917
<400> 2917
000
<210> 2918
<400> 2918
000
<210> 2919
<400> 2919
000
<210> 2920
<400> 2920
000
<210> 2921
<400> 2921
000
<210> 2922
<400> 2922
000
<210> 2923
<400> 2923
000
<210> 2924
<400> 2924
000
<210> 2925
<400> 2925

000
<210> 2926
<400> 2926
000
<210> 2927
<400> 2927
000
<210> 2928
<400> 2928
000
<210> 2929
<400> 2929
000
<210> 2930
<400> 2930
000
<210> 2931
<400> 2931
000
<210> 2932
<400> 2932
000
<210> 2933
<400> 2933
000
<210> 2934
<400> 2934
000
<210> 2935
<400> 2935
000
<210> 2936
<400> 2936
000
<210> 2937
<400> 2937
000
<210> 2938
<400> 2938

000
<210> 2939
<400> 2939
000
<210> 2940
<400> 2940
000
<210> 2941
<400> 2941
000
<210> 2942
<400> 2942
000
<210> 2943
<400> 2943
000
<210> 2944
<400> 2944
000
<210> 2945
<400> 2945
000
<210> 2946
<400> 2946
000
<210> 2947
<400> 2947
000
<210> 2948
<400> 2948
000
<210> 2949
<400> 2949
000
<210> 2950
<400> 2950
000
<210> 2951
<400> 2951

000
<210> 2952
<400> 2952
000
<210> 2953
<400> 2953
000
<210> 2954
<400> 2954
000
<210> 2955
<400> 2955
000
<210> 2956
<400> 2956
000
<210> 2957
<400> 2957
000
<210> 2958
<400> 2958
000
<210> 2959
<400> 2959
000
<210> 2960
<400> 2960
000
<210> 2961
<400> 2961
000
<210> 2962
<400> 2962
000
<210> 2963
<400> 2963
000
<210> 2964
<400> 2964

000
<210> 2965
<400> 2965
000
<210> 2966
<400> 2966
000
<210> 2967
<400> 2967
000
<210> 2968
<400> 2968
000
<210> 2969
<400> 2969
000
<210> 2970
<400> 2970
000
<210> 2971
<400> 2971
000
<210> 2972
<400> 2972
000
<210> 2973
<400> 2973
000
<210> 2974
<400> 2974
000
<210> 2975
<400> 2975
000
<210> 2976
<400> 2976
000
<210> 2977
<400> 2977

000
<210> 2978
<400> 2978
000
<210> 2979
<400> 2979
000
<210> 2980
<400> 2980
000
<210> 2981
<400> 2981
000
<210> 2982
<400> 2982
000
<210> 2983
<400> 2983
000
<210> 2984
<400> 2984
000
<210> 2985
<400> 2985
000
<210> 2986
<400> 2986
000
<210> 2987
<400> 2987
000
<210> 2988
<400> 2988
000
<210> 2989
<400> 2989
000
<210> 2990
<400> 2990

000
<210> 2991
<400> 2991
000
<210> 2992
<400> 2992
000
<210> 2993
<400> 2993
000
<210> 2994
<400> 2994
000
<210> 2995
<400> 2995
000
<210> 2996
<400> 2996
000
<210> 2997
<400> 2997
000
<210> 2998
<400> 2998
000
<210> 2999
<400> 2999
000
<210> 3000
<400> 3000
000
<210> 3001
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:34 - VH CDR1
<400> 3001
Gly Thr Phe Ser Ser Ala Ala Ile Ser

1 5
<210> 3002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:34 - VH CDR2
<400> 3002
Gly Ile Phe Pro Ile Ser Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3003
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:34 - VH CDR3
<400> 3003
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15
<210> 3004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:34 - VL CDR1
<400> 3004
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 3005
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:34 - VL CDR2
<400> 3005
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 3006

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VL CDR3

<400> 3006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr

1 5

<210> 3007

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VH FR1

<400> 3007

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

20 25

<210> 3008

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VH FR2

<400> 3008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

1 5 10

<210> 3009

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VH FR3

<400> 3009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 3010

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VH FR4

<400> 3010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 3011

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VH DNA

<400> 3011

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcttcctta tctccggtca cgcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300
ggacgggggat acaccagaca cttctggttt gacccttggg gacagggtac attggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 3012

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VH蛋白

<400> 3012

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ala

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Phe Pro Ile Ser Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro			
	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 3013			
<211> 23			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:34 - VL FR1			
<400> 3013			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys			
	20		
<210> 3014			
<211> 15			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:34 - VL FR2			
<400> 3014			
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr			
1	5	10	15
<210> 3015			
<211> 32			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 合成:34 - VL FR3			
<400> 3015			
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
1	5	10	15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	20	25	30
<210> 3016			

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VL FR4

<400> 3016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 3017

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VL DNA

<400> 3017

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300
accaaggttg agatcaaa 318

<210> 3018

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:34 - VL蛋白

<400> 3018

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

	85	90	95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	
<210> 3019			
<400> 3019			
000			
<210> 3020			
<400> 3020			
000			
<210> 3021			
<400> 3021			
000			
<210> 3022			
<400> 3022			
000			
<210> 3023			
<400> 3023			
000			
<210> 3024			
<400> 3024			
000			
<210> 3025			
<400> 3025			
000			
<210> 3026			
<400> 3026			
000			
<210> 3027			
<400> 3027			
000			
<210> 3028			
<400> 3028			
000			
<210> 3029			
<400> 3029			
000			
<210> 3030			
<400> 3030			
000			

<210> 3031
<400> 3031
000
<210> 3032
<400> 3032
000
<210> 3033
<400> 3033
000
<210> 3034
<400> 3034
000
<210> 3035
<400> 3035
000
<210> 3036
<400> 3036
000
<210> 3037
<400> 3037
000
<210> 3038
<400> 3038
000
<210> 3039
<400> 3039
000
<210> 3040
<400> 3040
000
<210> 3041
<400> 3041
000
<210> 3042
<400> 3042
000
<210> 3043
<400> 3043
000

<210> 3044
<400> 3044
000
<210> 3045
<400> 3045
000
<210> 3046
<400> 3046
000
<210> 3047
<400> 3047
000
<210> 3048
<400> 3048
000
<210> 3049
<400> 3049
000
<210> 3050
<400> 3050
000
<210> 3051
<400> 3051
000
<210> 3052
<400> 3052
000
<210> 3053
<400> 3053
000
<210> 3054
<400> 3054
000
<210> 3055
<400> 3055
000
<210> 3056
<400> 3056
000

<210> 3057
<400> 3057
000
<210> 3058
<400> 3058
000
<210> 3059
<400> 3059
000
<210> 3060
<400> 3060
000
<210> 3061
<400> 3061
000
<210> 3062
<400> 3062
000
<210> 3063
<400> 3063
000
<210> 3064
<400> 3064
000
<210> 3065
<400> 3065
000
<210> 3066
<400> 3066
000
<210> 3067
<400> 3067
000
<210> 3068
<400> 3068
000
<210> 3069
<400> 3069
000

<210> 3070
<400> 3070
000
<210> 3071
<400> 3071
000
<210> 3072
<400> 3072
000
<210> 3073
<400> 3073
000
<210> 3074
<400> 3074
000
<210> 3075
<400> 3075
000
<210> 3076
<400> 3076
000
<210> 3077
<400> 3077
000
<210> 3078
<400> 3078
000
<210> 3079
<400> 3079
000
<210> 3080
<400> 3080
000
<210> 3081
<400> 3081
000
<210> 3082
<400> 3082
000

<210> 3083
<400> 3083
000
<210> 3084
<400> 3084
000
<210> 3085
<400> 3085
000
<210> 3086
<400> 3086
000
<210> 3087
<400> 3087
000
<210> 3088
<400> 3088
000
<210> 3089
<400> 3089
000
<210> 3090
<400> 3090
000
<210> 3091
<400> 3091
000
<210> 3092
<400> 3092
000
<210> 3093
<400> 3093
000
<210> 3094
<400> 3094
000
<210> 3095
<400> 3095
000

<210> 3096
<400> 3096
000
<210> 3097
<400> 3097
000
<210> 3098
<400> 3098
000
<210> 3099
<400> 3099
000
<210> 3100
<400> 3100
000
<210> 3101
<400> 3101
000
<210> 3102
<400> 3102
000
<210> 3103
<400> 3103
000
<210> 3104
<400> 3104
000
<210> 3105
<400> 3105
000
<210> 3106
<400> 3106
000
<210> 3107
<400> 3107
000
<210> 3108
<400> 3108
000

<210> 3109
<400> 3109
000
<210> 3110
<400> 3110
000
<210> 3111
<400> 3111
000
<210> 3112
<400> 3112
000
<210> 3113
<400> 3113
000
<210> 3114
<400> 3114
000
<210> 3115
<400> 3115
000
<210> 3116
<400> 3116
000
<210> 3117
<400> 3117
000
<210> 3118
<400> 3118
000
<210> 3119
<400> 3119
000
<210> 3120
<400> 3120
000
<210> 3121
<400> 3121
000

<210> 3122
<400> 3122
000
<210> 3123
<400> 3123
000
<210> 3124
<400> 3124
000
<210> 3125
<400> 3125
000
<210> 3126
<400> 3126
000
<210> 3127
<400> 3127
000
<210> 3128
<400> 3128
000
<210> 3129
<400> 3129
000
<210> 3130
<400> 3130
000
<210> 3131
<400> 3131
000
<210> 3132
<400> 3132
000
<210> 3133
<400> 3133
000
<210> 3134
<400> 3134
000

<210> 3135
<400> 3135
000
<210> 3136
<400> 3136
000
<210> 3137
<400> 3137
000
<210> 3138
<400> 3138
000
<210> 3139
<400> 3139
000
<210> 3140
<400> 3140
000
<210> 3141
<400> 3141
000
<210> 3142
<400> 3142
000
<210> 3143
<400> 3143
000
<210> 3144
<400> 3144
000
<210> 3145
<400> 3145
000
<210> 3146
<400> 3146
000
<210> 3147
<400> 3147
000

<210> 3148
<400> 3148
000
<210> 3149
<400> 3149
000
<210> 3150
<400> 3150
000
<210> 3151
<400> 3151
000
<210> 3152
<400> 3152
000
<210> 3153
<400> 3153
000
<210> 3154
<400> 3154
000
<210> 3155
<400> 3155
000
<210> 3156
<400> 3156
000
<210> 3157
<400> 3157
000
<210> 3158
<400> 3158
000
<210> 3159
<400> 3159
000
<210> 3160
<400> 3160
000

<210> 3161
<400> 3161
000
<210> 3162
<400> 3162
000
<210> 3163
<400> 3163
000
<210> 3164
<400> 3164
000
<210> 3165
<400> 3165
000
<210> 3166
<400> 3166
000
<210> 3167
<400> 3167
000
<210> 3168
<400> 3168
000
<210> 3169
<400> 3169
000
<210> 3170
<400> 3170
000
<210> 3171
<400> 3171
000
<210> 3172
<400> 3172
000
<210> 3173
<400> 3173
000

<210> 3174
<400> 3174
000
<210> 3175
<400> 3175
000
<210> 3176
<400> 3176
000
<210> 3177
<400> 3177
000
<210> 3178
<400> 3178
000
<210> 3179
<400> 3179
000
<210> 3180
<400> 3180
000
<210> 3181
<400> 3181
000
<210> 3182
<400> 3182
000
<210> 3183
<400> 3183
000
<210> 3184
<400> 3184
000
<210> 3185
<400> 3185
000
<210> 3186
<400> 3186
000

<210> 3187
<400> 3187
000
<210> 3188
<400> 3188
000
<210> 3189
<400> 3189
000
<210> 3190
<400> 3190
000
<210> 3191
<400> 3191
000
<210> 3192
<400> 3192
000
<210> 3193
<400> 3193
000
<210> 3194
<400> 3194
000
<210> 3195
<400> 3195
000
<210> 3196
<400> 3196
000
<210> 3197
<400> 3197
000
<210> 3198
<400> 3198
000
<210> 3199
<400> 3199
000

<210> 3200
<400> 3200
000
<210> 3201
<400> 3201
000
<210> 3202
<400> 3202
000
<210> 3203
<400> 3203
000
<210> 3204
<400> 3204
000
<210> 3205
<400> 3205
000
<210> 3206
<400> 3206
000
<210> 3207
<400> 3207
000
<210> 3208
<400> 3208
000
<210> 3209
<400> 3209
000
<210> 3210
<400> 3210
000
<210> 3211
<400> 3211
000
<210> 3212
<400> 3212
000

<210> 3213
<400> 3213
000
<210> 3214
<400> 3214
000
<210> 3215
<400> 3215
000
<210> 3216
<400> 3216
000
<210> 3217
<400> 3217
000
<210> 3218
<400> 3218
000
<210> 3219
<400> 3219
000
<210> 3220
<400> 3220
000
<210> 3221
<400> 3221
000
<210> 3222
<400> 3222
000
<210> 3223
<400> 3223
000
<210> 3224
<400> 3224
000
<210> 3225
<400> 3225
000

<210> 3226
<400> 3226
000
<210> 3227
<400> 3227
000
<210> 3228
<400> 3228
000
<210> 3229
<400> 3229
000
<210> 3230
<400> 3230
000
<210> 3231
<400> 3231
000
<210> 3232
<400> 3232
000
<210> 3233
<400> 3233
000
<210> 3234
<400> 3234
000
<210> 3235
<400> 3235
000
<210> 3236
<400> 3236
000
<210> 3237
<400> 3237
000
<210> 3238
<400> 3238
000

<210> 3239
<400> 3239
000
<210> 3240
<400> 3240
000
<210> 3241
<400> 3241
000
<210> 3242
<400> 3242
000
<210> 3243
<400> 3243
000
<210> 3244
<400> 3244
000
<210> 3245
<400> 3245
000
<210> 3246
<400> 3246
000
<210> 3247
<400> 3247
000
<210> 3248
<400> 3248
000
<210> 3249
<400> 3249
000
<210> 3250
<400> 3250
000
<210> 3251
<400> 3251
000

<210> 3252
<400> 3252
000
<210> 3253
<400> 3253
000
<210> 3254
<400> 3254
000
<210> 3255
<400> 3255
000
<210> 3256
<400> 3256
000
<210> 3257
<400> 3257
000
<210> 3258
<400> 3258
000
<210> 3259
<400> 3259
000
<210> 3260
<400> 3260
000
<210> 3261
<400> 3261
000
<210> 3262
<400> 3262
000
<210> 3263
<400> 3263
000
<210> 3264
<400> 3264
000

<210> 3265
<400> 3265
000
<210> 3266
<400> 3266
000
<210> 3267
<400> 3267
000
<210> 3268
<400> 3268
000
<210> 3269
<400> 3269
000
<210> 3270
<400> 3270
000
<210> 3271
<400> 3271
000
<210> 3272
<400> 3272
000
<210> 3273
<400> 3273
000
<210> 3274
<400> 3274
000
<210> 3275
<400> 3275
000
<210> 3276
<400> 3276
000
<210> 3277
<400> 3277
000

<210> 3278
<400> 3278
000
<210> 3279
<400> 3279
000
<210> 3280
<400> 3280
000
<210> 3281
<400> 3281
000
<210> 3282
<400> 3282
000
<210> 3283
<400> 3283
000
<210> 3284
<400> 3284
000
<210> 3285
<400> 3285
000
<210> 3286
<400> 3286
000
<210> 3287
<400> 3287
000
<210> 3288
<400> 3288
000
<210> 3289
<400> 3289
000
<210> 3290
<400> 3290
000

<210> 3291
<400> 3291
000
<210> 3292
<400> 3292
000
<210> 3293
<400> 3293
000
<210> 3294
<400> 3294
000
<210> 3295
<400> 3295
000
<210> 3296
<400> 3296
000
<210> 3297
<400> 3297
000
<210> 3298
<400> 3298
000
<210> 3299
<400> 3299
000
<210> 3300
<400> 3300
000
<210> 3301
<400> 3301
000
<210> 3302
<400> 3302
000
<210> 3303
<400> 3303
000

<210> 3304
<400> 3304
000
<210> 3305
<400> 3305
000
<210> 3306
<400> 3306
000
<210> 3307
<400> 3307
000
<210> 3308
<400> 3308
000
<210> 3309
<400> 3309
000
<210> 3310
<400> 3310
000
<210> 3311
<400> 3311
000
<210> 3312
<400> 3312
000
<210> 3313
<400> 3313
000
<210> 3314
<400> 3314
000
<210> 3315
<400> 3315
000
<210> 3316
<400> 3316
000

<210> 3317
<400> 3317
000
<210> 3318
<400> 3318
000
<210> 3319
<400> 3319
000
<210> 3320
<400> 3320
000
<210> 3321
<400> 3321
000
<210> 3322
<400> 3322
000
<210> 3323
<400> 3323
000
<210> 3324
<400> 3324
000
<210> 3325
<400> 3325
000
<210> 3326
<400> 3326
000
<210> 3327
<400> 3327
000
<210> 3328
<400> 3328
000
<210> 3329
<400> 3329
000

<210> 3330
<400> 3330
000
<210> 3331
<400> 3331
000
<210> 3332
<400> 3332
000
<210> 3333
<400> 3333
000
<210> 3334
<400> 3334
000
<210> 3335
<400> 3335
000
<210> 3336
<400> 3336
000
<210> 3337
<400> 3337
000
<210> 3338
<400> 3338
000
<210> 3339
<400> 3339
000
<210> 3340
<400> 3340
000
<210> 3341
<400> 3341
000
<210> 3342
<400> 3342
000

<210> 3343
<400> 3343
000
<210> 3344
<400> 3344
000
<210> 3345
<400> 3345
000
<210> 3346
<400> 3346
000
<210> 3347
<400> 3347
000
<210> 3348
<400> 3348
000
<210> 3349
<400> 3349
000
<210> 3350
<400> 3350
000
<210> 3351
<400> 3351
000
<210> 3352
<400> 3352
000
<210> 3353
<400> 3353
000
<210> 3354
<400> 3354
000
<210> 3355
<400> 3355
000

<210> 3356
<400> 3356
000
<210> 3357
<400> 3357
000
<210> 3358
<400> 3358
000
<210> 3359
<400> 3359
000
<210> 3360
<400> 3360
000
<210> 3361
<400> 3361
000
<210> 3362
<400> 3362
000
<210> 3363
<400> 3363
000
<210> 3364
<400> 3364
000
<210> 3365
<400> 3365
000
<210> 3366
<400> 3366
000
<210> 3367
<400> 3367
000
<210> 3368
<400> 3368
000

<210> 3369
<400> 3369
000
<210> 3370
<400> 3370
000
<210> 3371
<400> 3371
000
<210> 3372
<400> 3372
000
<210> 3373
<400> 3373
000
<210> 3374
<400> 3374
000
<210> 3375
<400> 3375
000
<210> 3376
<400> 3376
000
<210> 3377
<400> 3377
000
<210> 3378
<400> 3378
000
<210> 3379
<400> 3379
000
<210> 3380
<400> 3380
000
<210> 3381
<400> 3381
000

<210> 3382
<400> 3382
000
<210> 3383
<400> 3383
000
<210> 3384
<400> 3384
000
<210> 3385
<400> 3385
000
<210> 3386
<400> 3386
000
<210> 3387
<400> 3387
000
<210> 3388
<400> 3388
000
<210> 3389
<400> 3389
000
<210> 3390
<400> 3390
000
<210> 3391
<400> 3391
000
<210> 3392
<400> 3392
000
<210> 3393
<400> 3393
000
<210> 3394
<400> 3394
000

<210> 3395
<400> 3395
000
<210> 3396
<400> 3396
000
<210> 3397
<400> 3397
000
<210> 3398
<400> 3398
000
<210> 3399
<400> 3399
000
<210> 3400
<400> 3400
000
<210> 3401
<400> 3401
000
<210> 3402
<400> 3402
000
<210> 3403
<400> 3403
000
<210> 3404
<400> 3404
000
<210> 3405
<400> 3405
000
<210> 3406
<400> 3406
000
<210> 3407
<400> 3407
000

<210> 3408
<400> 3408
000
<210> 3409
<400> 3409
000
<210> 3410
<400> 3410
000
<210> 3411
<400> 3411
000
<210> 3412
<400> 3412
000
<210> 3413
<400> 3413
000
<210> 3414
<400> 3414
000
<210> 3415
<400> 3415
000
<210> 3416
<400> 3416
000
<210> 3417
<400> 3417
000
<210> 3418
<400> 3418
000
<210> 3419
<400> 3419
000
<210> 3420
<400> 3420
000

<210> 3421
<400> 3421
000
<210> 3422
<400> 3422
000
<210> 3423
<400> 3423
000
<210> 3424
<400> 3424
000
<210> 3425
<400> 3425
000
<210> 3426
<400> 3426
000
<210> 3427
<400> 3427
000
<210> 3428
<400> 3428
000
<210> 3429
<400> 3429
000
<210> 3430
<400> 3430
000
<210> 3431
<400> 3431
000
<210> 3432
<400> 3432
000
<210> 3433
<400> 3433
000

<210> 3434
<400> 3434
000
<210> 3435
<400> 3435
000
<210> 3436
<400> 3436
000
<210> 3437
<400> 3437
000
<210> 3438
<400> 3438
000
<210> 3439
<400> 3439
000
<210> 3440
<400> 3440
000
<210> 3441
<400> 3441
000
<210> 3442
<400> 3442
000
<210> 3443
<400> 3443
000
<210> 3444
<400> 3444
000
<210> 3445
<400> 3445
000
<210> 3446
<400> 3446
000

<210> 3447
<400> 3447
000
<210> 3448
<400> 3448
000
<210> 3449
<400> 3449
000
<210> 3450
<400> 3450
000
<210> 3451
<400> 3451
000
<210> 3452
<400> 3452
000
<210> 3453
<400> 3453
000
<210> 3454
<400> 3454
000
<210> 3455
<400> 3455
000
<210> 3456
<400> 3456
000
<210> 3457
<400> 3457
000
<210> 3458
<400> 3458
000
<210> 3459
<400> 3459
000

<210> 3460
<400> 3460
000
<210> 3461
<400> 3461
000
<210> 3462
<400> 3462
000
<210> 3463
<400> 3463
000
<210> 3464
<400> 3464
000
<210> 3465
<400> 3465
000
<210> 3466
<400> 3466
000
<210> 3467
<400> 3467
000
<210> 3468
<400> 3468
000
<210> 3469
<400> 3469
000
<210> 3470
<400> 3470
000
<210> 3471
<400> 3471
000
<210> 3472
<400> 3472
000

<210> 3473
<400> 3473
000
<210> 3474
<400> 3474
000
<210> 3475
<400> 3475
000
<210> 3476
<400> 3476
000
<210> 3477
<400> 3477
000
<210> 3478
<400> 3478
000
<210> 3479
<400> 3479
000
<210> 3480
<400> 3480
000
<210> 3481
<400> 3481
000
<210> 3482
<400> 3482
000
<210> 3483
<400> 3483
000
<210> 3484
<400> 3484
000
<210> 3485
<400> 3485
000

<210> 3486
<400> 3486
000
<210> 3487
<400> 3487
000
<210> 3488
<400> 3488
000
<210> 3489
<400> 3489
000
<210> 3490
<400> 3490
000
<210> 3491
<400> 3491
000
<210> 3492
<400> 3492
000
<210> 3493
<400> 3493
000
<210> 3494
<400> 3494
000
<210> 3495
<400> 3495
000
<210> 3496
<400> 3496
000
<210> 3497
<400> 3497
000
<210> 3498
<400> 3498
000

<210> 3499
<400> 3499
000
<210> 3500
<400> 3500
000
<210> 3501
<400> 3501
000
<210> 3502
<400> 3502
000
<210> 3503
<400> 3503
000
<210> 3504
<400> 3504
000
<210> 3505
<400> 3505
000
<210> 3506
<400> 3506
000
<210> 3507
<400> 3507
000
<210> 3508
<400> 3508
000
<210> 3509
<400> 3509
000
<210> 3510
<400> 3510
000
<210> 3511
<400> 3511
000

<210> 3512
<400> 3512
000
<210> 3513
<400> 3513
000
<210> 3514
<400> 3514
000
<210> 3515
<400> 3515
000
<210> 3516
<400> 3516
000
<210> 3517
<400> 3517
000
<210> 3518
<400> 3518
000
<210> 3519
<400> 3519
000
<210> 3520
<400> 3520
000
<210> 3521
<400> 3521
000
<210> 3522
<400> 3522
000
<210> 3523
<400> 3523
000
<210> 3524
<400> 3524
000

<210> 3525
<400> 3525
000
<210> 3526
<400> 3526
000
<210> 3527
<400> 3527
000
<210> 3528
<400> 3528
000
<210> 3529
<400> 3529
000
<210> 3530
<400> 3530
000
<210> 3531
<400> 3531
000
<210> 3532
<400> 3532
000
<210> 3533
<400> 3533
000
<210> 3534
<400> 3534
000
<210> 3535
<400> 3535
000
<210> 3536
<400> 3536
000
<210> 3537
<400> 3537
000

<210> 3538
<400> 3538
000
<210> 3539
<400> 3539
000
<210> 3540
<400> 3540
000
<210> 3541
<400> 3541
000
<210> 3542
<400> 3542
000
<210> 3543
<400> 3543
000
<210> 3544
<400> 3544
000
<210> 3545
<400> 3545
000
<210> 3546
<400> 3546
000
<210> 3547
<400> 3547
000
<210> 3548
<400> 3548
000
<210> 3549
<400> 3549
000
<210> 3550
<400> 3550
000

<210> 3551
<400> 3551
000
<210> 3552
<400> 3552
000
<210> 3553
<400> 3553
000
<210> 3554
<400> 3554
000
<210> 3555
<400> 3555
000
<210> 3556
<400> 3556
000
<210> 3557
<400> 3557
000
<210> 3558
<400> 3558
000
<210> 3559
<400> 3559
000
<210> 3560
<400> 3560
000
<210> 3561
<400> 3561
000
<210> 3562
<400> 3562
000
<210> 3563
<400> 3563
000

<210> 3564
<400> 3564
000
<210> 3565
<400> 3565
000
<210> 3566
<400> 3566
000
<210> 3567
<400> 3567
000
<210> 3568
<400> 3568
000
<210> 3569
<400> 3569
000
<210> 3570
<400> 3570
000
<210> 3571
<400> 3571
000
<210> 3572
<400> 3572
000
<210> 3573
<400> 3573
000
<210> 3574
<400> 3574
000
<210> 3575
<400> 3575
000
<210> 3576
<400> 3576
000

<210> 3577
<400> 3577
000
<210> 3578
<400> 3578
000
<210> 3579
<400> 3579
000
<210> 3580
<400> 3580
000
<210> 3581
<400> 3581
000
<210> 3582
<400> 3582
000
<210> 3583
<400> 3583
000
<210> 3584
<400> 3584
000
<210> 3585
<400> 3585
000
<210> 3586
<400> 3586
000
<210> 3587
<400> 3587
000
<210> 3588
<400> 3588
000
<210> 3589
<400> 3589
000

<210> 3590
<400> 3590
000
<210> 3591
<400> 3591
000
<210> 3592
<400> 3592
000
<210> 3593
<400> 3593
000
<210> 3594
<400> 3594
000
<210> 3595
<400> 3595
000
<210> 3596
<400> 3596
000
<210> 3597
<400> 3597
000
<210> 3598
<400> 3598
000
<210> 3599
<400> 3599
000
<210> 3600
<400> 3600
000
<210> 3601
<400> 3601
000
<210> 3602
<400> 3602
000

<210> 3603
<400> 3603
000
<210> 3604
<400> 3604
000
<210> 3605
<400> 3605
000
<210> 3606
<400> 3606
000
<210> 3607
<400> 3607
000
<210> 3608
<400> 3608
000
<210> 3609
<400> 3609
000
<210> 3610
<400> 3610
000
<210> 3611
<400> 3611
000
<210> 3612
<400> 3612
000
<210> 3613
<400> 3613
000
<210> 3614
<400> 3614
000
<210> 3615
<400> 3615
000

<210> 3616
<400> 3616
000
<210> 3617
<400> 3617
000
<210> 3618
<400> 3618
000
<210> 3619
<400> 3619
000
<210> 3620
<400> 3620
000
<210> 3621
<400> 3621
000
<210> 3622
<400> 3622
000
<210> 3623
<400> 3623
000
<210> 3624
<400> 3624
000
<210> 3625
<400> 3625
000
<210> 3626
<400> 3626
000
<210> 3627
<400> 3627
000
<210> 3628
<400> 3628
000

<210> 3629
<400> 3629
000
<210> 3630
<400> 3630
000
<210> 3631
<400> 3631
000
<210> 3632
<400> 3632
000
<210> 3633
<400> 3633
000
<210> 3634
<400> 3634
000
<210> 3635
<400> 3635
000
<210> 3636
<400> 3636
000
<210> 3637
<400> 3637
000
<210> 3638
<400> 3638
000
<210> 3639
<400> 3639
000
<210> 3640
<400> 3640
000
<210> 3641
<400> 3641
000

<210> 3642
<400> 3642
000
<210> 3643
<400> 3643
000
<210> 3644
<400> 3644
000
<210> 3645
<400> 3645
000
<210> 3646
<400> 3646
000
<210> 3647
<400> 3647
000
<210> 3648
<400> 3648
000
<210> 3649
<400> 3649
000
<210> 3650
<400> 3650
000
<210> 3651
<400> 3651
000
<210> 3652
<400> 3652
000
<210> 3653
<400> 3653
000
<210> 3654
<400> 3654
000

<210> 3655
<400> 3655
000
<210> 3656
<400> 3656
000
<210> 3657
<400> 3657
000
<210> 3658
<400> 3658
000
<210> 3659
<400> 3659
000
<210> 3660
<400> 3660
000
<210> 3661
<400> 3661
000
<210> 3662
<400> 3662
000
<210> 3663
<400> 3663
000
<210> 3664
<400> 3664
000
<210> 3665
<400> 3665
000
<210> 3666
<400> 3666
000
<210> 3667
<400> 3667
000

<210> 3668
<400> 3668
000
<210> 3669
<400> 3669
000
<210> 3670
<400> 3670
000
<210> 3671
<400> 3671
000
<210> 3672
<400> 3672
000
<210> 3673
<400> 3673
000
<210> 3674
<400> 3674
000
<210> 3675
<400> 3675
000
<210> 3676
<400> 3676
000
<210> 3677
<400> 3677
000
<210> 3678
<400> 3678
000
<210> 3679
<400> 3679
000
<210> 3680
<400> 3680
000

<210> 3681
<400> 3681
000
<210> 3682
<400> 3682
000
<210> 3683
<400> 3683
000
<210> 3684
<400> 3684
000
<210> 3685
<400> 3685
000
<210> 3686
<400> 3686
000
<210> 3687
<400> 3687
000
<210> 3688
<400> 3688
000
<210> 3689
<400> 3689
000
<210> 3690
<400> 3690
000
<210> 3691
<400> 3691
000
<210> 3692
<400> 3692
000
<210> 3693
<400> 3693
000

<210> 3694
<400> 3694
000
<210> 3695
<400> 3695
000
<210> 3696
<400> 3696
000
<210> 3697
<400> 3697
000
<210> 3698
<400> 3698
000
<210> 3699
<400> 3699
000
<210> 3700
<400> 3700
000
<210> 3701
<400> 3701
000
<210> 3702
<400> 3702
000
<210> 3703
<400> 3703
000
<210> 3704
<400> 3704
000
<210> 3705
<400> 3705
000
<210> 3706
<400> 3706
000

<210> 3707
<400> 3707
000
<210> 3708
<400> 3708
000
<210> 3709
<400> 3709
000
<210> 3710
<400> 3710
000
<210> 3711
<400> 3711
000
<210> 3712
<400> 3712
000
<210> 3713
<400> 3713
000
<210> 3714
<400> 3714
000
<210> 3715
<400> 3715
000
<210> 3716
<400> 3716
000
<210> 3717
<400> 3717
000
<210> 3718
<400> 3718
000
<210> 3719
<400> 3719
000

<210> 3720
<400> 3720
000
<210> 3721
<400> 3721
000
<210> 3722
<400> 3722
000
<210> 3723
<400> 3723
000
<210> 3724
<400> 3724
000
<210> 3725
<400> 3725
000
<210> 3726
<400> 3726
000
<210> 3727
<400> 3727
000
<210> 3728
<400> 3728
000
<210> 3729
<400> 3729
000
<210> 3730
<400> 3730
000
<210> 3731
<400> 3731
000
<210> 3732
<400> 3732
000

<210> 3733
<400> 3733
000
<210> 3734
<400> 3734
000
<210> 3735
<400> 3735
000
<210> 3736
<400> 3736
000
<210> 3737
<400> 3737
000
<210> 3738
<400> 3738
000
<210> 3739
<400> 3739
000
<210> 3740
<400> 3740
000
<210> 3741
<400> 3741
000
<210> 3742
<400> 3742
000
<210> 3743
<400> 3743
000
<210> 3744
<400> 3744
000
<210> 3745
<400> 3745
000

<210> 3746
<400> 3746
000
<210> 3747
<400> 3747
000
<210> 3748
<400> 3748
000
<210> 3749
<400> 3749
000
<210> 3750
<400> 3750
000
<210> 3751
<400> 3751
000
<210> 3752
<400> 3752
000
<210> 3753
<400> 3753
000
<210> 3754
<400> 3754
000
<210> 3755
<400> 3755
000
<210> 3756
<400> 3756
000
<210> 3757
<400> 3757
000
<210> 3758
<400> 3758
000

<210> 3759
<400> 3759
000
<210> 3760
<400> 3760
000
<210> 3761
<400> 3761
000
<210> 3762
<400> 3762
000
<210> 3763
<400> 3763
000
<210> 3764
<400> 3764
000
<210> 3765
<400> 3765
000
<210> 3766
<400> 3766
000
<210> 3767
<400> 3767
000
<210> 3768
<400> 3768
000
<210> 3769
<400> 3769
000
<210> 3770
<400> 3770
000
<210> 3771
<400> 3771
000

<210> 3772
<400> 3772
000
<210> 3773
<400> 3773
000
<210> 3774
<400> 3774
000
<210> 3775
<400> 3775
000
<210> 3776
<400> 3776
000
<210> 3777
<400> 3777
000
<210> 3778
<400> 3778
000
<210> 3779
<400> 3779
000
<210> 3780
<400> 3780
000
<210> 3781
<400> 3781
000
<210> 3782
<400> 3782
000
<210> 3783
<400> 3783
000
<210> 3784
<400> 3784
000

<210> 3785
<400> 3785
000
<210> 3786
<400> 3786
000
<210> 3787
<400> 3787
000
<210> 3788
<400> 3788
000
<210> 3789
<400> 3789
000
<210> 3790
<400> 3790
000
<210> 3791
<400> 3791
000
<210> 3792
<400> 3792
000
<210> 3793
<400> 3793
000
<210> 3794
<400> 3794
000
<210> 3795
<400> 3795
000
<210> 3796
<400> 3796
000
<210> 3797
<400> 3797
000

<210> 3798
<400> 3798
000
<210> 3799
<400> 3799
000
<210> 3800
<400> 3800
000
<210> 3801
<400> 3801
000
<210> 3802
<400> 3802
000
<210> 3803
<400> 3803
000
<210> 3804
<400> 3804
000
<210> 3805
<400> 3805
000
<210> 3806
<400> 3806
000
<210> 3807
<400> 3807
000
<210> 3808
<400> 3808
000
<210> 3809
<400> 3809
000
<210> 3810
<400> 3810
000

<210> 3811
<400> 3811
000
<210> 3812
<400> 3812
000
<210> 3813
<400> 3813
000
<210> 3814
<400> 3814
000
<210> 3815
<400> 3815
000
<210> 3816
<400> 3816
000
<210> 3817
<400> 3817
000
<210> 3818
<400> 3818
000
<210> 3819
<400> 3819
000
<210> 3820
<400> 3820
000
<210> 3821
<400> 3821
000
<210> 3822
<400> 3822
000
<210> 3823
<400> 3823
000

<210> 3824
<400> 3824
000
<210> 3825
<400> 3825
000
<210> 3826
<400> 3826
000
<210> 3827
<400> 3827
000
<210> 3828
<400> 3828
000
<210> 3829
<400> 3829
000
<210> 3830
<400> 3830
000
<210> 3831
<400> 3831
000
<210> 3832
<400> 3832
000
<210> 3833
<400> 3833
000
<210> 3834
<400> 3834
000
<210> 3835
<400> 3835
000
<210> 3836
<400> 3836
000

<210> 3837
<400> 3837
000
<210> 3838
<400> 3838
000
<210> 3839
<400> 3839
000
<210> 3840
<400> 3840
000
<210> 3841
<400> 3841
000
<210> 3842
<400> 3842
000
<210> 3843
<400> 3843
000
<210> 3844
<400> 3844
000
<210> 3845
<400> 3845
000
<210> 3846
<400> 3846
000
<210> 3847
<400> 3847
000
<210> 3848
<400> 3848
000
<210> 3849
<400> 3849
000

<210> 3850
<400> 3850
000
<210> 3851
<400> 3851
000
<210> 3852
<400> 3852
000
<210> 3853
<400> 3853
000
<210> 3854
<400> 3854
000
<210> 3855
<400> 3855
000
<210> 3856
<400> 3856
000
<210> 3857
<400> 3857
000
<210> 3858
<400> 3858
000
<210> 3859
<400> 3859
000
<210> 3860
<400> 3860
000
<210> 3861
<400> 3861
000
<210> 3862
<400> 3862
000

<210> 3863
<400> 3863
000
<210> 3864
<400> 3864
000
<210> 3865
<400> 3865
000
<210> 3866
<400> 3866
000
<210> 3867
<400> 3867
000
<210> 3868
<400> 3868
000
<210> 3869
<400> 3869
000
<210> 3870
<400> 3870
000
<210> 3871
<400> 3871
000
<210> 3872
<400> 3872
000
<210> 3873
<400> 3873
000
<210> 3874
<400> 3874
000
<210> 3875
<400> 3875
000

<210> 3876
<400> 3876
000
<210> 3877
<400> 3877
000
<210> 3878
<400> 3878
000
<210> 3879
<400> 3879
000
<210> 3880
<400> 3880
000
<210> 3881
<400> 3881
000
<210> 3882
<400> 3882
000
<210> 3883
<400> 3883
000
<210> 3884
<400> 3884
000
<210> 3885
<400> 3885
000
<210> 3886
<400> 3886
000
<210> 3887
<400> 3887
000
<210> 3888
<400> 3888
000

<210> 3889
<400> 3889
000
<210> 3890
<400> 3890
000
<210> 3891
<400> 3891
000
<210> 3892
<400> 3892
000
<210> 3893
<400> 3893
000
<210> 3894
<400> 3894
000
<210> 3895
<400> 3895
000
<210> 3896
<400> 3896
000
<210> 3897
<400> 3897
000
<210> 3898
<400> 3898
000
<210> 3899
<400> 3899
000
<210> 3900
<400> 3900
000
<210> 3901
<400> 3901
000

<210> 3902
<400> 3902
000
<210> 3903
<400> 3903
000
<210> 3904
<400> 3904
000
<210> 3905
<400> 3905
000
<210> 3906
<400> 3906
000
<210> 3907
<400> 3907
000
<210> 3908
<400> 3908
000
<210> 3909
<400> 3909
000
<210> 3910
<400> 3910
000
<210> 3911
<400> 3911
000
<210> 3912
<400> 3912
000
<210> 3913
<400> 3913
000
<210> 3914
<400> 3914
000

<210> 3915
<400> 3915
000
<210> 3916
<400> 3916
000
<210> 3917
<400> 3917
000
<210> 3918
<400> 3918
000
<210> 3919
<400> 3919
000
<210> 3920
<400> 3920
000
<210> 3921
<400> 3921
000
<210> 3922
<400> 3922
000
<210> 3923
<400> 3923
000
<210> 3924
<400> 3924
000
<210> 3925
<400> 3925
000
<210> 3926
<400> 3926
000
<210> 3927
<400> 3927
000

<210> 3928
<400> 3928
000
<210> 3929
<400> 3929
000
<210> 3930
<400> 3930
000
<210> 3931
<400> 3931
000
<210> 3932
<400> 3932
000
<210> 3933
<400> 3933
000
<210> 3934
<400> 3934
000
<210> 3935
<400> 3935
000
<210> 3936
<400> 3936
000
<210> 3937
<400> 3937
000
<210> 3938
<400> 3938
000
<210> 3939
<400> 3939
000
<210> 3940
<400> 3940
000

<210> 3941
<400> 3941
000
<210> 3942
<400> 3942
000
<210> 3943
<400> 3943
000
<210> 3944
<400> 3944
000
<210> 3945
<400> 3945
000
<210> 3946
<400> 3946
000
<210> 3947
<400> 3947
000
<210> 3948
<400> 3948
000
<210> 3949
<400> 3949
000
<210> 3950
<400> 3950
000
<210> 3951
<400> 3951
000
<210> 3952
<400> 3952
000
<210> 3953
<400> 3953
000

<210> 3954
<400> 3954
000
<210> 3955
<400> 3955
000
<210> 3956
<400> 3956
000
<210> 3957
<400> 3957
000
<210> 3958
<400> 3958
000
<210> 3959
<400> 3959
000
<210> 3960
<400> 3960
000
<210> 3961
<400> 3961
000
<210> 3962
<400> 3962
000
<210> 3963
<400> 3963
000
<210> 3964
<400> 3964
000
<210> 3965
<400> 3965
000
<210> 3966
<400> 3966
000

<210> 3967
<400> 3967
000
<210> 3968
<400> 3968
000
<210> 3969
<400> 3969
000
<210> 3970
<400> 3970
000
<210> 3971
<400> 3971
000
<210> 3972
<400> 3972
000
<210> 3973
<400> 3973
000
<210> 3974
<400> 3974
000
<210> 3975
<400> 3975
000
<210> 3976
<400> 3976
000
<210> 3977
<400> 3977
000
<210> 3978
<400> 3978
000
<210> 3979
<400> 3979
000

<210> 3980
<400> 3980
000
<210> 3981
<400> 3981
000
<210> 3982
<400> 3982
000
<210> 3983
<400> 3983
000
<210> 3984
<400> 3984
000
<210> 3985
<400> 3985
000
<210> 3986
<400> 3986
000
<210> 3987
<400> 3987
000
<210> 3988
<400> 3988
000
<210> 3989
<400> 3989
000
<210> 3990
<400> 3990
000
<210> 3991
<400> 3991
000
<210> 3992
<400> 3992
000

<210> 3993
<400> 3993
000
<210> 3994
<400> 3994
000
<210> 3995
<400> 3995
000
<210> 3996
<400> 3996
000
<210> 3997
<400> 3997
000
<210> 3998
<400> 3998
000
<210> 3999
<400> 3999
000
<210> 4000
<400> 4000
000
<210> 4001
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:36 - VH CDR1
<400> 4001
Gly Thr Phe Ala Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 4002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:36 - VH CDR2

<400> 4002

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

1

5

10

15

Gly

<210> 4003

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VH CDR3

<400> 4003

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro

1

5

10

15

<210> 4004

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL CDR1

<400> 4004

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 4005

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL CDR2

<400> 4005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1

5

<210> 4006

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL CDR3

<400> 4006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr

1 5
<210> 4007
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:36 - VH FR1
<400> 4007
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25
<210> 4008
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:36 - VH FR2
<400> 4008
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10
<210> 4009
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:36 - VH FR3
<400> 4009
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 4010
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成:36 - VH FR4
<400> 4010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 4011

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VH DNA

<400> 4011

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcgca acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttcctc tctccggtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300
 ggacgggggat acaccagaca cttctggttt gaccctctggg gacagggtac attggtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 4012

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VH蛋白

<400> 4012

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ala Thr Tyr

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 4013

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL FR1

<400> 4013

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 4014

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL FR2

<400> 4014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 4015

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL FR3

<400> 4015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20

25

30

<210> 4016

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成:36 - VL FR4

<400> 4016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1	5	10
<210> 4017		
<211> 318		
<212> DNA		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成:36 - VL DNA		
<400> 4017		
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60		
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120		
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180		
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240		
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300		
accaaggttg agatcaaa 318		
<210> 4018		
<211> 106		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 合成:36 - VL蛋白		
<400> 4018		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr		
	20	25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
	35	40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr		
	85	90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
	100	105

抗CD112R抗体结合到CD112R

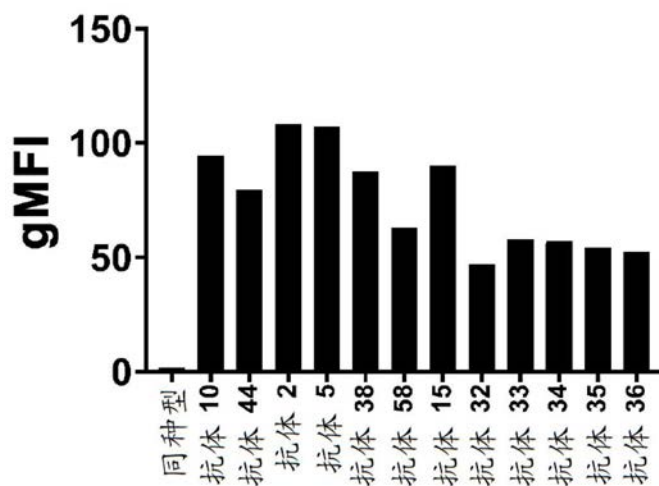


图1

抗CD112R抗体阻断CD112与CD112R表达细胞的结合

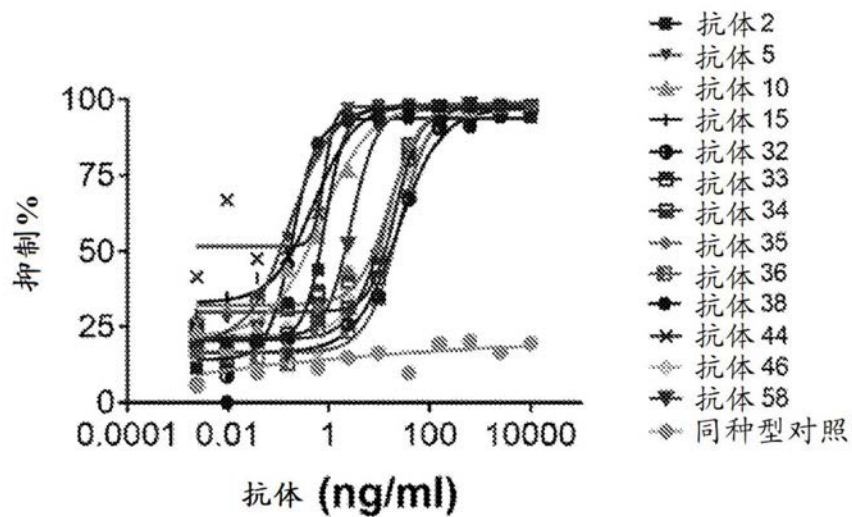


图2A

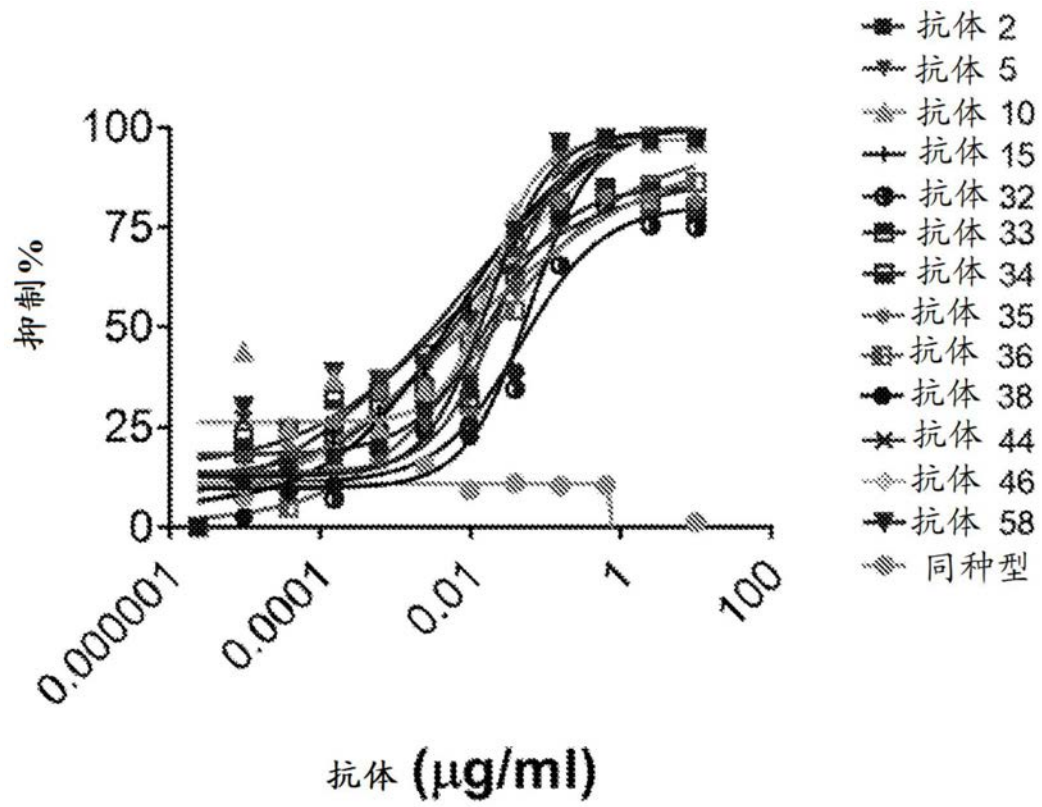


图2B

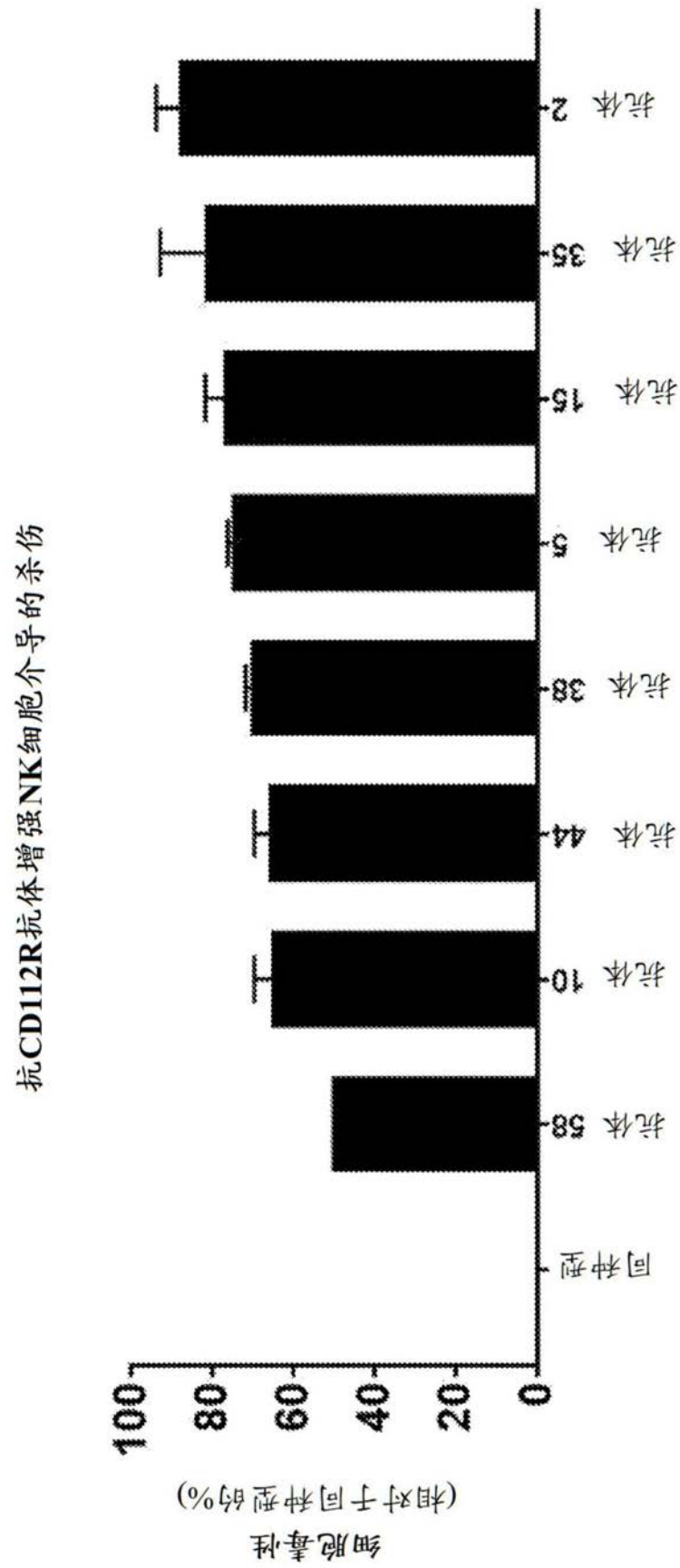


图3

抗CD112R抗体增强抗原驱动的CD8⁺ T细胞活化，
如通过IFN γ 分泌所测量

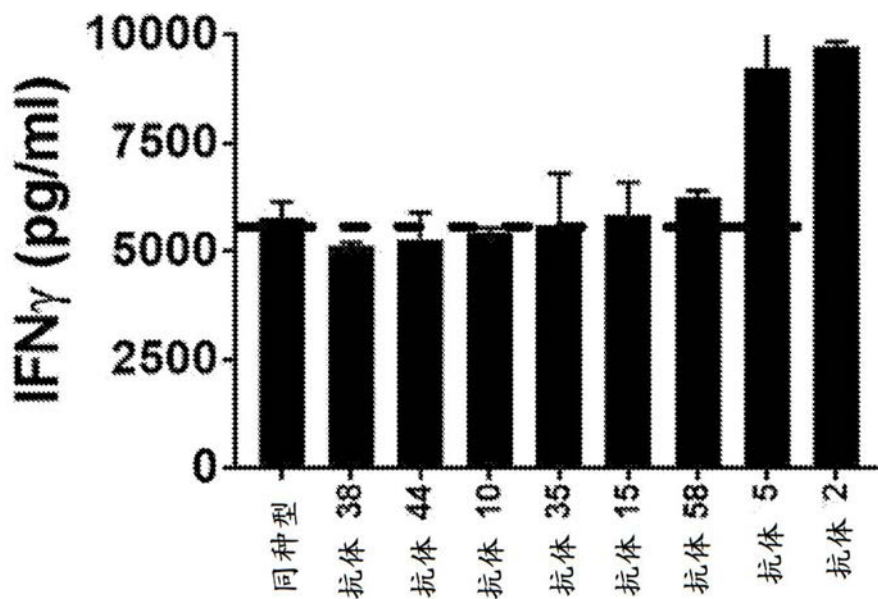


图4

CD112R和Tigit组合阻断的体内功效

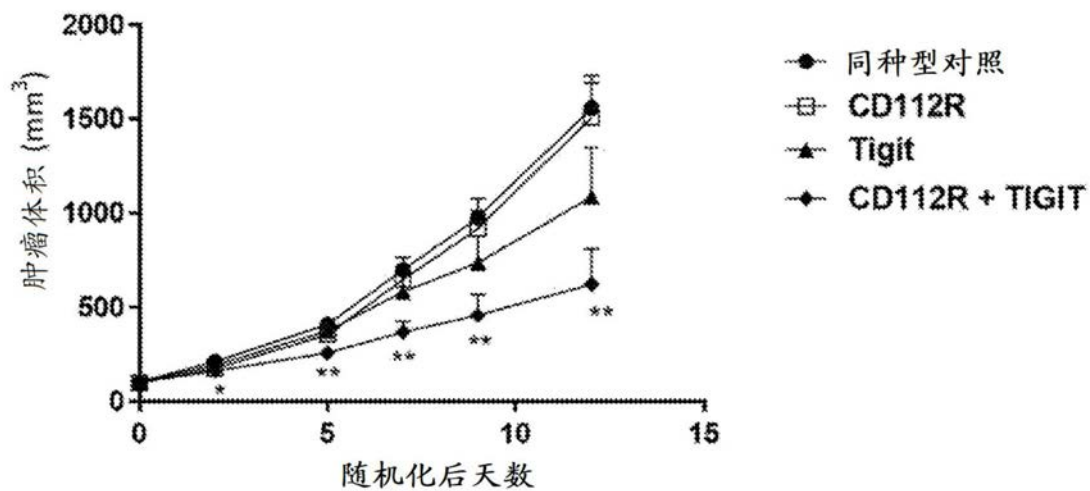


图5

抗CD3活化后PBMC中的CD112R表达增加

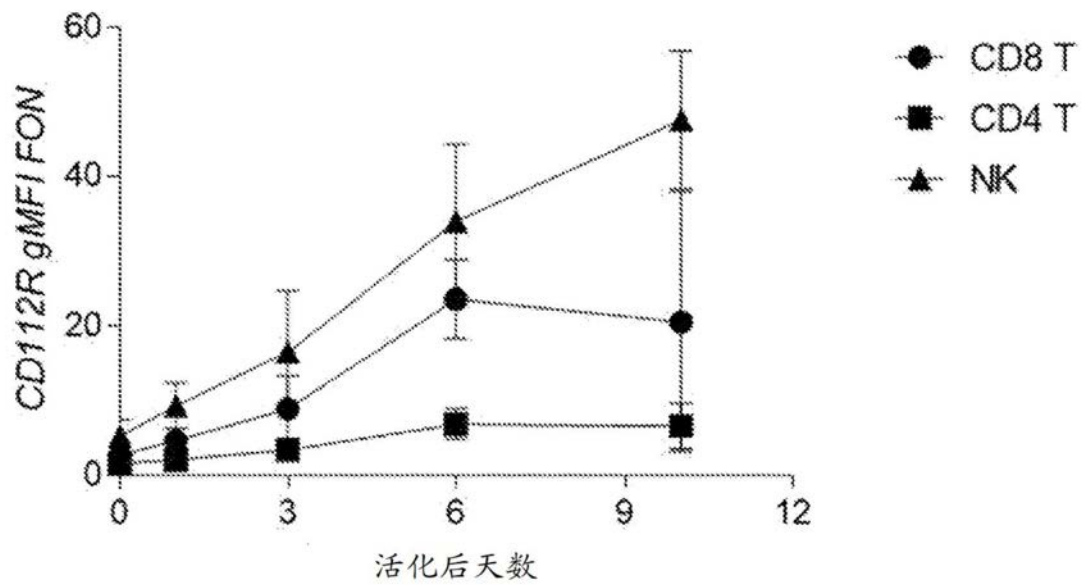


图6

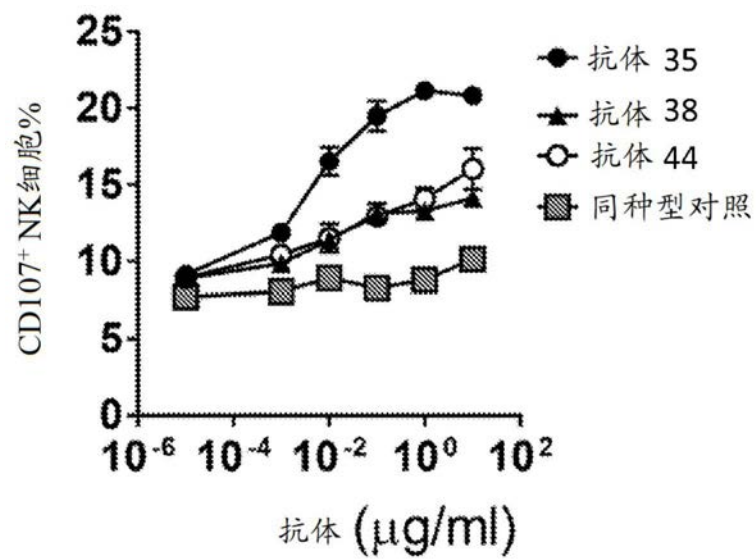


图7

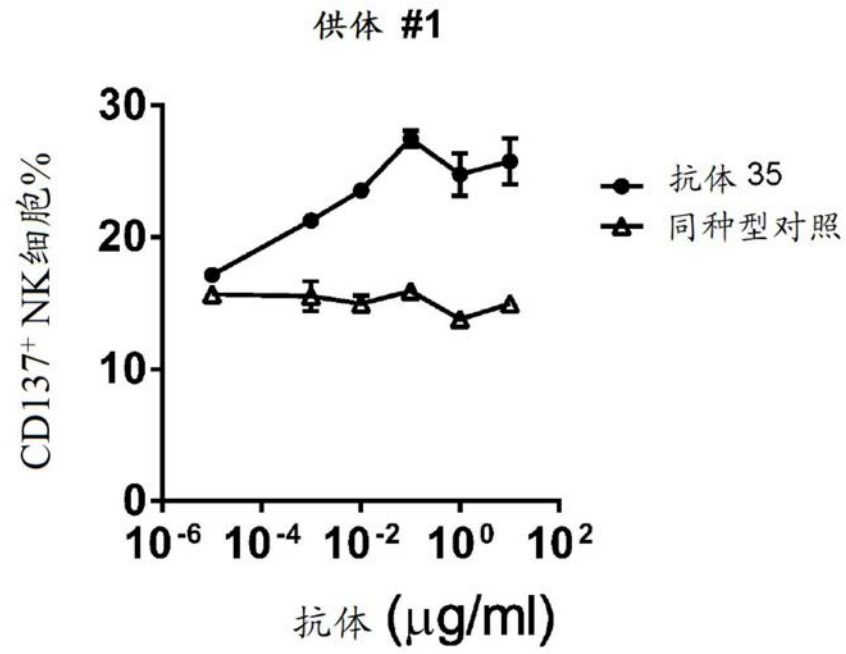


图8A

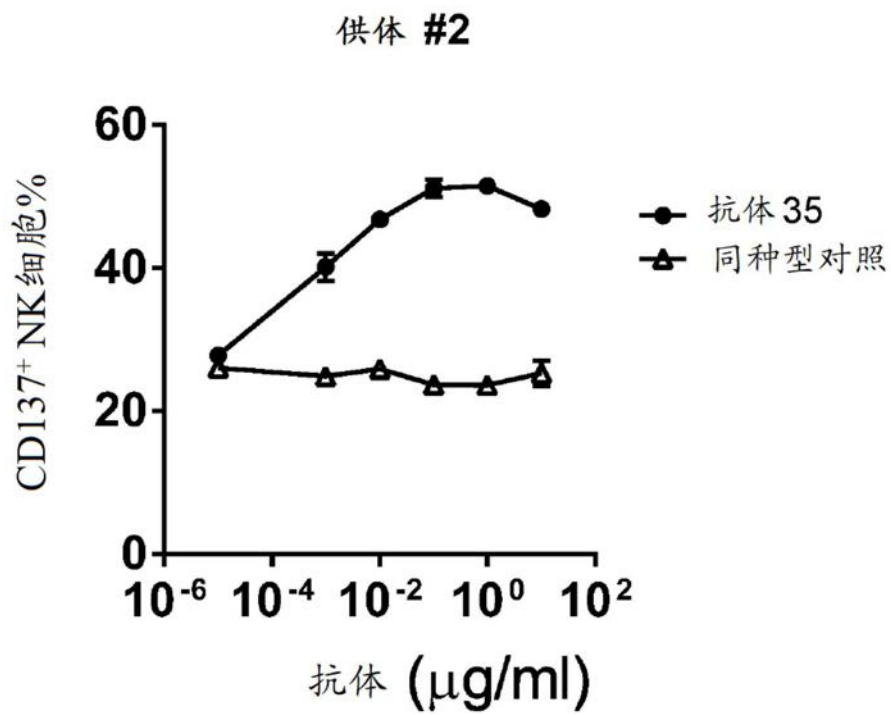


图8B

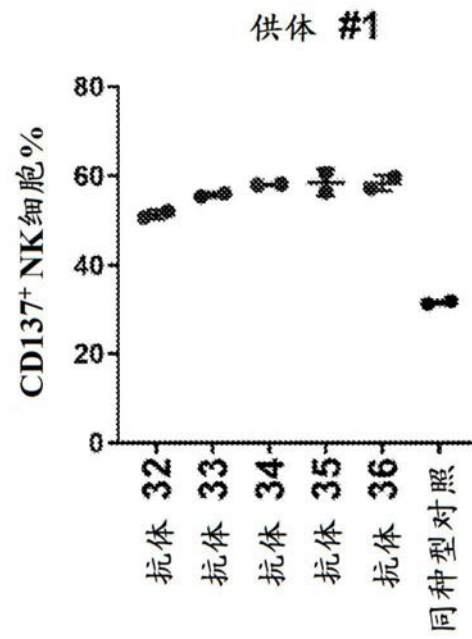


图8C

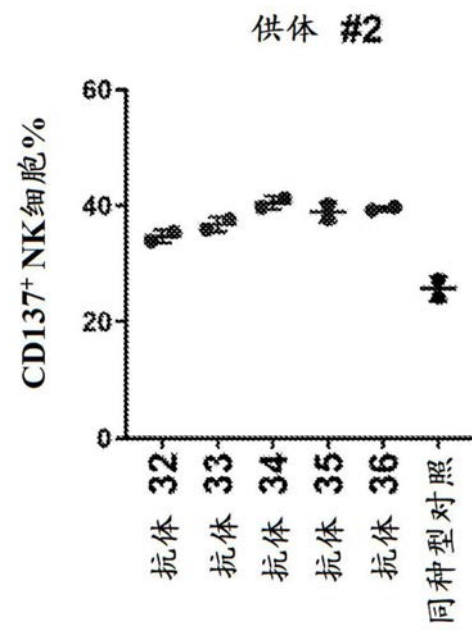


图8D

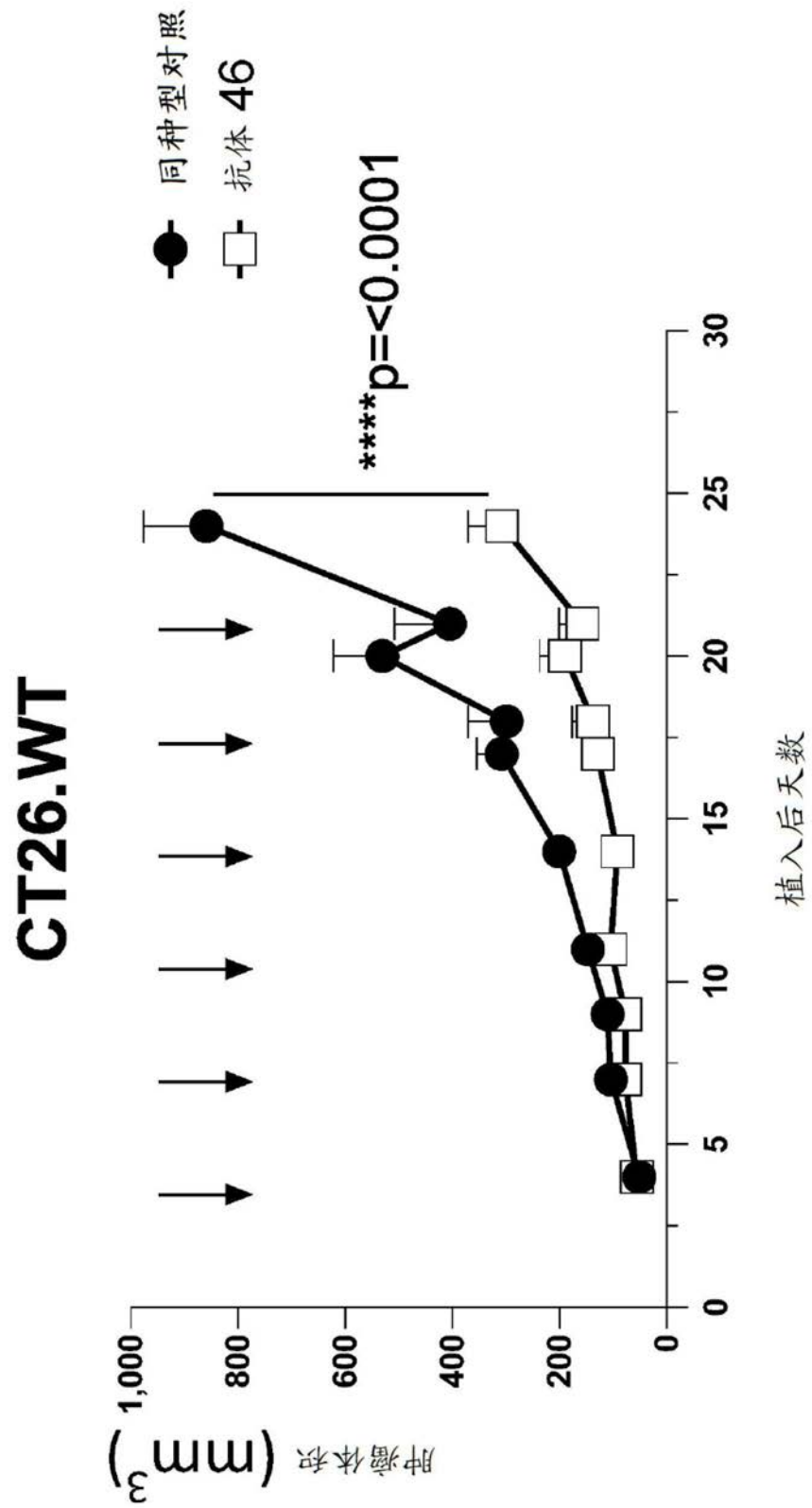


图9

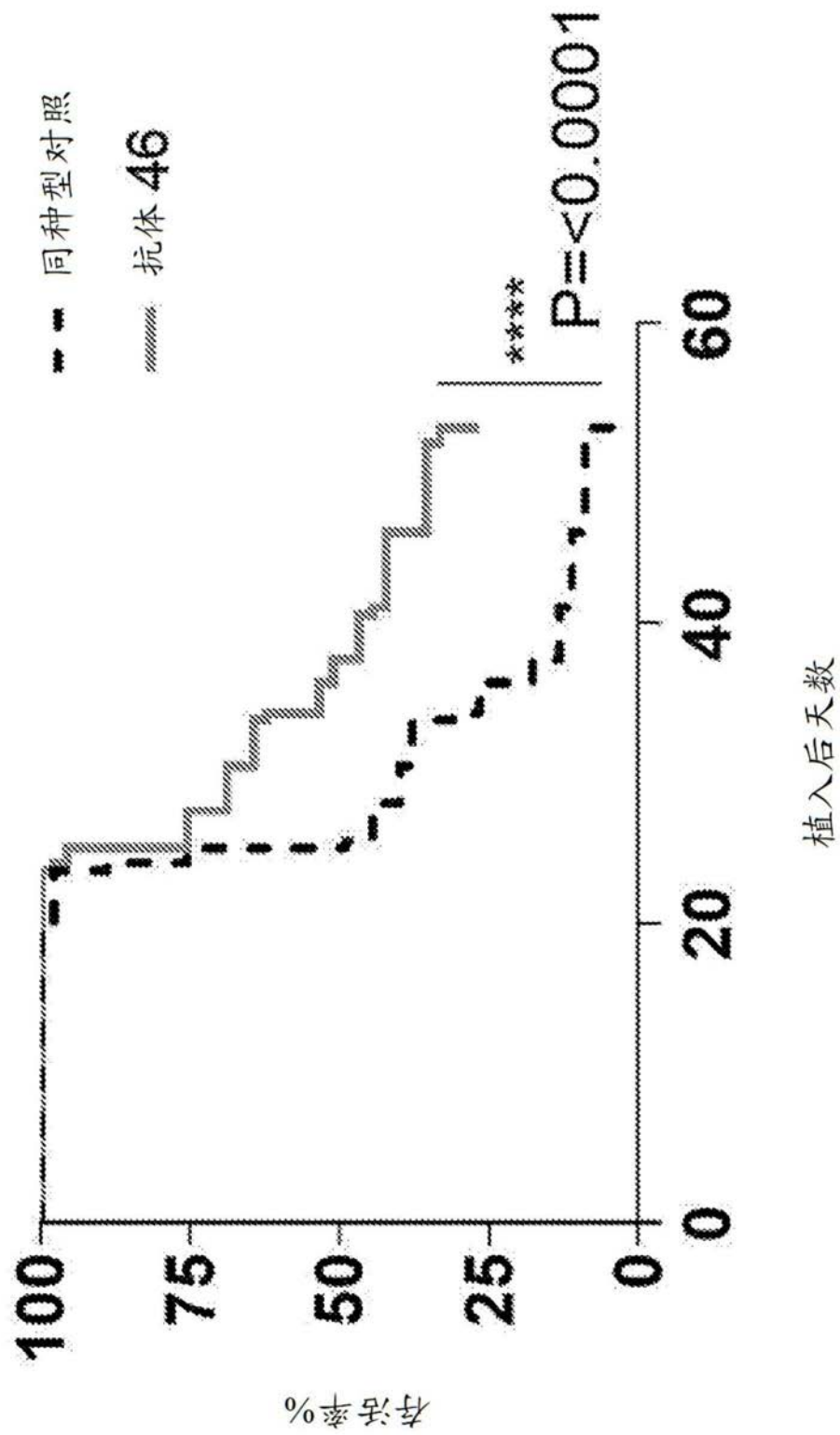


图10A

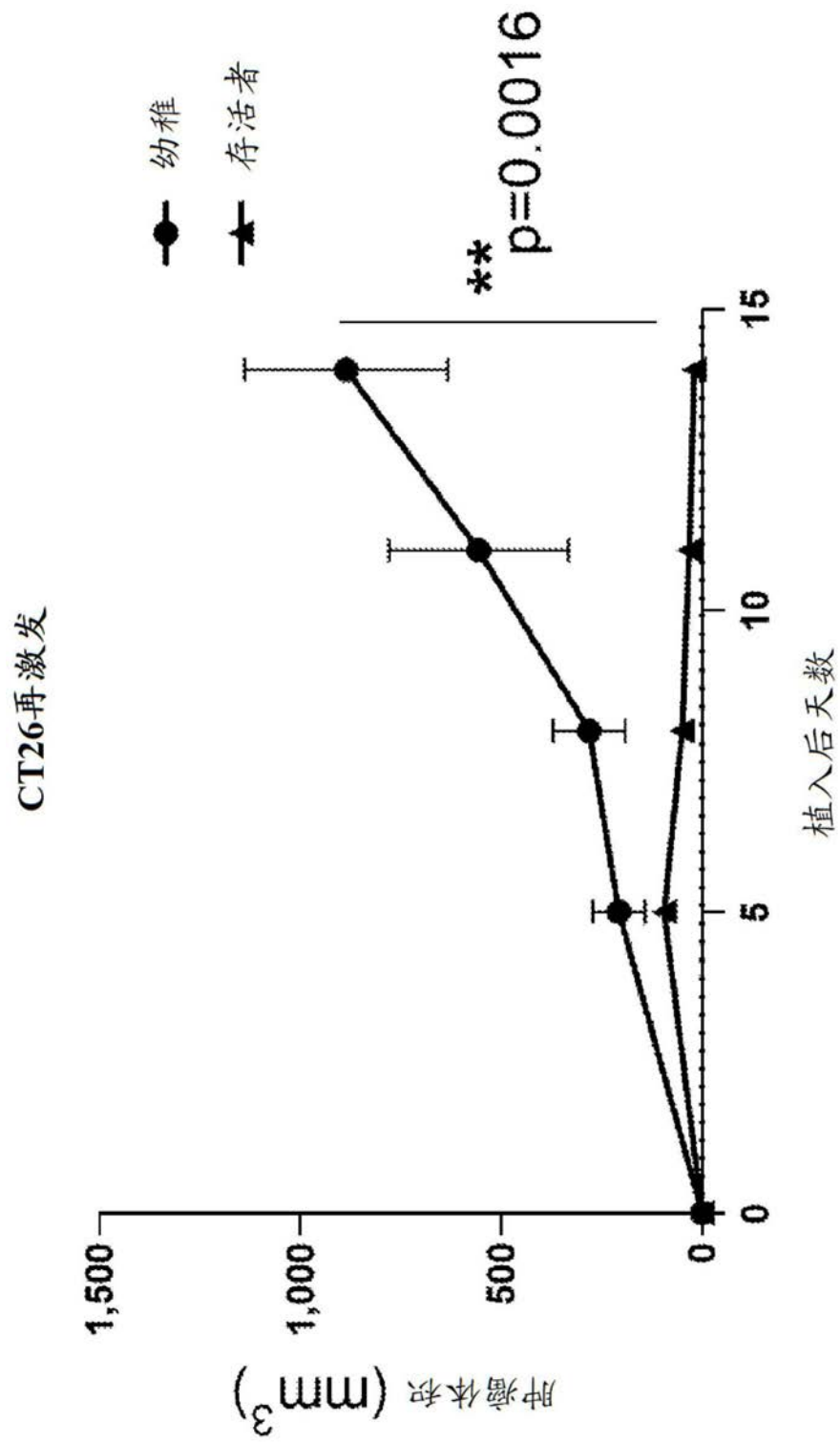


图10B

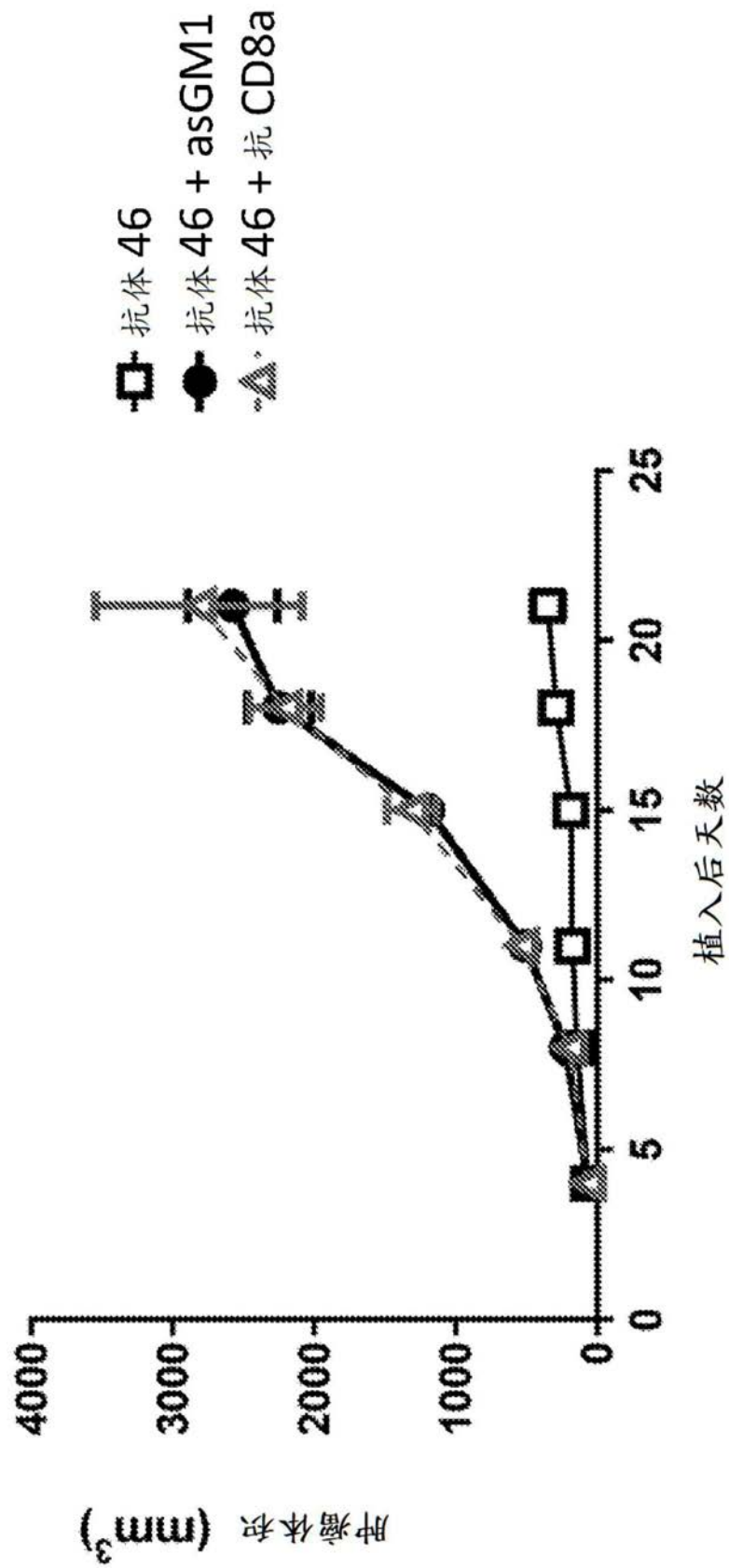


图11

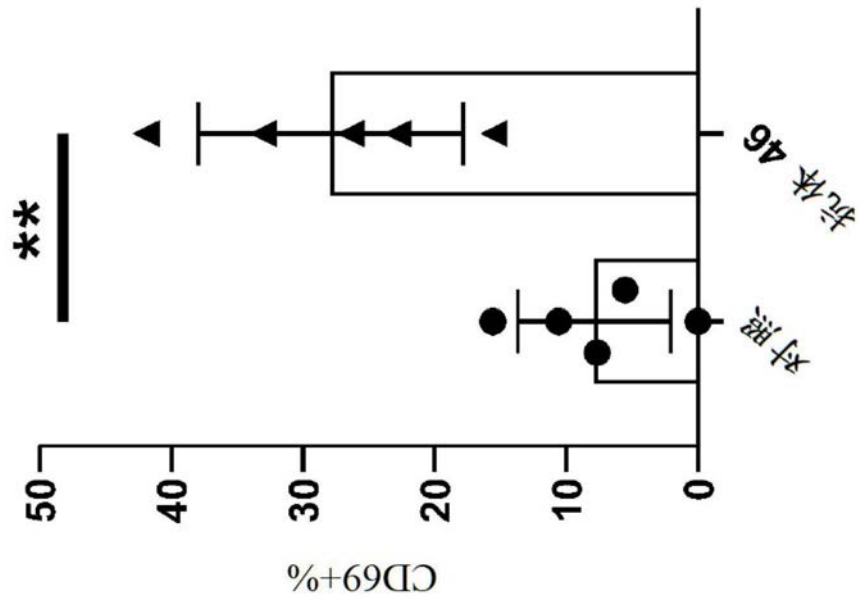


图12A

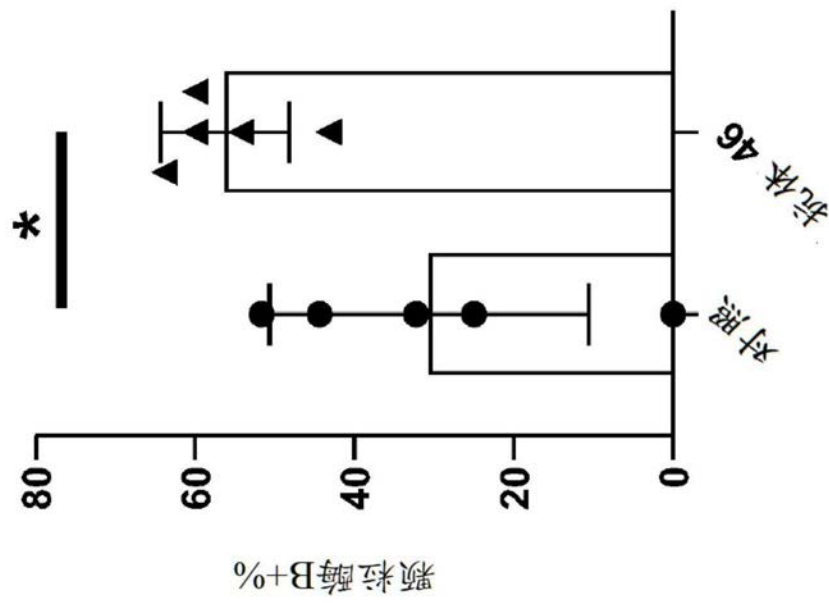


图12B

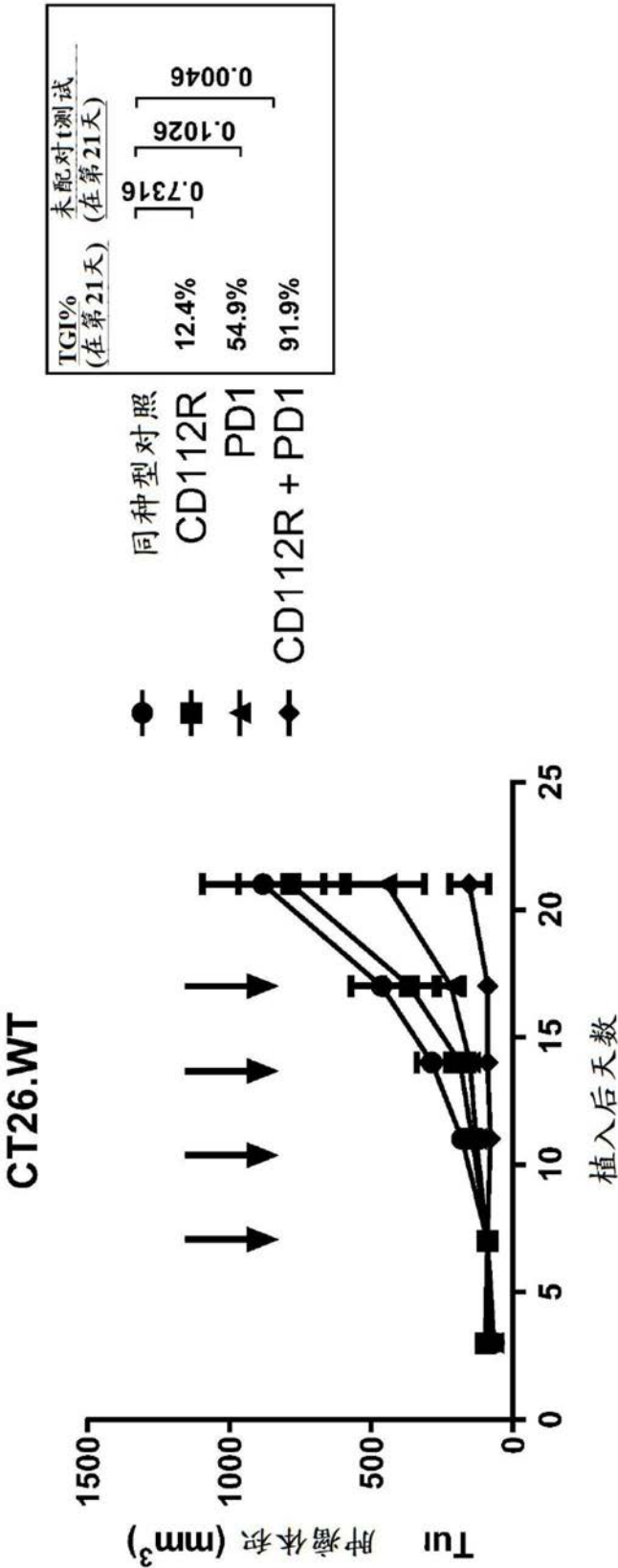


图13A

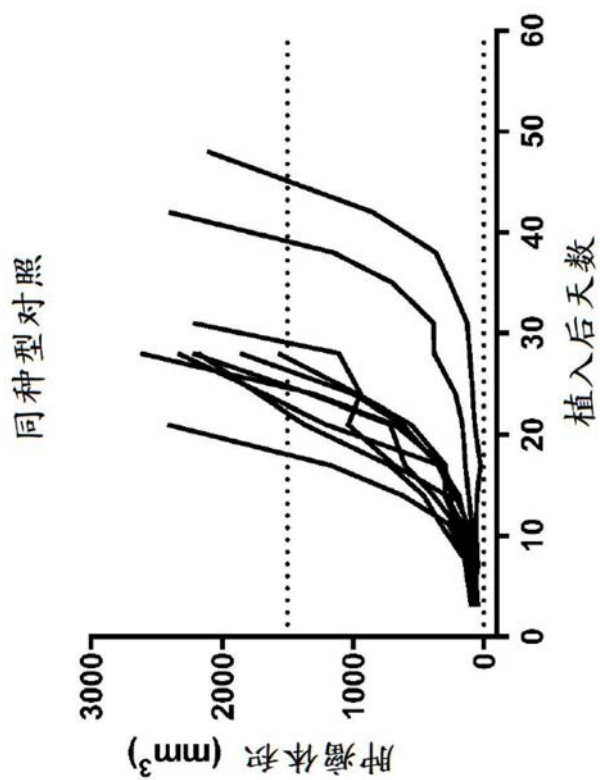


图13B

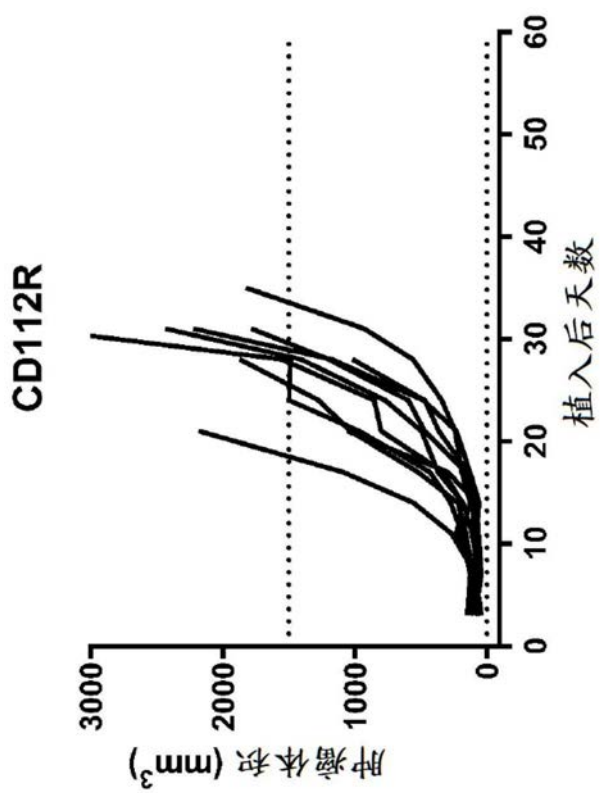


图13C

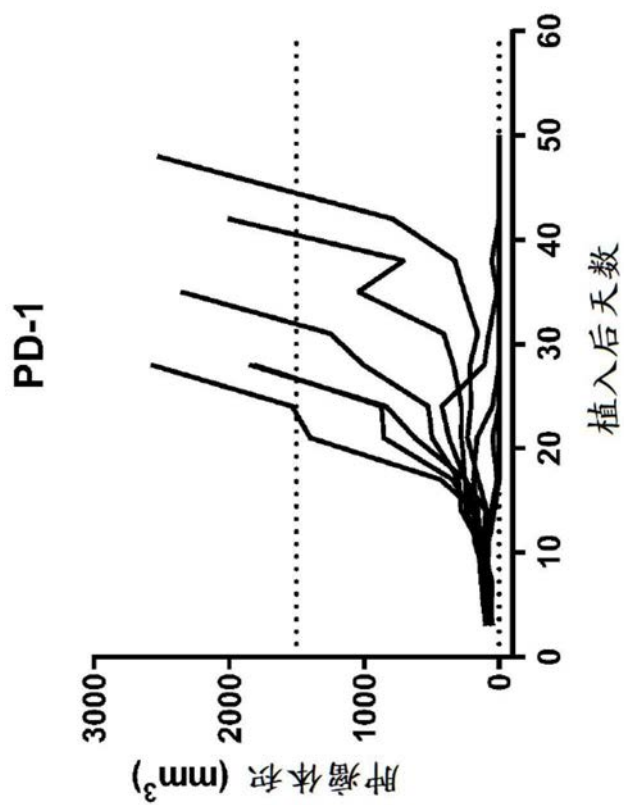


图13D

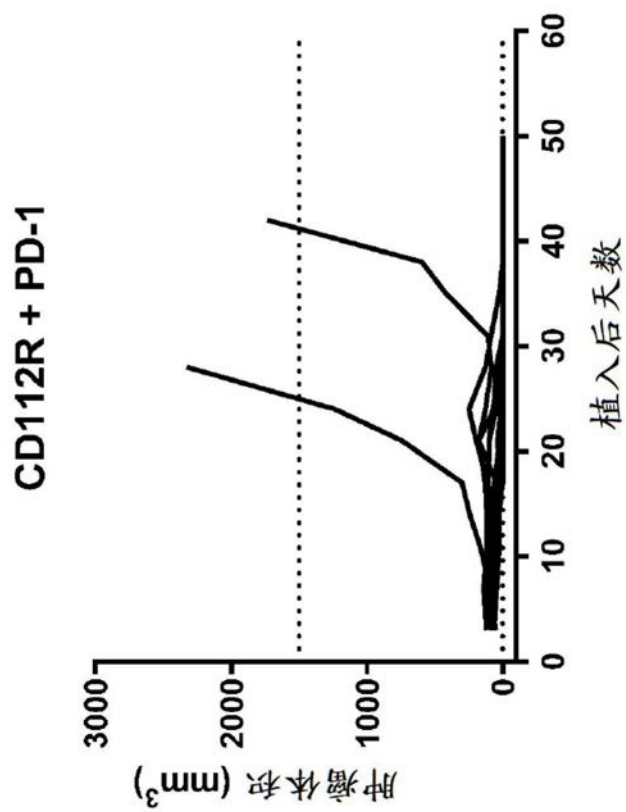


图13E

组	无肿瘤存活者 (在10只中)
同种型对照	0
CD112R	0
PD-1	4
CD112R + PD-1	8

图13F

36H1	GTFATYAIS	9	77.78%
44H1	GTFDNYYIS	9	66.67%
33H1	GTFGNY AIS	9	77.78%
47H1	GTFSNYAIS	9	88.89%
35H1	GTFSSAAIS	9	88.89%
34H1	GTFSSAAIS	9	88.89%
32H1	GTFSSY AIS	9	100%
38H1	FTFSGH LMS	9	44.44%
10H1	FTFDDYAVH	9	44.44%
2H1	FTFSEYTMN	9	44.44%
5H1	FTFSDYAMI	9	55.56%
58H1	FTFGDYAMS	9	55.56%
46H1	FTFGDYAMS	9	55.56%
15H1	FTFGDVAMS	9	44.44%

图14A

35H2	--NIIPIVGIAN YAQKFQG	17	82.35%
33H2	--GIIPIPGIAN YAQKFQG	17	88.24%
36H2	--GIFPLSGTANYA QKFQG	17	88.24%
34H2	--GIFPISGHANYA QKFQG	17	88.24%
32H2	--GIIPISGTANYA QKFQG	17	100%
44H2	--GIFPIFGTANYA QKFQG	17	88.24%
47H2	--GIIPIFGTANYA QKFQG	17	94.12%
58H2	FIGSKFYGGETEY TASVKG	19	23.53%
15H2	YIGSKAYGGETEY TASVKG	19	23.53%
46H2	FIGSKAYGGTTEY TASVKG	19	29.41%
10H2	--GISWSSGLIGYADSVKG	17	41.18%
2H2	--AIVGSGDSTYYADSVKG	17	23.53%
5H2	--AISGGGESTYYADSVKG	17	23.53%
38H2	--AISGSAGETYYADSVKG	17	29.41%

图14B

15H3	-ARAGHSYG---SIASNWFDP	17	31.25%
35H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
32H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
33H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
34H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
36H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
38H3	--ARDAYYDDWSGWADWYFDL	19	31.25%
44H3	AREVGHY-----SGSPYYMDV	16	7.14%
10H3	AKG--PPT----YQDYFDL--	13	18.18%
2H3	--AKDYSSG---DWIDYGMDV	16	25%
5H3	--AKDYSSG---DWIDYGMDV	16	25%
58H3	ARG-----P---RRYTYGMDV	13	9.09%
46H3	ARG-----P---RRYTYGMDV	13	9.09%
47H3	ARGRGALAL---VGPYYGMDV	18	12.50%

图14C

10L1	RASQSVS-----RYLA	11	72.73%
38L1	RASQSVS-----RYLA	11	72.73%
44L1	RASQSIN-----SWLA	11	72.73%
2L1	QASQDIS-----NYLN	11	72.73%
5L1	QASQDIS-----NYLN	11	72.73%
58L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
15L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
35L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
46L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
32L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
33L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
34L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
36L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
47L1	RSSQSLLHSNGYNYLD	16	54.55%

图14D

47L2	LGSHRAS	7	28.57%
2L2	DASNLAT	7	42.86%
5L2	DASNLAT	7	42.86%
10L2	DASNRAT	7	28.57%
38L2	DASNRAT	7	28.57%
44L2	DASSLES	7	71.43%
58L2	AASSLQS	7	100%
35L2	AASSLQS	7	100%
46L2	AASSLQS	7	100%
32L2	AASSLQS	7	100%
33L2	AASSLQS	7	100%
34L2	AASSLQS	7	100%
36L2	AASSLQS	7	100%
15L2	GASSLQS	7	85.71%

图14E

47L3	-MQALRAPT-	8	0%
15L3	-QQGFYTPWT	9	14.29%
44L3	QQVGPYL--T	8	28.57%
58L3	QQSSTPL--T	8	42.86%
46L3	QQSSTPL--T	8	42.86%
35L3	QQSDILYT--	8	100%
32L3	QQSDILYT--	8	100%
33L3	QQSDILYT--	8	100%
34L3	QQSDILYT--	8	100%
36L3	QQSDILYT--	8	100%
10L3	QQVSFFPPIT	10	25%
2L3	QQFDLLPPT-	9	50%
5L3	QQFDLLPPT-	9	50%
38L3	QQVSLLPPT-	9	37.5%

图14F

FR1

36VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
33VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
35VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
32VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
34VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
44VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	100%
47VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG	96.15%
58VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG	53.85%
46VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG	53.85%
15VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG	53.85%
10VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG	53.85%
38VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG	50%
2VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	57.69%
5VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG	50%

图15A

FR2

36VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
33VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
35VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
32VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
34VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
44VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
47VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
58VH	WFRQAPGKGLEWVG	78.57%
46VH	WFRQAPGKGLEWVG	78.57%
15VH	WFRQAPGKGLEWVG	78.57%
10VH	WV-----WVS	60%
38VH	WVRQAPGKGLEWVS	78.57%
2VH	WVRQAPGKGLEWVS	78.57%
5VH	WVRQAPGKGLEWVS	78.57%

图15B

FR3

36VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
33VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
35VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
32VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
34VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
44VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
47VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	TAVYYC	100%
58VH	RFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTED	TAVYYC	60%
46VH	RFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTED	TAVYYC	60%
15VH	RFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTED	TAVYYC	60%
10VH	RFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAED	TAVYYC	53.33%
38VH	RFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED	TAVYYC	60%
2VH	RFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED	TAVYYC	60%
5VH	RFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED	TAVYYC	60%

图15C

FR4

36VH	WGQGTLVTVSS	100%
33VH	WGQGTLVTVSS	100%
35VH	WGQGTLVTVSS	100%
32VH	WGQGTLVTVSS	100%
34VH	WGQGTLVTVSS	100%
44VH	WGKGTTVTVSS	81.82%
47VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
58VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
46VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
15VH	WGQGTLVTVSS	100%
10VH	WGRGTLVTVSS	90.91%
38VH	WGRGTLVTVSS	90.91%
2VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
5VH	WGQGTTVTVSS	90.91%

图15D

FR1

47VL	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISC	52.17%
10VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	52.17%
38VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	52.17%
2VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
5VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
44VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITC	95.65%
15VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
58VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
46VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
35VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
32VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
33VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
34VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%
36VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	100%

图15E

FR2

47VL	WYLQKPGQSPQLLIY	76.33%
10VL	WYQQKPGQAPRLLIY	86.67%
38VL	WYQQKPGQAPRLLIY	86.67%
2VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
5VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
44VL	WYQQKPGKAPKLLIS	93.33%
15VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
58VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
46VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
35VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
32VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
33VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
34VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
36VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%

图15F

FR3

47VL	GVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYC	71.88%
10VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC	87.5%
38VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYC	87.5%
2VL	GVPSRFSGSGSGTDFTFITISSELPEDIATYYC	93.75%
5VL	GVPSRFSGSGSGTDFTFITISSELPEDIATYYC	93.75%
44VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPDDFATYYC	93.75%
15VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
58VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
46VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
35VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
32VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
33VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
34VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%
36VL	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFATYYC	100%

图15G

FR4

47VL	FGGGTKVEIK	100%
10VL	FGGGTKVEIK	100%
38VL	FGGGTKVEIK	100%
2VL	FGGGTKVEIK	100%
5VL	FGGGTKVEIK	100%
44VL	FGGGTKVEIK	100%
15VL	FGGGTKVEIK	100%
58VL	FGGGTKVEIK	100%
46VL	FGGGTKVEIK	100%
35VL	FGGGTKVEIK	100%
32VL	FGGGTKVEIK	100%
33VL	FGGGTKVEIK	100%
34VL	FGGGTKVEIK	100%
36VL	FGGGTKVEIK	100%

图15H

可变区序列

```

36VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFATYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PLSGTA
33VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFGNIAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PIPGIA
35VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSAAI SWVRQAPGQGLEWMGNI--PIVGIA
32VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PISGTA
34VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSAAI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PISGHA
44VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFDNYI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PIFGTA
47VH EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSDNYI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PIFGTA
58VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKFYGGET
46VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKAYGGTT
15VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDVAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKAYGGET
10VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFDDYAVHWVRQAPGKGLEWVSGIS--WSSGLI
38VH EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSGHLSWVRQAPGKGLEWVSAIS--GSAGET
2VH EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSEYTMNWVRQAPGKGLEWVSAIV--GSGDST
5VH EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSDYAMIWVRQAPGKGLEWVSAIS--GGGEST

```

```

36VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
33VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
35VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
32VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
34VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
44VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREVGHY--SG-SPYYMDVWGK
47VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRGALALVG-PYYGMDVWGQ
58VH EYTSVKGRFTISRDKSKSIAYLQMNSLKTED TAVYYCARGPRRY--TY----GMDVWGQ
46VH EYTSVKGRFTISRDKSKSIAYLQMNSLKTED TAVYYCARGPRRY--TY----GMDVWGQ
15VH EYTSVKGRFTISRDKSKSIAYLQMNSLKTED TAVYYCARAGHSY--GSIASNWFDPWGQ
10VH GYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGPPT-----YQDYFDLWGR
38VH YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDAYDDWSGWADWYFDLWGR
2VH YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDYSSGD---WIDYGMDVWGQ
5VH YYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDYSSGD---WIDYGMDVWGQ

```

36VH	GTLVTVSS	123	96.75%
33VH	GTLVTVSS	123	96.75%
35VH	GTLVTVSS	123	96.75%
32VH	GTLVTVSS	123	100%
34VH	GTLVTVSS	123	97.56%
44VH	GTTVTVSS	123	84.55%
47VH	GTTVTVSS	125	86.99%
58VH	GTTVTVSS	122	55.00%
46VH	GTTVTVSS	122	55.83%
15VH	GTLVTVSS	126	55.28%
10VH	GTLVTVSS	120	54.17%
38VH	GTLVTVSS	126	53.66%
2VH	GTTVTVSS	123	54.55%
5VH	GTTVTVSS	123	53.72%

图16A

47VL	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLHSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRA		
10VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV-----SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA		
38VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV-----SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA		
2VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDI-----SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLA		
5VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDI-----SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLA		
44VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSI-----NSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASSLE		
15VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ		
58VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
46VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
35VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
32VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
33VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
34VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
36VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
47VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQA--LRAPTFGGGTKVEIK	111	62.26%
10VL	TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSFFPPITFGGGTKVEIK	108	71.7%
38VL	TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQVSLPP--TFGGGTKVEIK	107	72.38%
2VL	TGVPSRFGSGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCQQF--DLLPPTFGGGTKVEIK	107	86.79%
5VL	TGVPSRFGSGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCQQF--DLLPPTFGGGTKVEIK	107	86.79%
44VL	SGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQV--GPYLTFGGGTKVEIK	106	86.79%
15VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG--FYTPWTFGGGTKVEIK	107	94.34%
58VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--STPLTFGGGTKVEIK	106	96.23%
46VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--STPLTFGGGTKVEIK	106	96.23%
35VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
32VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
33VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
34VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
36VL	SGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%

图16B

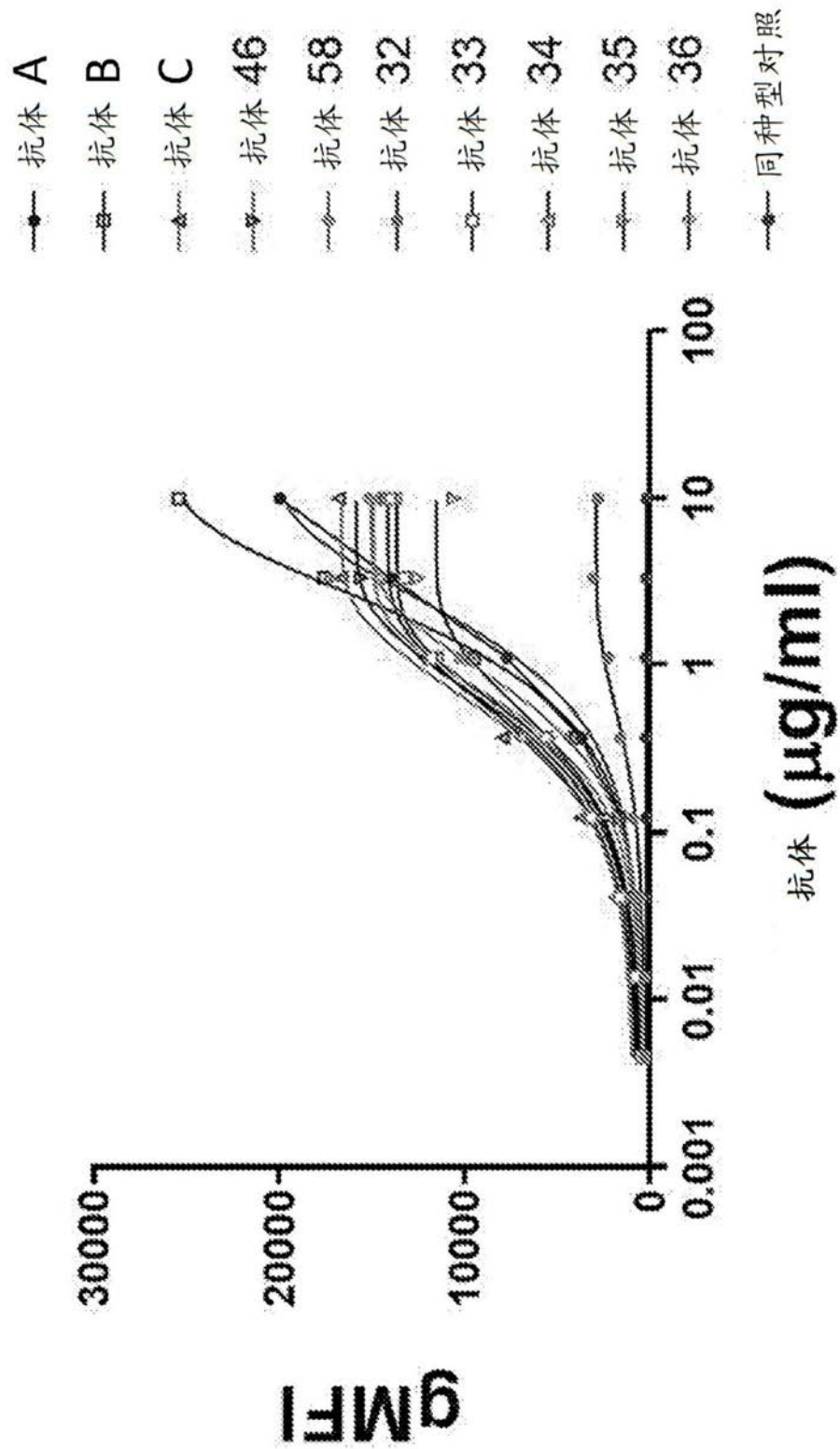


图17

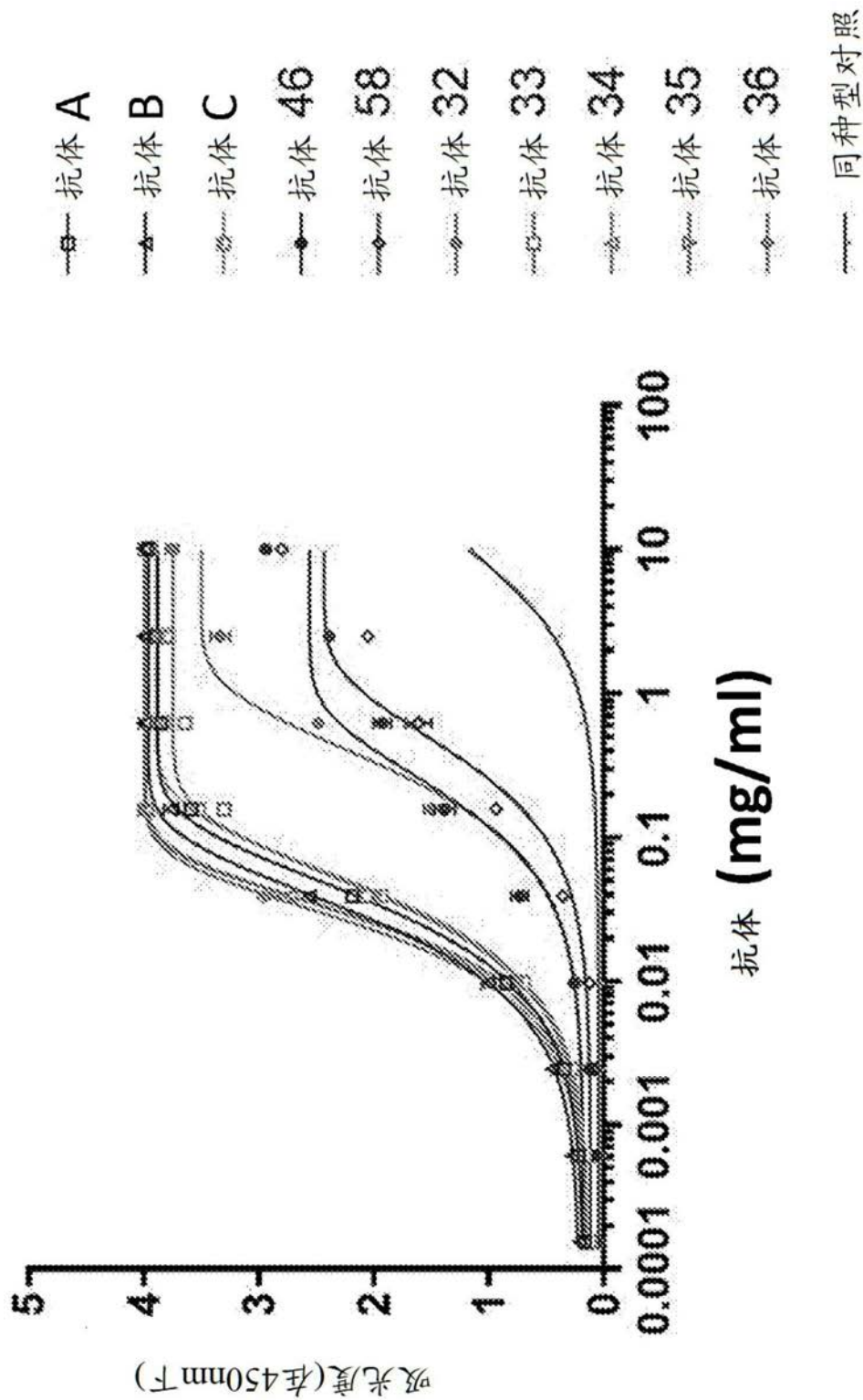


图18

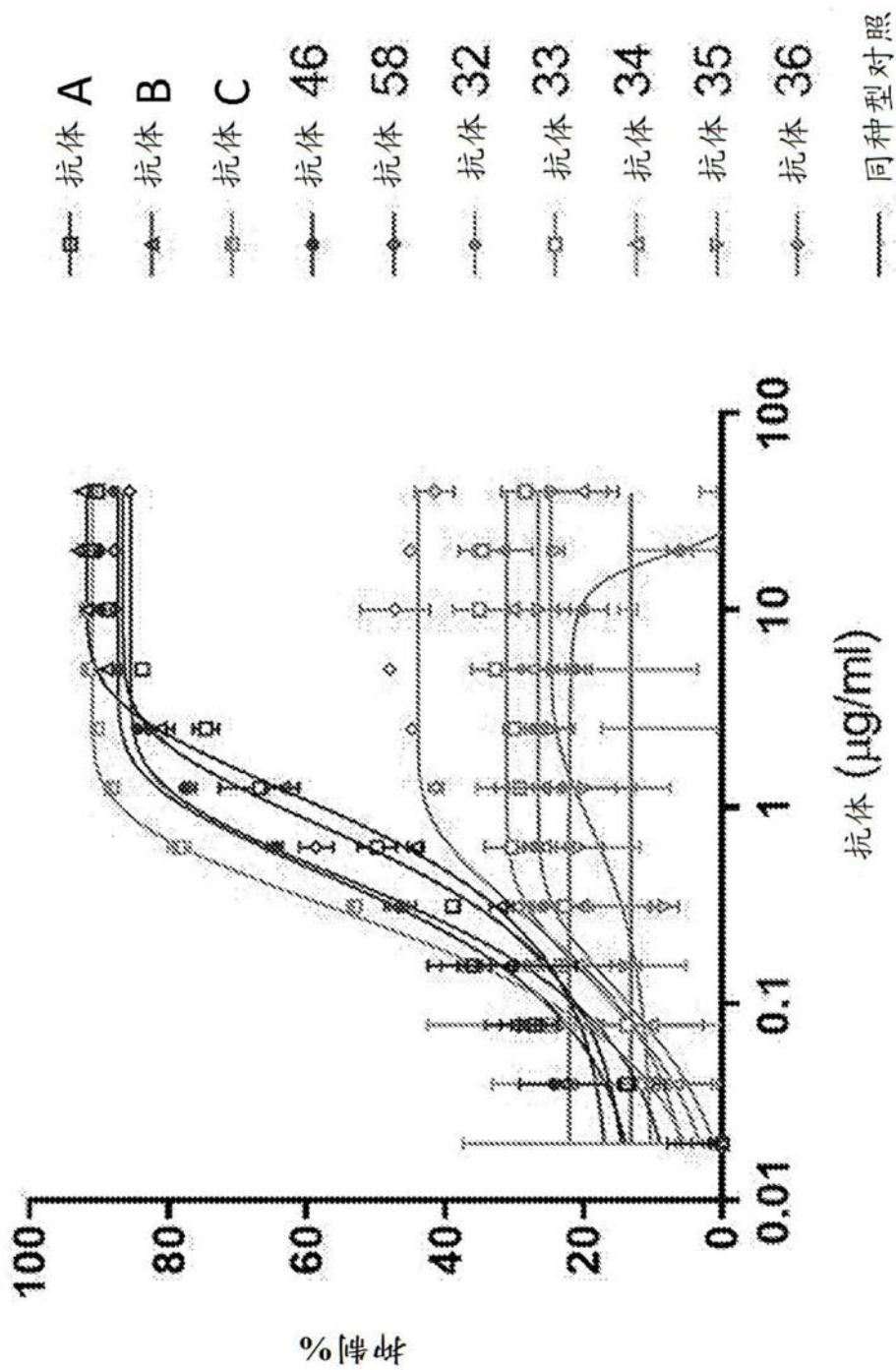


图19