



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111763261 B

(45) 授权公告日 2022.08.09

(21) 申请号 201910260447.5

CN 109535263 A, 2019.03.29

(22) 申请日 2019.04.02

CN 107459578 A, 2017.12.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111763261 A

Deborah Hatherley等. Polymorphisms in the Human Inhibitory Signal-regulatory Protein Do Not Affect Binding to Its Ligand CD47. 《THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY》. 2014, 第289卷(第14期),

(43) 申请公布日 2020.10.13

Hyun Tae Lee等. Molecular mechanism of PD-1/PD-L1 blockade via anti-PD-L1 antibodies atezolizumab and durvalumab. 《Scientific Reports》. 2017, 第7卷

(73) 专利权人 杭州尚健生物技术有限公司
地址 310051 浙江省杭州市滨江区长河街道南环路1568号寰诺大厦3层-005

Boning Liu等. Elimination of tumor by CD47/PD-L1 dual-targeting fusion protein that engages innate and adaptive immune responses. 《MABS》. 2018, 第10卷(第2期),

(72) 发明人 吕明 丁晓然 缪仕伟 谈彬 王学恭

查莉等. 天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展. 《肿瘤防治研究》. 2018, 第45卷(第8期),

(74) 专利代理机构 上海巛石知识产权代理事务所(普通合伙) 31309
专利代理师 蒋舫玮 张琤

Shu Lian等. Dual blockage of both PD-L1 and CD47 enhances immunotherapy against circulating tumor cells. 《Scientific Reports》. 2019, 第9卷

(51) Int. Cl.

C07K 19/00 (2006.01)

G12N 15/62 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

Genbank.Chain A, Tyrosine-protein Phosphatase Non-receptor Type Substrate 1. 《Genbank》. 2014,

(56) 对比文件

US 2016319256 A9, 2016.11.03

WO 2016022971 A1, 2016.02.11

CN 103608684 A, 2014.02.26

CN 108350048 A, 2018.07.31

CN 109517054 A, 2019.03.26

US 2011097360 A1, 2011.04.28

审查员 程呈

权利要求书3页 说明书20页

序列表32页 附图4页

(54) 发明名称

一种融合蛋白及其用途

(57) 摘要

本申请涉及一种融合蛋白、与其相关的免疫缀合物、核酸分子、载体、组合物、细胞和制备方法,以及它们在制备药物中的用途。本申请所述的融合蛋白能够用于治疗肿瘤和/或自身免疫疾病。

CN 111763261 B

1. 融合蛋白,其包含:
特异性结合PD-L1的第一结合域;以及
特异性结合CD47蛋白的第二结合域;
其中,所述第二结合域包含人SIRP α 变体1的突变体,所述突变体的氨基酸序列如SEQ ID NO: 31、32和41中的任一项所示。
2. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其中所述第一结合域包含抗体或其抗原结合片段。
3. 根据权利要求2所述的融合蛋白,其中所述抗体选自下组:单克隆抗体、单链抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。
4. 根据权利要求2所述的融合蛋白,其中所述抗原结合片段选自下组:Fab, Fab', F(ab)2, dAb, Fv和scFv。
5. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其中所述PD-L1为人PD-L1。
6. 根据权利要求2所述的融合蛋白,其中所述抗体包含抗体重链或其片段,所述抗体重链或其片段包含HCDR1-3,所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示;所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示;所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示,且所述抗体包含抗体轻链或其片段,所述抗体轻链或其片段包含LCDR1-3,所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示,所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO: 2所示,所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO: 3所示。
7. 根据权利要求6所述的融合蛋白,其中所述抗体重链或其片段包含重链可变区VH,所述重链可变区VH的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示,且所述抗体轻链或其片段包含轻链可变区VL,所述轻链可变区VL的氨基酸序列如SEQ ID NO: 7所示。
8. 根据权利要求6所述的融合蛋白,其中所述抗体重链或其片段包含重链恒定区,且所述重链恒定区包含IgG。
9. 根据权利要求8所述的融合蛋白,其中所述IgG选自下组:IgG1和IgG4。
10. 根据权利要求6所述的融合蛋白,其中所述抗体轻链或其片段包含轻链恒定区,且所述轻链恒定区包含Ig κ 。
11. 根据权利要求6所述的融合蛋白,其中所述抗体重链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 13所示,且所述抗体轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 11所示。
12. 根据权利要求2所述的融合蛋白,其中所述抗体包含抗体重链或其片段,所述抗体重链或其片段包含HCDR1-3,所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示;所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示;所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示,且所述抗体包含抗体轻链或其片段,所述抗体轻链或其片段包含LCDR1-3,所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示,所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO: 16所示,所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO: 17所示。
13. 根据权利要求12所述的融合蛋白,其中所述抗体重链或其片段包含重链可变区VH,所述重链可变区VH的氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示,且所述抗体轻链或其片段包含轻链可变区VL,所述轻链可变区VL的氨基酸序列如SEQ ID NO: 21所示。
14. 根据权利要求12所述的融合蛋白,其中所述抗体重链或其片段包含重链恒定区,且所述重链恒定区包含IgG。
15. 根据权利要求14所述的融合蛋白,其中所述IgG选自下组:IgG1和IgG4。

16. 根据权利要求12所述的融合蛋白,其中所述抗体轻链或其片段包含轻链恒定区,其所述轻链恒定区包含Igκ。

17. 根据权利要求12所述的融合蛋白,其中所述抗体重链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 27所示,且所述抗体轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 25所示。

18. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其中所述第一结合域位于所述第二结合域的N端。

19. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白还包含连接子,所述连接子位于所述第一结合域的C端且位于所述第二结合域的N端。

20. 根据权利要求19所述的融合蛋白,其中所述连接子包含如SEQ ID NO: 52所示的氨基酸序列。

21. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其包含至少2个所述第二结合域。

22. 根据权利要求21所述的融合蛋白,其中所述每个所述第二结合域分别位于所述第一结合域的C端。

23. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 11所示,且所述第二多肽链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 53所示。

24. 根据权利要求1所述的融合蛋白,其包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 25所示,且所述第二多肽链的氨基酸序列如SEQ ID NO: 54所示。

25. 免疫缀合物,其包含根据权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白。

26. 一个或多个分离的核酸分子,其编码根据权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白或者根据权利要求25所述的免疫缀合物。

27. 一个或多个载体,其包含权利要求26所述的核酸分子。

28. 组合物,其包含根据权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白,根据权利要求25所述的免疫缀合物,或根据权利要求26所述的核酸分子,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

29. 细胞,其包含权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白,权利要求25所述的免疫缀合物,权利要求26所述的核酸分子,或权利要求27所述的载体。

30. 制备根据权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白的方法,其包括在使得所述融合蛋白能够表达的条件下培养根据权利要求29所述的细胞。

31. 权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白,权利要求25所述的免疫缀合物,权利要求26所述的核酸分子,权利要求27所述的载体,权利要求28所述的组合物,或权利要求29所述的细胞在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗肿瘤,所述肿瘤为PD-L1阳性肿瘤。

32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述肿瘤包括实体瘤和非实体瘤。

33. 根据权利要求32所述的用途,其中所述实体瘤和非实体瘤包括多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、神经胶质瘤、生殖细胞瘤、肉瘤、见皮瘤、胎盘瘤、脑癌、骨癌、皮肤癌、鼻咽癌、肺癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌和睾丸癌、上颌窦瘤、下咽癌、嗅母细胞瘤、舌癌、牙龈癌、壶腹癌、肾癌、输尿管癌、膀胱癌、阴茎癌、输卵管癌、眼睑癌、视母细胞瘤。

34. 根据权利要求33所述的用途,其中所述肠癌包括结肠癌和/或直肠癌。

35. 阻断PD-L1蛋白与PD-1相互作用的方法,其包括向生物学样品施用有效量的权利要

求1-24中任一项所述的融合蛋白,权利要求25所述的免疫缀合物,权利要求26所述的核酸分子,权利要求27所述的载体,权利要求28所述的组合物,或权利要求29所述的细胞,所述方法为非诊断和治疗为目的的方法。

36. 阻断CD47蛋白与SIRP α 相互作用的方法,其包括向生物学样品施用有效量的权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白,权利要求25所述的免疫缀合物,权利要求26所述的核酸分子,权利要求27所述的载体,权利要求28所述的组合物,或权利要求29所述的细胞,所述方法为非诊断和治疗为目的的方法。

37. 体外抑制肿瘤细胞生长和/或增殖的方法,其包括使权利要求1-24中任一项所述的融合蛋白,权利要求25所述的免疫缀合物,权利要求26所述的核酸分子,权利要求27所述的载体,权利要求28所述的组合物,或权利要求29所述的细胞与所述肿瘤细胞接触,所述方法为非诊断和治疗为目的的方法,所述肿瘤细胞为PD-L1阳性肿瘤细胞。

一种融合蛋白及其用途

技术领域

[0001] 本申请涉及生物医药领域,具体的涉及一种多特异性融合蛋白,还涉及其在治疗肿瘤和/或自免疫疾病中的用途。

背景技术

[0002] 目前,在肿瘤治疗领域,存在施用靶向药物和免疫治疗两大方法。这两种治疗方法可能有相互作用,导致更强的细胞毒性作用,稳定而持续地缓解肿瘤。然而,靶向药物和免疫治疗之间的相互作用是非常复杂的,种类、剂量、顺序、剂型等各种因素都可能会影响联合治疗的整体抗肿瘤效果和毒性特征。

[0003] 程序性死亡蛋白1(programmed death 1,PD-1)抗体是一种免疫疗法。PD-1表达于活化的T细胞,B细胞及髓系细胞,其有两个配体,即程序性死亡分子配体-1(programmed death ligand 1,PD-L1)和PD-L2。PD-1和/或PD-L1抑制剂能够特异性地和肿瘤细胞上的PD-L1结合来达到抗肿瘤作用,然而其临床反应率低,还会带来一些副作用,如引发肺炎、结肠炎、肝炎等。

[0004] CD47蛋白是一种跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族成员,除正常组织细胞表达CD47以外,许多肿瘤细胞过度表达CD47。肿瘤细胞表面的CD47与巨噬细胞表面的SIRP α 相结合会阻止巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬,这被视为肿瘤逃避机体免疫监视的一种机制。阻断CD47蛋白和SIRP α 的相互作用,可抑制肿瘤增长。

[0005] 然而,现有的用于阻断CD47蛋白和SIRP α 相互作用的试剂识别活性有限,其与CD47蛋白的亲合力往往不足,对肿瘤的抑制能力有限。同时,现有靶向CD47的抗体类药物存在引起贫血反应或者血小板减少的副作用。亟待获得同时特异性靶向CD47蛋白和相关肿瘤抗原的有效疗法。

发明内容

[0006] 本申请提供了一种融合蛋白,其包含特异性结合PD-L1的第一结合域和特异性结合CD47蛋白的第二结合域。本申请还提供包含该融合蛋白的免疫缀合物;编码该融合蛋白的核酸分子;能够包含和/或表达该融合蛋白的载体、组合物和细胞;以及制备所述融合蛋白的方法。本申请的融合蛋白、免疫缀合物、核酸分子、载体、组合物和细胞具有以下一种或多种性质:1)能够同时特异性结合CD47蛋白和PD-L1;2)能够特异性阻断CD47蛋白与SIRP α 的相互作用;3)能够特异性阻断PD-1与PD-L1的相互作用;4)能够有效抑制肿瘤或肿瘤细胞的生长和/或增殖。

[0007] 一方面,本申请提供了一种融合蛋白,所述融合蛋白包含特异性结合PD-L1的第一结合域;以及特异性结合CD47蛋白的第二结合域;其中,所述第二结合域包含人SIRP α 变体1的突变体,所述突变体与SEQ ID NO:29所示的序列相比,在第33位至第149位中的一个或多个位置包含氨基酸残基的取代、缺失或添加。

[0008] 在某些实施方式中,所述突变体在选自下组的一个或多个氨基酸残基处包含氨基

酸取代: I61、V63、E77、Q82、K83、E84、V93、D95、L96、K98、N100、R107、G109和V132。

[0009] 在某些实施方式中,所述突变体在选自下组的氨基酸残基处包含氨基酸取代:(1) I61、V63、E77、E84、V93、L96、K98、N100和V132;(2) I61、E77、Q82、K83和E84;(3) I61、V63、K83、E84和V132;(4) I61、E77、E84、R107和V132;(5) I61、V63、E77、K83、E84和N100;(6) I61、E77、Q82、K83、E84和R107;(7) I61、E77、Q82、E84、V93、L96、N100、R107、G109和V132;(8) I61、E77、Q82、K83、E84和V132;(9) I61;(10) I61、D95、L96、G109和V132;(11) I61、D95、L96、K98、G109和V132;(12) I61、E77、E84、V93、R107和V132;(13) E77、L96、N100、G109和V132;(14) I61、V63、Q82、E84、D95、L96、N100和V132;(15) I61、E77、Q82、K83、E84、V93、D95、L96、K98、N100和V132;(16) I61、E77、Q82、K83、E84和V93;(17) I61、V63、E77、K83、E84、D95、L96、K98和N100;(18) I61、V63、E77、K83、D95、L96、K98、N100和G109;(19) I61、E77、Q82、E84、V93、D95、L96、K98和N100;和,(20) I61、V63、E77、Q82和E84。

[0010] 在某些实施方式中,所述突变体包含选自下组的一个或多个氨基酸取代:I61L/V/F、V63I、E77I/N/Q/K/H/M/R/N/V/L、Q82S/R/G/N、K83R、E84K/H/D/R/G、V93L/A、D95H/R/E、L96S/T、K98R、N100G/K/D/E、R107N/S、G109R/H和V132L/R/I/S。

[0011] 在某些实施方式中,所述突变体包含选自下组的氨基酸取代:(1) I61L、V63I、E77I、E84K、V93L、L96S、K98R、N100G和V132L;(2) I61V、E77N、Q82S、K83R和E84H;(3) I61F、V63I、K83R、E84K和V132I;(4) I61L、E77Q、E84D、R107N和V132I;(5) I61L、V63I、E77K、K83R、E84D和N100G;(6) I61V、E77H、Q82R、K83R、E84H和R107S;(7) I61L、E77I、Q82G、E84R、V93L、L96T、N100G、R107S、G109R和V132R;(8) I61L、E77M、Q82G、K83R、E84D和V132L;(9) I61L;(10) I61F、D95H、L96S、G109H和V132S;(11) I61F、D95H、L96S、K98R、G109H和V132S;(12) I61L、E77Q、E84D、V93A、R107N和V132I;(13) E77K、L96S、N100K、G109H和V132L;(14) I61L、V63I、Q82G、E84G、D95R、L96S、N100D和V132I;(15) I61L、E77R、Q82N、K83R、E84G、V93L、D95E、L96T、K98R、N100D和V132L;(16) I61V、E77N、Q82S、K83R、E84H和V93A;(17) I61V、V63I、E77V、K83R、E84D、D95E、L96T、K98R和N100E;(18) I61L、V63I、E77V、K83R、D95E、L96S、K98R、N100D和G109R;(19) I61V、E77L、Q82G、E84G、V93L、D95E、L96T、K98R和N100G;和,(20) I61L、V63I、E77N、Q82G和E84G。

[0012] 在某些实施方式中,所述突变体包含如SEQ ID NO:30-49中任一项所示的氨基酸序列。

[0013] 在某些实施方式中,所述第一结合域包含抗体或其抗原结合片段或变体。在某些实施方式中,所述抗体选自下组:单克隆抗体、单链抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。在某些实施方式中,所述抗原结合片段选自下组:Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)₂, dAb, 分离的互补决定区CDR, Fv和scFv。

[0014] 在某些实施方式中,所述PD-L1为人PD-L1。

[0015] 在某些实施方式中,所述抗体包含抗体重链或其片段,所述抗体重链或其片段包含HCDR1-3,所述HCDR1包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:18。在某些实施方式中,所述HCDR2包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:19。在某些实施方式中,所述HCDR3包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:20。在某些实施方式中,所述抗体重链或其片段包含重链可变区VH,且所述重链可变区VH包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:22。在某些实施方

式中,所述抗体重链或其片段包含重链恒定区,且所述重链恒定区包含IgG。在某些实施方式中,所述IgG选自下组:IgG1和IgG4。在某些实施方式中,所述抗体重链包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:27。

[0016] 在某些实施方式中,所述抗体包含抗体轻链或其片段,所述抗体轻链或其片段包含LCDR1-3,所述LCDR1包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:15。在某些实施方式中,所述LCDR2包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:16。在某些实施方式中,所述LCDR3包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:17。在某些实施方式中,所述抗体轻链或其片段包含轻链可变区VL,且所述轻链可变区VL包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:21。在某些实施方式中,所述抗体轻链或其片段包含轻链恒定区,其所述轻链恒定区包含Ig κ 。在某些实施方式中,所述抗体轻链包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:25。

[0017] 在某些实施方式中,所述第一结合域位于所述第二结合域的N端。在某些实施方式中,所述融合蛋白还包含连接子,所述连接子位于所述第一结合域的C端且位于所述第二结合域的N端。在某些实施方式中,所述连接子包含如SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列。

[0018] 在某些实施方式中,所述的融合蛋白包含至少2个所述第二结合域。在某些实施方式中,所述每个所述第二结合域分别位于所述第一结合域的C端。

[0019] 另一方面,本申请提供了一种免疫缀合物,其包含所述的融合蛋白。

[0020] 另一方面,本申请提供了一个或多个分离的核酸分子,其编码所述的融合蛋白或者所述的免疫缀合物。

[0021] 另一方面,本申请提供了一个或多个载体,其包含所述的核酸分子。

[0022] 另一方面,本申请提供了一种组合物,其包含所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,或所述的核酸分子,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

[0023] 另一方面,本申请提供了一种细胞,其包含所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,或所述的载体。

[0024] 另一方面,本申请提供了制备所述的融合蛋白的方法,其包括在使得所述融合蛋白能够表达的条件下培养所述的细胞。

[0025] 另一方面,本申请提供了所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗肿瘤。

[0026] 在某些实施方式中,所述肿瘤包括实体瘤和非实体瘤。

[0027] 在某些实施方式中,所述实体瘤和非实体瘤包括多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、神经胶质瘤、生殖细胞瘤、肉瘤、见皮瘤、胎盘瘤、脑癌、骨癌、皮肤癌、鼻咽癌、肺癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌和睾丸癌、上颌窦瘤、下咽癌、嗅母细胞瘤、舌癌、牙龈癌、壶腹癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、输尿管癌、膀胱癌、阴茎癌、输卵管癌、眼睑癌、视母细胞瘤。

[0028] 另一方面,本申请提供了所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞,其治疗肿瘤。

[0029] 另一方面,本申请提供了一种阻断PD-L1蛋白与PD-1相互作用的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的

载体,所述的组合物,或所述的细胞。

[0030] 另一方面,本申请提供了一种阻断CD47蛋白与SIRP α 相互作用的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞。

[0031] 另一方面,本申请提供了一种抑制肿瘤或肿瘤细胞生长和/或增殖的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞。

[0032] 另一方面,本申请提供了一种预防或治疗受试者中的肿瘤的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞。

[0033] 另一方面,本申请提供了所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞,其预防或治疗受试者中的肿瘤。

[0034] 本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的,本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地,本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的,而非为限制性的。

附图说明

[0035] 本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述 of 示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明书如下:

[0036] 图1显示的是本申请所述融合蛋白的结构示例。

[0037] 图2-3显示的是本申请所述融合蛋白与PD-L1的结合能力。

[0038] 图4显示的是本申请所述融合蛋白与CD47的结合能力

[0039] 图5显示的是本申请所述融合蛋白与PD-L1和CD47同时结合的能力。

[0040] 图6显示的是本申请所述融合蛋白竞争性阻断CD47与其配体SIRP α 的结合。

[0041] 图7-8显示的是本申请所述融合蛋白竞争性阻断PD-1与PD-L1的结合。

具体实施方式

[0042] 以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式,熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

[0043] 在本申请中,术语“融合蛋白”通常指由两个或更多个蛋白或多肽融合得到的蛋白。融合蛋白可通过重组DNA技术人工制备。例如,编码所述两个或更多个蛋白或多肽的基因或核酸分子可彼此连接而形成融合基因或融合的核酸分子,该融合基因或融合的核酸分子可编码所述融合蛋白。所述融合基因的翻译可以产生单一多肽,其可以具有融合前的所述两个或更多个蛋白或多肽中至少一个、甚至每一个的性质。

[0044] 在本发明中,术语“特异性结合”通常是指两分子间的非随机结合反应,如抗体和产生该抗体的抗原间的反应。一个某抗原特异性抗体是指以亲和力(KD) $\leq 10^{-5}$ M(如 10^{-6} M、

10^{-7}M 、 10^{-8}M 、 10^{-9}M 、 10^{-10}M 等)结合该抗原,其中KD指解离率与结合率的比值($k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$),其可以采用本领域技术人员熟悉的方法进行测定。

[0045] 在本申请中,术语“结合域”通常是可以特异性结合和/或识别靶标(例如抗原)上的特定表位的结构域。在本申请中,术语“结构域”通常是指蛋白质亚基结构中明显分开的紧密球状结构区域。例如,多肽链首先可以是在某些区域相邻的氨基酸残基形成有规则的二级结构,然后,又可以由相邻的二级结构片段组装在一起形成超二级结构,在此基础上多肽链可以折叠成近似于球状的三级结构。对于较大的蛋白质分子或亚基,多肽链往往可以由两个或多个在空间上可明显区分的、相对独立的区域性结构缔合而成三级结构,这种相对独立的区域性结构可以称为结构域。

[0046] 在本申请中,术语“第一结合域”和“第二结合域”中的所述“第一”、“第二”可以只是为了在描述上进行区分。

[0047] 在本申请中,术语“CD47蛋白”通常是指整联蛋白相关蛋白(IAP),其为一种属于免疫球蛋白超家族的多次跨膜受体。例如,CD47蛋白可与膜整合素(membrane integrins)结合,并与其配体凝血栓蛋白-1(thrombospondin-1,TSP-1)和信号调节蛋白 α (signal-regulatory protein alpha,SIRP α)结合。CD47蛋白广泛表达于细胞膜表面。在本申请中,所述CD47蛋白可包括人CD47的任何变体、同种型和物种同系物。人CD47蛋白的氨基酸序列在GenBank中作为CEJ95640.1列出。所述CD47蛋白可以由细胞天然表达或在用CD47基因转染的细胞上表达。

[0048] 在本申请中,术语“SIRP α ”通常是指来自SIRP家族的调节性膜糖蛋白,其可作为CD47蛋白的配体。在本申请中,所述SIRP α 可包括人SIRP α 。例如,SIRP α 变体1和SIRP α 变体2。所述SIRP α 变体2与所述SIRP α 变体1有13个氨基酸不同,并且其氨基酸序列在GenBank中作为CAA71403.1列出。在本申请中,术语“SIRP α 变体1”通常是指氨基酸序列作为NCBI RefSeq NP_542970.1列出(残基31-504构成成熟型)的SIRP α 蛋白,此时SIRP α 变体1的氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示。

[0049] 术语“抗体”通常是指包含一个或多个基本上由免疫球蛋白基因或免疫球蛋白基因片段编码的多肽的蛋白质。例如,免疫球蛋白基因可以包括 κ 、 λ 、 α 、 γ 、 δ 、 ϵ 和 μ 恒定区基因,以及无数的免疫球蛋白可变区基因。例如,轻链可被分类为 κ 或 λ ,其可以分别定义免疫球蛋白类型:Ig κ 和Ig λ 。重链可被分类为 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ ,其依次分别定义免疫球蛋白类别:IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。例如,抗体可具有包含四聚体的结构单元,每个四聚体可由两对相同的多肽链组成,每对具有一条“轻”链(约25kD)和一条“重链”(约50-70kD),每个成员的N末端可以界定约100至110个或更多个氨基酸的可变区,其主要负责抗原识别。例如,术语“轻链可变区(VL)”和“重链可变区(VH)”通常分别指轻链和重链的可变区区域。抗体可作为完整免疫球蛋白存在或作为通过用各种肽酶消化或从头表达产生的许多充分表征的片段存在。

[0050] 在本发明中,术语“抗原结合片段”通常是指全长抗体的一个或多个部分,所述部分基本上保持结合抗体所结合的相同抗原(例如,PD-L1)的能力,能够与全长抗体竞争对抗原的特异性结合。通常参见,Fundamental Immunology,Ch.7(Paul,W.,ed.,第2版,Raven Press,N.Y.(1989),并且将其全文通过引用并入本申请。可通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学断裂产生抗原结合片段。在一些情况下,抗原结合片段包括Fab、Fab'、F

(ab')₂、(Fab)₂、Fd、Fv、dAb和互补决定区(CDR)片段、单链抗体(例如,scFv)、嵌合抗体、双抗体(diabody)和这样的多肽,其包含足以赋予多肽特异性抗原结合能力的抗体的至少一部分。可使用本领域技术人员已知的常规技术(例如,重组DNA技术或酶促或化学断裂法)从给定的抗体获得抗体的抗原结合片段,并且以与对于完整抗体的方式相同的方式就特异性筛选抗体的抗原结合片段。例如,胃蛋白酶可以消化铰链区中二硫键以下的抗体以产生F(ab')₂。

[0051] 在本申请中,术语“Fab”通常指由VL、VH、CL和CH1结构域组成的抗体片段。

[0052] 在本申请中,术语“Fab'”通常是指与Fab片段相比在CH1结构域的羧基末端具有几个额外的残基的抗体片段。例如,Fab'可包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。

[0053] 在本申请中,术语“F(ab)₂”通常是指由半胱氨酸相连接的成对的Fab片段所得到的抗原结合片段。

[0054] 在本申请中,术语“dAb片段”通常是指由VH结构域组成的抗体片段(Ward等人,Nature341:544-546(1989))。

[0055] 在本申请中,术语“互补决定区CDR”通常是指轻链可变区(VL)与重链可变区(VH)的3个高变区(HVR),该部位因在空间结构上可与抗原决定簇形成精密的互补,故高变区又称互补性决定区。

[0056] 在本申请中,术语“Fv片段”通常是指由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的抗体片段。

[0057] 在本申请中,术语“scFv”通常是指是由抗体重链可变区和轻链可变区通过短肽连接器(linker)连接而成的分子,又称为单链抗体。

[0058] 在本申请中,术语“单克隆抗体”通常是指一群基本同源的抗体,包含于该群的各个抗体除了可能的以微量存在的天然发生的突变之外可以是相同的。单克隆抗体是高度特异性的,直接针对单个抗原性位点。此外,与包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物相反,每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇修饰语“单克隆”不是被解释为需要通过任何特殊方法产生抗体。例如,所述单克隆抗体可以通过杂交瘤技术制备或者通过使用重组DNA方法在细菌、真核动物或植物细胞中产生单克隆抗体,也可以得自噬菌体抗体文库,使用例如Clackson et al.,Nature,352:624-628(1991)和Marks et al.,Mol.Biol.,222:581-597(1991)所述的技术进行。

[0059] 在本申请中,术语“嵌合抗体”通常是指这样的抗体,其中每个重链或轻链氨基酸序列的一部分与来自特定物种的抗体中相应氨基酸序列同源,或者属于特定的类别,而该链的其余区段则与另一物种中的相应序列同源。例如,轻链和重链的可变区均来自一个动物物种(如小鼠、大鼠等)的抗体的可变区,而恒定部分则与来自另一物种(如人)的抗体序列同源。例如,为获得嵌合抗体,可利用非人源的B细胞或杂交瘤细胞产生可变区,而与其组合的恒定区则来自人。所述可变区具有易于制备的优点,并且其特异性不受与其组合的恒定区的来源的影响。同时,由于嵌合抗体的恒定区可来源于人类,因此嵌合抗体在注射时抗体引发免疫应答的可能性会低于使用恒定区为非人来源的抗体。

[0060] 在本申请中,术语“人源化抗体”通常是指将衍生自非人物种(例如小鼠或大鼠)的抗体、免疫球蛋白结合蛋白和多肽对人体的免疫原性降低,同时仍保留原始抗体的抗原结合特性的改造抗体。例如,可以使用遗传工程技术制备人源化抗体,可以使用CDR移植

(Jones et al., Nature 321:522 (1986)) 及其变体;包括“重塑”(reshaping), (Verhoeyen, et al., 1988 Science 239:1534-1536; Riechmann, et al., 1988 Nature 332:323-337; Tempest, et al., Bio/Technol 1991 9:266-271), “高度加成”(hyperchimerization), (Queen, et al., 1989 Proc Natl Acad Sci USA 86:10029-10033; Co, et al., 1991 Proc Natl Acad Sci USA 88:2869-2873; Co, et al., 1992 J Immunol 148:1149-1154) 和“贴面”(veneering), (Mark, et al., “Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies.” In: Metcalf B W, Dalton B J, eds. Cellular adhesion: molecular definition to therapeutic potential. New York: Plenum Press, 1994: 291-312) 等技术手段, 对非人源的结合域进行人源化。如果其他区域, 例如铰链区和恒定区结构域也源自非人来源, 则这些区域也可以被人源化。

[0061] 在本申请中, 术语“全人源抗体”通常是指由基因工程改造的抗体基因缺失动物中表达编码人类抗体的基因得到的抗体。例如, 可以将人类抗体基因通过转基因或转染色体技术, 将编码人类抗体的基因全部转移至基因工程改造的抗体基因缺失动物中, 使动物表达的人类抗体

[0062] 在本申请中涉及的蛋白质、多肽和/或氨基酸序列, 还应理解为至少包含以下的范围: 与该所述蛋白质或多肽具备相同或类似功能的变体或同源物。

[0063] 在本申请中, 所述变体可以为, 在所述蛋白质和/或所述多肽(例如, 特异性结合PD-L1蛋白的抗体或其片段)的氨基酸序列中经过取代、缺失或添加一个或多个氨基酸的蛋白质或多肽。例如, 所述功能性变体可包含已经通过至少1个, 例如1-30个、1-20个或1-10个, 又例如1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、缺失和/或插入而具有氨基酸改变的蛋白质或多肽。所述功能性变体可基本上保持改变(例如取代、缺失或添加)之前的所述蛋白质或所述多肽的生物学特性。例如, 所述功能性变体可保持改变之前的所述蛋白质或所述多肽的至少60%, 70%, 80%, 90%, 或100%的生物学活性(例如抗原结合能力)。例如, 所述取代可以为保守取代。

[0064] 在本申请中, 所述同源物可以为, 与所述蛋白质和/或所述多肽(例如, 特异性结合PD-L1蛋白的抗体或其片段)的氨基酸序列具有至少约85%(例如, 具有至少约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更高的)序列同源性的蛋白质或多肽。

[0065] 在本申请中, 所述源性通常是指两个或多个序列之间的相似性、类似或关联。可以通过以下方式计算“序列源性百分比”: 将两条待比对的序列在比较窗中进行比较, 确定两条序列中存在相同核酸碱基(例如, A、T、C、G、I)或相同氨基酸残基(例如, Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys和Met)的位置的数目以得到匹配位置的数目, 将匹配位置的数目除以比较窗中的总位置数(即, 窗大小), 并且将结果乘以100, 以产生序列源性百分比。为了确定序列源性百分数而进行的比对, 可以按本领域已知的多种方式实现, 例如, 使用可公开获得的计算机软件如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可以确定用于比对序列的适宜参数, 包括为实现正在比较的全长序列范围内或目标序列区域内最大比对所需要的任何算法。所述源性也可以通过以下的方法测定: FASTA和BLAST。对FASTA算法的描述可以参见W.R. Pearson和D.J. Lipman的“用于生物学序列比较的改进的工具”, 美国国家科学院院刊

(Proc.Natl.Acad.Sci.),85:2444-2448,1988;和D.J.Lipman和W.R.Pearson的“快速灵敏的蛋白质相似性搜索”,Science,227:1435-1441,1989。对BLAST算法的描述可参见S.Altschul、W.Gish、W.Miller、E.W.Myers和D.Lipman的“一种基本的局部对比(alignment)搜索工具”,分子生物学杂志,215:403-410,1990。

[0066] 在本申请中,术语“PD-L1”通常是指程序性死亡蛋白-1(programmed death-1,PD-1)蛋白的配体,其又可称为CD274、B7-H或B7H1。PD-1通过与特异性配体(PD-L)相互作用负调节T细胞抗原受体信号传导。所述PD-L1可以为多种肿瘤的预后指标。在本申请中,所述PD-L1可以为人PD-L1。所述人PD-L1在GenBank的Gene ID为29126。

[0067] 在本申请中,术语“PD-1”通常是指突触核蛋白家族的成员,其又可称为NACP、PARK1或PARK4。在本申请中,所述PD1可以为人PD1。所述人PD1在GenBank的Gene ID为6622。

[0068] 通常情况下,在多肽链中,氨基与多肽链中的另一个羧基相连可以使其成为一个链,但是在蛋白质的两个末端,分别剩余没有成肽键的氨基酸残基,分别是携带游离的氨基的多肽链末端和携带羧基的多肽链末端。在本申请中,术语“N端”通常是指氨基酸残基携带游离的氨基的多肽链的末端。在本申请中,术语“C端”通常是指氨基酸残基携带游离的羧基的多肽链的末端。

[0069] 在本申请中,术语“核酸分子”通常是指从其天然环境中分离的或人工合成的任何长度的分离形式的核苷酸、脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。

[0070] 在本申请中,术语“免疫缀合物”通常是指缀合了一个或多个异源分子(包括但不限于细胞毒素)的具有免疫功能的多肽分子。在本申请中,“缀合”和“连接”、“融合”在本申请中可以互换使用,并且通常是指将两个或更多个化学元素、序列或组分连接在一起,例如通过包括化学缀合或重组手段。所述异源分子可以是细胞毒素、化疗药物等。例如,将本申请所述的融合蛋白缀合一个或多个异源分子(例如,细胞毒素)可以得到所述的免疫缀合物。

[0071] 在本发明中,术语“载体”指的是,可将编码某蛋白的多聚核苷酸插入其中并使蛋白获得表达的一种核酸运载工具。载体可通过转化、转导或转染宿主细胞,使其携带的遗传物质元件在宿主细胞内表达得以表达。举例来说,载体包括:质粒;噬菌粒;柯斯质粒;人工染色体如酵母人工染色体(YAC)、细菌人工染色体(BAC)或P1来源的人工染色体(PAC);噬菌体如 λ 噬菌体或M13噬菌体及动物病毒等。用作载体的动物病毒种类有逆转录酶病毒(包括慢病毒)、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒(如单纯疱疹病毒)、痘病毒、杆状病毒、乳头瘤病毒、乳头多瘤空泡病毒(如SV40)。一种载体可能含有多种控制表达的元件,包括启动子序列、转录起始序列、增强子序列、选择元件及报告基因。另外,载体还可含有复制起始位点。载体还有可能包括有协助其进入细胞的成分,如病毒颗粒、脂质体或蛋白外壳,但不仅仅只有这些物质。

[0072] 在本申请中,术语“肿瘤”通常是指哺乳动物中的机体(例如,细胞或其组成部分)在各种致瘤因子作用下,局部组织细胞增生所形成的赘生物。在本申请中,肿瘤可以包括实体瘤和非实体瘤。实体瘤可以包括神经胶质瘤、生殖细胞瘤、肉瘤、见皮瘤、胎盘瘤、脑癌、骨癌、皮肤癌、鼻咽癌、肺癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌和睾丸癌。在申请中,非实体瘤可以包括多发性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤。

[0073] 在本申请中,术语“包含”通常是指包括明确指定的特征,但不排除其他要素。

[0074] 在本申请中,术语“约”通常是指在指定数值以上或以下0.5%-10%的范围内变动,例如在指定数值以上或以下0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或10%的范围内变动。

[0075] 融合蛋白

[0076] 一方面,本申请提供一种融合蛋白,所述融合蛋白可包含第一结合域以及第二结合域。所述第一结合域可以特异性结合PD-L1;所述第二结合域可以特异性结合CD47蛋白,所述第二结合域可以包含人SIRP α 变体1的突变体,所述突变体与SEQ ID NO:29所示的序列相比,在第33位至第149位中的一个或多个(例如,1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-6个、1-7个、1-8个、1-9个、1-10个或更多个)位置包含氨基酸残基的取代、缺失或添加。本申请所述的融合蛋白能够同时特异性结合肿瘤相关抗原和CD47蛋白,从而起到治疗肿瘤和/或自身免疫疾病的作用。

[0077] 在本申请中,术语“第一结合域”通常是指可以特异性结合PD-L1的结构域。术语“第二结合域”通常是指可以特异性结合CD47蛋白的结构域。

[0078] 特异性结合CD47的第二结合域

[0079] 在本申请中,所述突变体(例如特异性结合CD47蛋白的人SIRP α 变体1的突变体)在选自下组的一个或多个(例如,1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-6个、1-7个、1-8个、1-9个、1-10个或更多个)氨基酸残基处包含氨基酸取代:I61、V63、E77、Q82、K83、E84、V93、D95、L96、K98、N100、R107、G109和V132。

[0080] 在本申请中,所述氨基酸取代中氨基酸残基的位置是以SEQ ID NO:29所示氨基酸序列为基准确定的残基编号。

[0081] 在本申请中,“氨基酸取代X_n”是指在相应于SEQ ID NO:29所示氨基酸序列中第n位的残基X处发生氨基酸取代,其中n为正整数,X为任意氨基酸残基的缩写。例如,“氨基酸取代I61”表示在相应于SEQ ID NO:29所示氨基酸序列中第61位的残基I处发生氨基酸取代。

[0082] 本申请中,所述的氨基酸取代可以为非保守取代。所述非保守取代可包括以非保守的形式改变目标蛋白或多肽中的氨基酸残基,例如将具有某种侧链大小或某种特性(例如,亲水性)的氨基酸残基变为具有不同侧链大小或不同特性(例如,疏水性)的氨基酸残基。

[0083] 本申请中,所述的氨基酸取代也可以为保守取代。所述保守取代可包括以保守的形式改变目标蛋白或多肽中的氨基酸残基,例如将具有某种侧链大小或某种特性(例如,亲水性)的氨基酸残基变为具有相同或相似侧链大小或者相同或相似特性(例如,仍为亲水性)的氨基酸残基。这样的保守取代通常不会对所产生的蛋白质的结构或功能带来很大影响。在本申请中,作为所述融合蛋白或其片段的氨基酸序列变体可包括不显著改变蛋白质结构或其功能(例如,阻断CD47与特异性结合CD47蛋白的人SIRP α 变体1的突变体)的保守氨基酸取代。

[0084] 作为示例,下述各组中每组内各氨基酸间的相互取代在本申请中可被认为是保守取代:具有非极性侧链的氨基酸组:丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸。不带电荷、具有极性侧链的氨基酸组:甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸,半胱氨

酸,酪氨酸,天冬酰胺和谷氨酰胺。带负电荷、具有极性侧链的氨基酸组:天冬氨酸和谷氨酸。带正电荷的碱性氨基酸:赖氨酸、精氨酸和组氨酸。带苯基的氨基酸:苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸。

[0085] 在本申请中,所述突变体可以在选自下组的氨基酸残基处包含氨基酸取代:(1) I61、V63、E77、E84、V93、L96、K98、N100和V132;(2) I61、E77、Q82、K83和E84;(3) I61、V63、K83、E84和V132;(4) I61、E77、E84、R107和V132;(5) I61、V63、E77、K83、E84和N100;(6) I61、E77、Q82、K83、E84和R107;(7) I61、E77、Q82、E84、V93、L96、N100、R107、G109和V132;(8) I61、E77、Q82、K83、E84和V132;(9) I61;(10) I61、D95、L96、G109和V132;(11) I61、D95、L96、K98、G109和V132;(12) I61、E77、E84、V93、R107和V132;(13) E77、L96、N100、G109和V132;(14) I61、V63、Q82、E84、D95、L96、N100和V132;(15) I61、E77、Q82、K83、E84、V93、D95、L96、K98、N100和V132;(16) I61、E77、Q82、K83、E84和V93;(17) I61、V63、E77、K83、E84、D95、L96、K98和N100;(18) I61、V63、E77、K83、D95、L96、K98、N100和G109;(19) I61、E77、Q82、E84、V93、D95、L96、K98和N100;和,(20) I61、V63、E77、Q82和E84。

[0086] 在本申请中,所述突变体可以包含选自下组的一个或多个(例如,1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-6个、1-7个、1-8个、1-9个、1-10个或更多个)氨基酸取代:I61L/V/F、V63I、E77I/N/Q/K/H/M/R/N/V/L、Q82S/R/G/N、K83R、E84K/H/D/R/G、V93L/A、D95H/R/E、L96S/T、K98R、N100G/K/D/E、R107N/S、G109R/H和V132L/R/I/S。

[0087] 在本申请中,氨基酸取代“X_nY/Z”是指相应于SEQ ID NO:29所示氨基酸序列中第n位的残基X被取代为氨基酸残基Y或者氨基酸残基Z,其中n为正整数,X、Y和Z分别独立地为任意氨基酸残基的缩写,且X不同于Y或Z。例如,氨基酸取代“I61L/V/F”是指相应于SEQ ID NO:29所示氨基酸序列中第61位的残基I被取代为氨基酸残基L、V或F。

[0088] 在本申请中,所述突变体可以包含选自下组的氨基酸取代:(1) I61L、V63I、E77I、E84K、V93L、L96S、K98R、N100G和V132L;(2) I61V、E77N、Q82S、K83R和E84H;(3) I61F、V63I、K83R、E84K和V132I;(4) I61L、E77Q、E84D、R107N和V132I;(5) I61L、V63I、E77K、K83R、E84D和N100G;(6) I61V、E77H、Q82R、K83R、E84H和R107S;(7) I61L、E77I、Q82G、E84R、V93L、L96T、N100G、R107S、G109R和V132R;(8) I61L、E77M、Q82G、K83R、E84D和V132L;(9) I61L;(10) I61F、D95H、L96S、G109H和V132S;(11) I61F、D95H、L96S、K98R、G109H和V132S;(12) I61L、E77Q、E84D、V93A、R107N和V132I;(13) E77K、L96S、N100K、G109H和V132L;(14) I61L、V63I、Q82G、E84G、D95R、L96S、N100D和V132I;(15) I61L、E77R、Q82N、K83R、E84G、V93L、D95E、L96T、K98R、N100D和V132L;(16) I61V、E77N、Q82S、K83R、E84H和V93A;(17) I61V、V63I、E77V、K83R、E84D、D95E、L96T、K98R和N100E;(18) I61L、V63I、E77V、K83R、D95E、L96S、K98R、N100D和G109R;(19) I61V、E77L、Q82G、E84G、V93L、D95E、L96T、K98R和N100G;和,(20) I61L、V63I、E77N、Q82G和E84G。

[0089] 在本申请中,在人SIRP α 变体1(如SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列,即人SIRP α 的氨基酸序列中的第33-149位残基)的基础上,分别包含以上(1)-(20)的氨基酸取代组的SIRP α 变体1的突变体可依次被命名为M1、M5、M12、M35、M37、M41、M57、M67、M81、M82、M84、M91、M99、M102、M111、M122、M126、M130、M135和M145。所述SIRP α 变体1的突变体可依次包含如SEQ ID NO:30-49中任一项所示的氨基酸序列。

[0090] 在某些实施方式中,所述SIRP α 变体1的突变体是M91,所述SIRP α 变体1的突变体包

含如SEQ ID NO:41所示的氨基酸序列。

[0091] 特异性结合PD-L1的第一结合域

[0092] 在本申请中,所述第一结合域可以包含抗体或其抗原结合片段或变体。例如,所述抗体可以选自下组:单克隆抗体、单链抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人源抗体。例如,所述抗原结合片段选自下组:Fab,Fab',(Fab')₂,F(ab)₂,dAb,分离的互补决定区CDR,Fv和scFv。

[0093] 本申请所述的抗体或其抗原结合片段,可通过与PD-L1蛋白特异性结合而杀伤肿瘤细胞和/或抑制肿瘤生长。例如,所述肿瘤可以包括PD-L1阳性的肿瘤。如,所述PD-L1阳性的肿瘤可以选自以下组:胃癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、头颈部肿瘤、黑素瘤、胶质瘤、淋巴瘤、食管癌或结直肠癌。在本申请中,所述抗体、其抗原结合片段可以杀伤胃癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、头颈部肿瘤、黑素瘤、胶质瘤、淋巴瘤、食管癌或结直肠癌细胞或抑制胃癌、乳腺癌、宫颈癌、肺癌、头颈部肿瘤、黑素瘤、胶质瘤、淋巴瘤、食管癌或结直肠癌细胞生长。

[0094] 本申请所述的PD-L1蛋白可为人PD-L1蛋白或其功能片段。例如,所述的PD-L1蛋白可以不为小鼠PD-L1蛋白,或者可以不为大鼠PD-L1蛋白。在某些实施方式中,本申请所述的抗体、其抗原结合片段基本上不结合小鼠PD-L1蛋白或大鼠PD-L1蛋白。

[0095] 本申请所述的抗体、其抗原结合片段,可以与参比抗体竞争结合所述PD-L1蛋白。所述参比抗体可以包含轻链可变区和重链可变区。例如,所述参比抗体的轻链可变区可包含LCDR1-3,所述LCDR1可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:15;所述LCDR2可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:16;所述LCDR3可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:17。所述参比抗体的重链可变区可包含HCDR1-3,所述HCDR1可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:18;所述HCDR2可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:19;所述HCDR3可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:20。

[0096] 例如,所述参比抗体的轻链可变区的氨基酸序列可以包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:21,且所述参比抗体的重链可变区的氨基酸序列可以包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:22。又例如,所述参比抗体的轻链可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:11和SEQ ID NO:25;且所述参比抗体的重链可包含下组任一项所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:13和SEQ ID NO:27。例如,所述参比抗体的轻链可包含如SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列,且所述参比抗体的重链可包含如SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列。例如,所述参比抗体的轻链可包含如SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列,且所述参比抗体的重链可包含如SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列。

[0097] 本申请所述的抗体、其抗原结合片段可包含抗体轻链或其片段。例如,所述抗体轻链或其片段可包括Igκ恒定区,例如可包含人Igκ恒定区。

[0098] 例如,所述抗体轻链或其片段可包含LCDR1,且所述LCDR1可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:1。所述抗体轻链或其片段可包含LCDR2,且所述LCDR2可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:2。所述抗体轻链或其片段可包含LCDR3,且所述LCDR3可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:3。又例如,所述抗体轻链或其片段可包含LCDR1,且所述LCDR1可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:15。所述抗体轻链或其片段可包含LCDR2,且所述LCDR2可包含

如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:16。所述抗体轻链或其片段可包含LCDR3,且所述LCDR3可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:17。

[0099] 本申请所述抗体的轻链或其片段可包含轻链可变区VL,且所述轻链可变区VL的氨基酸序列可以为:SEQ ID NO:7。在某些实施方式中,所述抗体轻链或其片段的氨基酸序列可以为:SEQ ID NO:11。又例如,所述轻链可变区VL的氨基酸序列可以为:SEQ ID NO:21。在某些实施方式中,所述抗体轻链或其片段的氨基酸序列可以为:SEQ ID NO:25。

[0100] 本申请所述的抗体或其抗原结合片段可包含抗体重链或其片段。例如,所述抗体重链或其片段还包含人恒定区。其中,所述人恒定区可包括人IgG恒定区。其中,所述IgG恒定区可包含人IgG1恒定区或IgG4。

[0101] 例如,所述抗体重链或其片段可包含HCDR1,且所述HCDR1可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:4。所述抗体重链或其片段可包含HCDR2,且所述HCDR2可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO 5。所述抗体重链或其片段可包含HCDR3,且所述HCDR3可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:6。又例如,所述抗体重链或其片段可包含HCDR1,且所述HCDR1可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:18。所述抗体重链或其片段可包含HCDR2,且所述HCDR2可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO 19。所述抗体重链或其片段可包含HCDR3,且所述HCDR3可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:20。

[0102] 所述抗体重链或其片段可包含重链可变区VH,且所述重链可变区VH可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:8。在某些实施方式中,所述抗体重链可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:13。又例如,所述重链可变区VH可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:22。在某些实施方式中,所述抗体重链可包含如下的氨基酸序列:SEQ ID NO:27。

[0103] 在某些实施方式中,本申请所述的抗体或其抗原结合片段的轻链的氨基酸序列包括SEQ ID NO:11;并且其重链的氨基酸序列包括SEQ ID NO:13;或者本申请所述的抗体或其抗原结合片段的轻链的氨基酸序列包括SEQ ID NO:25;并且其重链的氨基酸序列包括SEQ ID NO:27。

[0104] 在某些实施方式中,本申请所述的抗体或其抗原结合片段中LCDR1的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:1;LCDR2的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:2;LCDR3的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:3;且HCDR1的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:4或;HCDR2的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:5;HCDR3的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:6。例如,该抗体或其抗原结合片段可包括抗体SG1201或与其具有相同的LCDR1-3及HCDR1-3的抗体。在某些实施方式中,本申请所述的抗体或其抗原结合片段的轻链可包含轻链可变区,所述轻链可变区的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:7;且其中重链可包含重链可变区,所述重链可变区的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:8。例如,该抗体或其抗原结合片段可包括抗体SG1201或与其具有相同的轻链可变区及重链可变区的抗体。在某些实施方式中,本申请所述的抗体或其抗原结合片段可包含轻链和重链,所述轻链的轻链氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示且所述重链氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。例如,该抗体或其抗原结合片段可包括抗体SG1201或与其具有相同的轻链及重链氨基酸序列。

[0105] 在某些实施方式中,本申请所述的抗体可以为SG1201。抗体SG1201的LCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3所示;VL的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示;轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示;HCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID

NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示；VH的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示；重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

[0106] 在某些实施方式中，本申请所述的抗体或其抗原结合片段中LCDR1的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:15；LCDR2的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:16；LCDR3的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:17；且HCDR1的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:18；HCDR2的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:19；HCDR3的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:20。例如，该抗体或其抗原结合片段可包括抗体SG1202或与其具有相同的LCDR1-3及HCDR1-3的抗体。在某些实施方式中，本申请所述的抗体或其抗原结合片段的轻链可包含轻链可变区，所述轻链可变区的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:21；且其中重链可包含重链可变区，所述重链可变区的氨基酸序列可包括SEQ ID NO:22。例如，该抗体或其抗原结合片段可包括抗体SG1202或与其具有相同的轻链可变区及重链可变区的抗体。在某些实施方式中，本申请所述的抗体或其抗原结合片段可包含轻链和重链，所述轻链的轻链氨基酸序列如SEQ ID NO:25所示且所述重链氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示。例如，该抗体或其抗原结合片段可包括抗体SG1202或与其具有相同的轻链及重链氨基酸序列。

[0107] 在某些实施方式中，本申请所述的抗体可以为SG1202。抗体SG1202的LCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17所示；VL的氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示；HCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20所示；VH的氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示；轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:25所示；重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示。

[0108] 本申请所述的抗体或其抗原结合片段，还可以在SG1201和/或SG1202的轻链和/或重链的氨基酸序列中包含一个或多个随机突变(例如，一个或多个、如一个或数个氨基酸取代)。例如，所述抗体、其抗原结合片段可在SG1201和/或SG1202的轻链可变区的框架区L-FR1-4的一个或多个位点包含一个或多个随机突变(例如，一个或多个，如一个或数个氨基酸取代)，和/或在SG1201和/或SG1202的重链可变区的框架区H-FR1-4的一个或多个位点包含一个或多个随机突变(例如，一个或多个，如一个或数个氨基酸取代)。

[0109] 第一结合域和第二结合域的连接

[0110] 在本申请中，所述第一结合域可以位于所述第二结合域的N端。例如，所述第一结合域的C端可以通过连接子间接连接于所述第二结合域的N端。在某些情形中，所述第一结合域的C端也可以直接(例如，在框内)连接于第二结合域的N端。

[0111] 在本申请中，所述融合蛋白还可以包含连接子，所述连接子可以位于所述第一结合域的C端且位于所述第二结合域的N端。例如，在所述融合蛋白中，第一结合域的C端可以连接连接子的N端，连接子的C端可以连接第二结合域的N端。例如，在所述融合蛋白中，从N端到C端，可以依次包含第一结合域、连接子和第二结合域。

[0112] 在本申请中，所述连接子可以包含如SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列。

[0113] 在某些情形中，所述融合蛋白可以包含至少2个(例如，至少2个，至少3个，至少4个，至少5个，至少6个，至少7个，至少8个，至少9个，至少10个，或更多)所述第二结合域。在本申请中，所述每个所述第二结合域可以分别位于所述第一结合域的C端。在本申请中，所述2个以上的第二结合域可以分别直接或间接连接于所述第一结合域的C端。

[0114] 在本申请中，所述融合蛋白可以包含特异性结合PD-L1的第一结合域，以及特异性

结合CD47蛋白的第二结合域,其中所述第二结合域可以包含人SIRP α 变体1的突变体,特异性结合PD-L1的抗体或其抗原结合片段或变体的C端可以直接或者间接连接人SIRP α 变体1的突变体的N端。例如,所述第二结合域可以包含至少2个人SIRP α 变体1的突变体,且2个人SIRP α 变体1的突变体的N端分别连接特异性结合PD-L1的抗体或其抗原结合片段或变体的C端。

[0115] 例如,如图1所示,所述融合蛋白(SG12473)的第一结合域可以包含SG1201,第二结合域可以包含2个SIRP α 变体1的突变体M91,采用的连接子1的序列如SEQ ID NO:52所示,2个M91的N端分别通过连接子1连接于SG1201的2条重链的C端,在所述融合蛋白中,M91连接SG1201重链的C端可以得到第二多肽链,SG1201的轻链可以命名为第一多肽链。SG12473的所述第二多肽链和所述第一多肽链的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:53和SEQ ID NO:11所示。

[0116] 例如,如图1所示,所述融合蛋白(SG12474)的第一结合域可以包含SG1202,第二结合域可以包含2个SIRP α 变体1的突变体M91,采用的连接子1的序列如SEQ ID NO:52所示,2个M91的N端分别通过连接子1连接于SG1202的2条重链的C端,在所述融合蛋白中,M91连接SG1202重链的C端可以得到第二多肽链,SG1202的轻链可以命名为第一多肽链。SG12474的所述第二多肽链和所述第一多肽链的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:54和SEQ ID NO:25所示。

[0117] 核酸分子、载体和细胞及制备方法

[0118] 另一方面,本申请提供一个或多个分离的核酸分子,其编码所述的融合蛋白或者所述的免疫缀合物。例如,所述一种或多种核酸分子中的每一个核酸分子可以编码完整的所述抗体或其抗原结合片段,也可以编码其中的一部分(例如,HCDR1-3、LCDR1-3、VL、VH、轻链或重链中的一种或多种)。

[0119] 本申请所述的核酸分子可以为分离的。例如,其可以通过以下方法产生或合成的:(i)在体外扩增的,例如通过聚合酶链式反应(PCR)扩增产生的,(ii)通过克隆重组产生的,(iii)纯化的,例如通过酶切和凝胶电泳分级分离,或者(iv)合成的,例如通过化学合成。在某些实施方式中,所述分离的核酸是通过重组DNA技术制备的核酸分子。

[0120] 重组DNA和分子克隆技术包括由Sambrook,J.,Fritsch,E.F.和Maniatis,T.Molecular Cloning:A Laboratory Manual;Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor,(1989)(Maniatis)和由T.J.Silhavy,M.L.Bennan和L.W.Enquist, Experiments with Gene Fusions,Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,N.Y.(1984)以及由Ausubel,F.M.等,Current Protocols in Molecular Biology, pub.by Greene Publishing Assoc.and Wiley-Interscience(1987)描述的那些技术。简而言之,可从基因组DNA片段、cDNA和RNA制备所述核酸,所有这些核酸可直接从细胞中提取或通过各种扩增方法(包括但不限于PCR和RT-PCR)重组产生。

[0121] 核酸的直接化学合成通常涉及将3'-封闭的和5'-封闭的核苷酸单体依次添加至生长中的核苷酸聚合物链的末端5'-羟基,其中每次添加通过亲核攻击所添加的单体的3'-位上的生长链的末端5'-羟基来实现,所述单体通常是磷衍生物,诸如磷酸三酯、亚磷酸酯等。参见,例如,Matteucci等,Tet.Lett.521:719(1980);属于Caruthers等的美国专利第4,500,707号;和属于Southern等的美国专利第5,436,327号和第5,700,637号;在另一方面,

本申请提供了包含本申请的分离的多核苷酸的载体。所述载体可以是任何线性核酸、质粒、噬菌粒、粘粒、RNA载体、病毒载体等。病毒载体的非限制性实例可包括逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒。在一些实施方案中,所述载体是表达载体,例如,噬菌体展示载体。

[0122] 另一方面,本申请提供一个或多个载体,其包含所述的核酸分子。例如,所述载体可以包含本申请所述的一种或多种核酸分子。每种载体中可包含一种或多种所述核酸分子。此外,所述载体中还可包含其他基因,例如允许在适当的宿主细胞中和在适当的条件下选择该载体的标记基因。此外,所述载体还可包含允许编码区在适当宿主中正确表达的表表达控制元件。这样的控制元件为本领域技术人员所熟知的,例如,可包括启动子、核糖体结合位点、增强子和调节基因转录或mRNA翻译的其他控制元件等。在某些实施方式中,所述表达控制序列为可调的元件。所述表达控制序列的具体结构可根据物种或细胞类型的功能而变化,但通常包含分别参与转录和翻译起始的5'非转录序列和5'及3'非翻译序列,例如TATA盒、加帽序列、CAAT序列等。例如,5'非转录表达控制序列可包含启动子区,启动子区可包含用于转录控制功能性连接核酸的启动子序列。所述表达控制序列还可包括增强子序列或上游活化子序列。在本申请中,适当的启动子可包括,例如用于SP6、T3和T7聚合酶的启动子、人U6RNA启动子、CMV启动子及其人工杂合启动子(如CMV),其中启动子的某部分可与其他细胞蛋白(如人GAPDH,甘油醛-3-磷酸脱氢酶)基因启动子的某部分融合,其可包含或不包含另外的内含子。本申请所述的一种或多种核酸分子可以与所述表达控制元件可操作地连接。

[0123] 所述载体可以包括,例如质粒、粘粒、病毒、噬菌体或者在例如遗传工程中通常使用的其他载体。在某些实施方式中,所述载体可以为表达载体。

[0124] 所述载体还可含有一个或多个选择标记基因,其在表达后赋予可用于选择或以其它方式鉴定携带载体的宿主细胞的一个或多个表型性状。用于真核细胞的合适的选择标记的非限制性实例包括二氢叶酸还原酶和新霉素抗性。

[0125] 另一方面,本申请提供一种细胞,所述细胞包含所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,或所述的载体。所述细胞可以是宿主细胞。例如,所述细胞可以包括如下许多细胞类型,如大肠杆菌或枯草菌等原核细胞,如酵母细胞或曲霉菌等真菌细胞,如S2果蝇细胞或Sf9等昆虫细胞,或者如纤维原细胞,CHO细胞,COS细胞,NS0细胞,HeLa细胞,BHK细胞,HEK 293细胞或人细胞的动物细胞。

[0126] 例如,可通过多种已建立的技术将所述载体稳定地或瞬时引入宿主细胞。例如,一种方法涉及氯化钙处理,其中通过钙沉淀引入载体。也可以按照类似方法使用其它盐,例如磷酸钙。另外,可以用电穿孔(即,施加电流以增加细胞对核酸的渗透性)。转化方法的其它实例包括显微注射、DEAE葡聚糖介导的转化和在乙酸锂存在下的热休克。脂质复合物、脂质体和树状聚合物也可用于转染宿主细胞。

[0127] 在将异源序列引入宿主细胞中时,可实施多种方法来鉴定已向其中引入了载体的宿主细胞。一种示例性选择方法包括将单个细胞继代培养以形成单个菌落,然后测试所需蛋白质产物的表达。另一种方法需要基于通过载体内包含的选择标记基因的表达赋予的表型性状选择含有异源序列的宿主细胞。

[0128] 例如,将本申请的各种异源序列引入宿主细胞可通过方法诸如PCR、Southern印迹或Northern印迹杂交来确认。例如,可从所得宿主细胞制备核酸,并且可使用对目标序列是

特异的引物,通过PCR扩增特定目标序列。将扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳、聚丙烯酰胺凝胶电泳或毛细管电泳,然后用溴化乙锭、SYBR Green溶液等染色,或用UV检测来检测DNA。或者,可在杂交反应中使用对目标序列是特异的核酸探针。特定基因序列的表达可以通过与PCR,Northern印迹杂交或通过使用与编码的基因产物反应的抗体的免疫测定的反转录检测相应的mRNA来确定。示例性免疫测定包括但不限于ELISA、放射免疫测定和夹心免疫测定。

[0129] 此外,将本申请的各种异源序列引入宿主细胞可以通过异源序列编码的酶(例如,酶促标志物)的酶促活性来确认。可通过本领域已知的多种方法测定酶。通常,酶促活性可通过产物的形成或正在研究的酶促反应的底物的转化来确定。所述反应可在体外或体内进行。

[0130] 另一方面,本申请提供一种制备所述的融合蛋白的方法,其可以包括在使得所述融合蛋白能够表达的条件下培养所述的细胞。例如,可通过使用适当的培养基、适当的温度和培养时间等,这些方法是本领域普通技术人员所了解的。

[0131] 在某些情形中,所述方法还可包括分离和/或纯化所述融合蛋白的步骤。例如,可以采用蛋白G-琼脂糖或蛋白A-琼脂糖进行亲和层析,还可通过凝胶电泳和/或高效液相色谱等来纯化和分离本申请所述的融合蛋白。

[0132] 免疫缀合物、组合物和应用

[0133] 另一方面,本申请提供一种免疫缀合物,其包含所述的融合蛋白。例如,所述免疫缀合物可以为融合蛋白-药物缀合物(ADC),其中本申请所述的融合蛋白与一种或多种治疗剂缀合,所述治疗剂包括但不限于细胞毒性剂、放射性毒性剂(例如,放射性同位素)和/或免疫抑制剂(例如,通过抑制免疫应答等途径杀伤细胞的任何药剂)等。在某些实施方式中,所述治疗剂可以为能够治疗肿瘤相关的疾病或病症的治疗剂。

[0134] 所述缀合可通过肽连接子(例如,可切割连接子)或其它方式进行,例如,所述连接子可以为酸不稳定连接子、肽酶敏感连接子、光不稳定连接子等。

[0135] 另一方面,本申请提供一种组合物,所述组合物包含所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,或所述的核酸分子,以及任选地药学上可接受的赋形剂。

[0136] 例如,所述药学上可接受的赋形剂可以包括缓冲剂、抗氧化剂、防腐剂、低分子量多肽、蛋白质、亲水聚合物、氨基酸、糖、螯合剂、反离子、金属复合物和/或非离子表面活性剂等。

[0137] 在本申请中,可按照本领域的常规技术手段将所述组合物与药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的辅剂和赋形剂配制在一起,例如按照Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版,Gennaro编辑,Mack Publishing Co., Easton,PA,1995中公开的技术进行操作。

[0138] 在本申请中,所述组合物可被配制用于口服给药,静脉内给药,肌肉内给药,在肿瘤部位的原位给药,吸入,直肠给药,阴道给药,经皮给药或通过皮下储存库给药。

[0139] 例如,所述组合物可以用于抑制肿瘤生长。例如,本申请的组合物可以抑制或延缓疾病的发展或进展,可以减小肿瘤大小(甚至基本消除肿瘤),和/或可以减轻和/或稳定疾病状态。

[0140] 例如,本申请所述的组合物可以为适于口服给药的形式,如片剂,胶囊剂,丸剂,粉

剂,缓释制剂,溶液剂,混悬剂,或者用于肠胃外注射,如无菌溶液剂,混悬剂或乳剂,或者用于软膏或乳膏局部给药或作为栓剂直肠给药。所述组合物可以是适合精确剂量单次给药的单位剂量形式。所述组合物可以进一步包含常规的药物载体或赋形剂。此外,所述组合物可以包括其他药物或药剂,载体,佐剂等。

[0141] 本申请所述的组合物可以包含治疗有效量的所述融合蛋白。所述治疗有效量是能够预防和/或治疗(至少部分治疗)患有或具有发展风险的受试者中的病症或病症(例如肿瘤)和/或其任何并发症而所需的剂量。所述剂量的具体量/浓度可以根据施用方法和患者需要而变化,并且可以基于例如患者体积,粘度和/或体重等来确定。例如,合适的剂量可以是约0.1mg或1mg/kg/天至约50mg/kg/天;有时,剂量可能会更高。应当理解的是,基于特定患者,制剂和/或疾病的状况,本领域技术人员(例如,医生或药剂师)可以方便地调整这些特定剂量。

[0142] 在本申请中,术语“治疗”或“医治”或“缓解”或“改善”在本申请中可互换使用,并且是指获得有益或所需的结果(包括但不限于治疗益处和/或预防益处)的方法。在本申请中,治疗益处通常是指根除或减轻所治疗的潜在病症的严重性。此外,通过根除、减轻严重性或减少与潜在病症相关的一种或多种生理症状的发生率,以使得在受试者中观察到改善(尽管受试者仍然可能受到潜在病症折磨)来实现治疗益处。对于预防益处,可向处于发展特定疾病的风险中的受试者,或报告疾病的一种或多种生理症状的受试者施用组合物,即使可能尚未进行该疾病的诊断。

[0143] 另一方面,本申请提供了所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞在制备药物中的用途,其中所述药物可以用于治疗肿瘤。

[0144] 另一方面,本申请所述的融合蛋白、免疫缀合物、核酸分子、载体、组合物或细胞可以用于治疗所述肿瘤。

[0145] 另一方面,本申请提供了治疗肿瘤的方法,所述方法包括向受试者施用本申请所述的融合蛋白、免疫缀合物、核酸分子、载体、组合物或细胞。

[0146] 另一方面,本申请提供了一种阻断CD47蛋白与SIRP α 相互作用的方法,所述方法可包括施用(例如,向有需要的受试者或细胞或生物学样品施用)本申请所述的融合蛋白或组合物。

[0147] 另一方面,本申请提供了一种阻断PD-L1与PD1相互作用的方法,所述方法可包括施用(例如,向有需要的受试者或细胞或生物学样品施用)本申请所述的融合蛋白或组合物。

[0148] 另一方面,本申请提供了一种抑制肿瘤或肿瘤细胞生长和/或增殖的方法,所述方法可包括使本申请所述的融合蛋白或组合物与所述肿瘤或肿瘤细胞接触。例如,所述接触可在体外发生。

[0149] 另一方面,本申请提供了一种可以抑制肿瘤或肿瘤细胞生长和/或增殖的方法,其可以包括向有需要的受试者施用有效量的所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞。

[0150] 在某些实施方式中,所述肿瘤可以包括实体瘤和非实体瘤。

[0151] 在某些实施方式中,所述实体瘤和非实体瘤可以包括多发性骨髓瘤、白血病、非霍

奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、神经胶质瘤、生殖细胞瘤、肉瘤、见皮瘤、胎盘瘤、脑癌、骨癌、皮肤癌、鼻咽癌、肺癌、口腔癌、食道癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌和睾丸癌、上颌窦瘤、下咽癌、嗅母细胞瘤、舌癌、牙龈癌、壶腹癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、输尿管癌、膀胱癌、阴茎癌、输卵管癌、眼睑癌、视母细胞瘤。

[0152] 另一方面,本申请提供了所述的融合蛋白,所述的免疫缀合物,所述的核酸分子,所述的载体,所述的组合物,或所述的细胞,其可以治疗肿瘤或自免疫疾病。

[0153] 在本申请中,术语“受试者”通常是指人或非人动物,包括但不限于猫、狗、马、猪、牛、绵羊、山羊、兔、小鼠、大鼠或猴。

[0154] 不欲被任何理论所限,下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的融合蛋白、制备方法和用途等,而不用于限制本申请发明的范围。

[0155] 实施例

[0156] 实施例1 构建融合蛋白

[0157] 参照如图1所示的融合蛋白结构,以罗氏PD-L1抗体Atezolizumab (SG1201)、SIRP α 变体1的突变体M91 (SEQ ID:NO 41) 为例,从N端到C端,选用选择连接子1 (SEQ ID:NO 52),依次连接SG1201、连接子和2个M91,其中2个M91的N端分别和SG1201的重链的C端连接,得到融合蛋白SG12473。

[0158] 抗体SG1201的LCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3所示;VL的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示;编码VL的核苷酸序列如SEQ ID NO:9所示;抗体SG1201的HCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:6所示;VH的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示;编码VH的核苷酸序列如SEQ ID NO:10所示。抗体SG1201的轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示;编码其轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:12所示。抗体SG1201的重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示;编码其重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:14所示。

[0159] 所述融合蛋白SG12473由第一多肽链和第二多肽链构成,第一多肽链即SG1201的轻链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示,第二多肽链即具备Fc区突变的SG1201的重链和M91通过连接子1连接得到的多肽链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:53所示。

[0160] 参照如图1所示的融合蛋白结构,以阿斯利康PD-L1抗体Durvalumab (SG1202)、SIRP α 变体1的突变体M91 (SEQ ID:NO 41) 为例,从N端到C端,选用选择连接子1 (SEQ ID:NO 52),依次连接SG1202、连接子和2个M91,其中2个M91的N端分别和SG1202的重链的C端连接,得到融合蛋白SG12474。

[0161] 抗体SG1202的LCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17所示;VL的氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示;编码VL的核苷酸序列如SEQ ID NO:23所示;抗体SG1202的HCDR1-3的氨基酸序列分别如SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20所示;VH的氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示;编码VH的核苷酸序列如SEQ ID NO:24所示。抗体SG1202的轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:25所示;编码其轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:26所示。抗体SG1202的重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示;编码其重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:28所示。

[0162] 所述融合蛋白SG12474由第一多肽链和第二多肽链构成,第一多肽链即SG1202的轻链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:25所示,第二多肽链即具备Fc区突变的SG1202的重链和

M91通过连接子1连接得到的多肽链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:54所示。

[0163] 其中,IgG1-Fc的氨基酸序列如SEQ ID NO:50所示;具备突变的Fc的氨基酸序列如SEQ ID NO:51所示。

[0164] SIRP α 变体1的突变体M91(SEQ ID:NO 41)与IgG1-Fc融合蛋白SS002M91为同二聚体,其单体的氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示。

[0165] 实施例2 与双抗原结合的活性检测

[0166] (1)以抗不同抗原的人源化抗体为对照,ELISA评价相应双功能蛋白和相关抗原的结合活性。

[0167] 将PD-L1(人源,购买自Sino Biological公司的PD-L1/B7-H1/CD274 Protein(His Tag))包被ELISA板条,4℃过夜;PBST洗涤后,加入10%的胎牛血清,37℃封闭1小时;加入不同浓度的抗体SG1201、融合蛋白SG12473;或者,不同浓度的抗体SG1202、融合蛋白SG12474,37℃反应1小时;PBST洗涤后,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗人IgG二抗(Goat Anti human IgG HRP,Thermo Fisher Scientific),37℃反应30分钟;PBST洗涤5次;每孔加入100 μ L TMB(eBioscience),室温(20 \pm 5℃)避光放置1~2min;随后每孔加入100 μ L 2N H₂SO₄终止液终止底物反应,酶标仪450nm处读取OD值,分析双功能蛋白与相关靶抗原结合能力。

[0168] 结果如图2-3所示。图2-3显示融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474中虽然PD-L1的抗体种类不同,但并不影响融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474与PD-L1的结合能力。

[0169] (2)以CD47受体突变体M91为对照,ELISA评价相应双功能蛋白和CD47的结合活性。

[0170] 将CD47(人源,购买自Sino Biological公司的CD47 Protein(His Tag))包被ELISA板条,4℃过夜;PBST洗涤后,加入10%的胎牛血清,37℃封闭1小时;加入不同浓度的融合蛋白SS002M91、融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474,37℃反应1小时;PBST洗涤后,加入辣根过氧化物酶标记的羊抗人IgG二抗(Goat Anti human IgG HRP,Thermo Fisher Scientific),37℃反应30分钟;PBST洗涤5次;每孔加入100 μ L TMB(eBioscience),室温(20 \pm 5℃)避光放置1~2min;随后每孔加入100 μ L 2N H₂SO₄终止液终止底物反应,酶标仪450nm处读取OD值,分析融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474与CD47结合能力。

[0171] 结果如图4所示。图4显示融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474中虽然PD-L1的抗体种类不同,但并不影响融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474与CD47的结合力。

[0172] 实施例3 同时与双抗原结合的活性检测

[0173] 以抗不同抗原的人源化抗体为对照,ELISA分析融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474同时结合双抗原的生物学活性。

[0174] 将PD-L1包被ELISA板条,4℃过夜;PBST洗涤后,加入10%的胎牛血清,37℃封闭1小时;分别加入不同浓度的抗体SG1201、融合蛋白SG12473、抗体SG1202、融合蛋白SG12474,37℃反应1小时;PBST洗涤后,加入生物素标记CD47(Biotin-Fc-CD47),37℃反应30分钟;PBST洗涤5次;加入辣根过氧化物酶标记的亲合素(Streptavidin-HRP,嘉暄生物),37℃反应30分钟;PBST洗涤5次;每孔加入100 μ L TMB(eBioscience),室温(20 \pm 5℃)避光放置1~2min;随后每孔加入100 μ L 2N H₂SO₄终止液终止底物反应,酶标仪450nm处读取OD值,分析融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474与PD-L1和CD47同时结合的能力。

[0175] 结果如图5所示,图5显示融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474中虽然PD-L1的抗体种类不同,但并不影响融合蛋白SG12473和融合蛋白SG12474与PD-L1和CD47同时结合的

能力。

[0176] 实施例4 阻断CD47/SIRP α 相互作用的活性分析

[0177] 以融合蛋白SS002M91为对照,评价融合蛋白SG12473、SG12474阻断CD47/SIRP α 相互作用的生物学活性。

[0178] 将SIRP α -His包被酶联板,1 μ g/ml,4 $^{\circ}$ C过夜;PBST洗涤后,加入10%的胎牛血清,37 $^{\circ}$ C封闭1小时;使用10%的胎牛血分别梯度稀释SS002M91、SG12473、SG12474,并在样品中加入Biotin-Fc-CD47至终浓度2 μ g/ml,37 $^{\circ}$ C预孵育30min,作为一抗;PBST洗涤酶联板后,加入一抗,37 $^{\circ}$ C孵育1小时;PBST洗5遍,加入辣根过氧化物酶标记的亲合素(Streptavidin-HRP,嘉暄生物),37 $^{\circ}$ C孵育30分钟;PBST洗5遍,每孔加入100 μ L TMB(eBioscience),室温(20 \pm 5 $^{\circ}$ C)避光放置1-5min;每孔加入100 μ L 2N H₂SO₄终止液终止底物反应,酶标仪450nm处读取OD值,分析SS002M91、SG12473、SG12474对CD47/SIRP α 的阻断作用。

[0179] 结果如图6所示,图6显示融合蛋白SG12473、SG12474与融合蛋白SS002M91一样可以竞争性阻断CD47与其配体SIRP α 的结合。其中SG12473的IC₅₀值为1.26nM,SG12474的IC₅₀值为0.77nM,SS002M91的IC₅₀值为1.16nM。

[0180] 实施例5 阻断PD-1/PD-L1相互作用的活性分析

[0181] 以SG1201、SG1202为对照,评价融合蛋白SG12473、SG12474阻断PD-1/PD-L1相互作用的生物学活性。

[0182] 将PD-L1-Fc包被酶联板,2 μ g/ml,4 $^{\circ}$ C过夜;PBST洗涤后,加入10%的胎牛血清,37 $^{\circ}$ C封闭1小时;使用10%的胎牛血分别梯度稀释SG1201、SG12473、SG1202和SG12474,并在样品中加入Biotin-Fc-PD1至终浓度1 μ g/ml,37 $^{\circ}$ C预孵育30min,作为一抗;PBST洗涤酶联板后,加入一抗,37 $^{\circ}$ C孵育1小时;PBST洗5遍,加入辣根过氧化物酶标记的亲合素(Streptavidin-HRP,嘉暄生物),37 $^{\circ}$ C孵育30分钟;PBST洗5遍,每孔加入100 μ L TMB(eBioscience),室温(20 \pm 5 $^{\circ}$ C)避光放置1-5min;每孔加入100 μ L 2N H₂SO₄终止液终止底物反应,酶标仪450nm处读取OD值,分析SG1201、SG12473、SG1202和SG12474对PD-1/PD-L1的阻断作用。

[0183] 从图7-8中可以看出,融合蛋白SG12473、SG12474与SG1201、SG1202一样可以竞争性阻断PD-1与PD-L1的结合。其中SG1201的IC₅₀值为11.23nM,SG12473的IC₅₀值为13.22nM,SG1202的IC₅₀值为10.89nM,SG12474的IC₅₀值为9.12nM。

[0184] 前述详细说明是以解释和举例的方式提供的,并非要限制所附权利要求的范围。目前本申请所列举的实施方式的多种变化对本领域普通技术人员来说是显而易见的,且保留在所附的权利要求和其等同方案的范围内。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 杭州尚健生物技术有限公司、尚健单抗(北京)生物技术有限公司
- [0003] <120> 一种融合蛋白及其用途
- [0004] <130> 0070-PA-005
- [0005] <160> 55
- [0006] <170> PatentIn version 3.5
- [0007] <210> 1
- [0008] <211> 11
- [0009] <212> PRT
- [0010] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0011] <220>
- [0012] <223> SG1201的LCDR1
- [0013] <400> 1
- [0014] Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
- [0015] 1 5 10
- [0016] <210> 2
- [0017] <211> 7
- [0018] <212> PRT
- [0019] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0020] <220>
- [0021] <223> SG1201的LCDR2
- [0022] <400> 2
- [0023] Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
- [0024] 1 5
- [0025] <210> 3
- [0026] <211> 9
- [0027] <212> PRT
- [0028] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0029] <220>
- [0030] <223> SG1201的LCDR3
- [0031] <400> 3
- [0032] Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
- [0033] 1 5
- [0034] <210> 4
- [0035] <211> 5
- [0036] <212> PRT
- [0037] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0038] <220>
- [0039] <223> SG1201的HCDR1
- [0040] <400> 4
- [0041] Asp Ser Trp Ile His

[0042]	1	5		
[0043]	<210>	5		
[0044]	<211>	17		
[0045]	<212>	PRT		
[0046]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[0047]	<220>			
[0048]	<223>	SG1201的HCDR2		
[0049]	<400>	5		
[0050]	Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[0051]	1	5	10	15
[0052]	Gly			
[0053]	<210>	6		
[0054]	<211>	9		
[0055]	<212>	PRT		
[0056]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[0057]	<220>			
[0058]	<223>	SG1201的HCDR3		
[0059]	<400>	6		
[0060]	Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr			
[0061]	1	5		
[0062]	<210>	7		
[0063]	<211>	107		
[0064]	<212>	PRT		
[0065]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[0066]	<220>			
[0067]	<223>	SG1201的VL		
[0068]	<400>	7		
[0069]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0070]	1	5	10	15
[0071]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala			
[0072]		20	25	30
[0073]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[0074]		35	40	45
[0075]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[0076]		50	55	60
[0077]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[0078]		65	70	75
[0079]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala			
[0080]		85	90	95
[0081]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[0082]		100	105	
[0083]	<210>	8		

[0084] <211> 118
 [0085] <212> PRT
 [0086] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0087] <220>
 [0088] <223> SG1201的VH
 [0089] <400> 8
 [0090] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [0091] 1 5 10 15
 [0092] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 [0093] 20 25 30
 [0094] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0095] 35 40 45
 [0096] Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0097] 50 55 60
 [0098] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 [0099] 65 70 75 80
 [0100] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0101] 85 90 95
 [0102] Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 [0103] 100 105 110
 [0104] Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0105] 115
 [0106] <210> 9
 [0107] <211> 321
 [0108] <212> DNA
 [0109] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0110] <220>
 [0111] <223> 编码SG1201的VL 核苷酸
 [0112] <400> 9
 [0113] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
 [0114] atcacctgca gggccagcca ggacgtgagc accgccgtgg cctggtacca gcagaagcct 120
 [0115] ggcaaggccc ctaagctgct gatctacagc gccagcttcc tgtacagcgg cgtgcctagc 180
 [0116] aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagcct 240
 [0117] gaggactteg ccacctacta ctgccagcag tacctgtacc acctgccac ctteggccag 300
 [0118] ggcaccaagg tggagatcaa g 321
 [0119] <210> 10
 [0120] <211> 354
 [0121] <212> DNA
 [0122] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0123] <220>
 [0124] <223> 编码SG1201的VH核苷酸
 [0125] <400> 10

[0126] gaggtgcagc tgggtggagag cggcggcggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgaggctg 60
 [0127] agctgcgccg ccagcggtt caccttcagc gacagctgga tccactgggt gaggcaggcc 120
 [0128] cctggcaagg gcttgagtg ggtggcctgg atcagccctt acggcggcag cacctactac 180
 [0129] gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcggcgaca ccagcaagaa caccgcctac 240
 [0130] ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggaggcac 300
 [0131] tggcctggcg gcttcgacta ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgag cagc 354
 [0132] <210> 11
 [0133] <211> 214
 [0134] <212> PRT
 [0135] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0136] <220>
 [0137] <223> SG1201轻链
 [0138] <400> 11
 [0139] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0140] 1 5 10 15
 [0141] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 [0142] 20 25 30
 [0143] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0144] 35 40 45
 [0145] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0146] 50 55 60
 [0147] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0148] 65 70 75 80
 [0149] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
 [0150] 85 90 95
 [0151] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [0152] 100 105 110
 [0153] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [0154] 115 120 125
 [0155] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [0156] 130 135 140
 [0157] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [0158] 145 150 155 160
 [0159] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [0160] 165 170 175
 [0161] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [0162] 180 185 190
 [0163] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [0164] 195 200 205
 [0165] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [0166] 210
 [0167] <210> 12

[0168] <211> 645
 [0169] <212> DNA
 [0170] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0171] <220>
 [0172] <223> SG1201轻链 核苷酸
 [0173] <400> 12
 [0174] gacatccaga tgaccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
 [0175] atcacctgca gggccagcca ggacgtgagc accgccgtgg cctggtacca gcagaagcct 120
 [0176] ggcaaggccc ctaagctgct gatctacagc gccagcttcc tgtacagcgg cgtgcctagc 180
 [0177] aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagcct 240
 [0178] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacctgtacc accctgccac cttcgccag 300
 [0179] ggcaccaagg tggagatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgttctcat cttcccgcca 360
 [0180] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 [0181] cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 [0182] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 [0183] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcaac ccatcagggc 600
 [0184] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645
 [0185] <210> 13
 [0186] <211> 448
 [0187] <212> PRT
 [0188] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0189] <220>
 [0190] <223> SG1201重链
 [0191] <400> 13
 [0192] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [0193] 1 5 10 15
 [0194] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 [0195] 20 25 30
 [0196] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0197] 35 40 45
 [0198] Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0199] 50 55 60
 [0200] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 [0201] 65 70 75 80
 [0202] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0203] 85 90 95
 [0204] Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 [0205] 100 105 110
 [0206] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 [0207] 115 120 125
 [0208] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 [0209] 130 135 140

[0210]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[0211]	145 150 155 160
[0212]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[0213]	165 170 175
[0214]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[0215]	180 185 190
[0216]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[0217]	195 200 205
[0218]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[0219]	210 215 220
[0220]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[0221]	225 230 235 240
[0222]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[0223]	245 250 255
[0224]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[0225]	260 265 270
[0226]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[0227]	275 280 285
[0228]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
[0229]	290 295 300
[0230]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[0231]	305 310 315 320
[0232]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[0233]	325 330 335
[0234]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[0235]	340 345 350
[0236]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[0237]	355 360 365
[0238]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[0239]	370 375 380
[0240]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[0241]	385 390 395 400
[0242]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[0243]	405 410 415
[0244]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[0245]	420 425 430
[0246]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0247]	435 440 445
[0248]	<210> 14
[0249]	<211> 1344
[0250]	<212> DNA
[0251]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0252]	<220>			
[0253]	<223>	SG1201重链	核苷酸	
[0254]	<400>	14		
[0255]		gaggtgcagc	tggtggagag	cggcggcggc
		ctggtgcagc	ctggcggcag	cctgaggctg
[0256]		agctgcgccg	ccagcggctt	caccttcagc
		gacagctgga	tccactgggt	gaggcaggcc
[0257]		cctggcaagg	gcctggagtg	ggtggccttg
		atcagccctt	acggcggcag	cacctactac
[0258]		gccgacagcg	tgaagggcag	gttcaccatc
		agcgcgcaca	ccagcaagaa	caccgcctac
[0259]		ctgcagatga	acagcctgag	ggccgaggac
		accgccgtgt	actactgcgc	caggaggcac
[0260]		tgccctggcg	gcttcgacta	ctggggccag
		ggcaccctgg	tgaccgtgag	cagcgctagc
[0261]		accaagggcc	catcgtcttt	ccccctggca
		ccctcctcca	agagcacctc	tgggggcaca
[0262]		gcggccctgg	gctgctggt	caaggactac
		ttccccgaac	cggtgacggt	gtcgtggaac
[0263]		tcaggcggcc	tgaccagcgg	cgtgcacacc
		ttcccggctg	tcttacagtc	ctcaggactc
[0264]		tactccctca	gcagcgtggt	gaccgtgcc
		tccagcagct	tgggcaccca	gacctacatc
[0265]		tgcaacgtga	atcacaagcc	cagcaacacc
		aaggtggaca	agaaagttga	gcccaaactc
[0266]		tgtgacaaaa	ctcacacatg	cccaccgtgc
		ccagcacctg	aactcctggg	gggaccgtca
[0267]		gtcttctct	tcccccaaa	acccaaggac
		acctcatga	tctcccggac	ccctgaggtc
[0268]		acgtgcgtgg	tggtggacgt	gagccacgaa
		gaccccgagg	tcaagttcaa	ctggtacgtg
[0269]		gacggcgtgg	aggtgcataa	tgccaagaca
		aagccgcggg	aggagcagta	cgccagcacg
[0270]		taccgtgtgg	tcagcgtcct	caccgtcctg
		caccaggact	ggctgaatgg	caaggagtac
[0271]		aagtgcaagg	tctccaacaa	agccctecca
		gccccatcg	agaaaacat	ctccaaagcc
[0272]		aaagggcagc	cccgagaacc	acaggtgtac
		acctgcccc	catcccggga	agagatgacc
[0273]		aagaaccagg	tcagcctgac	ctgcctggtc
		aaaggttct	atcccagcga	catcgccgtg
[0274]		gagtgaggaga	gcaatgggca	gccggagaac
		aactacaaga	ccacgcctcc	cgtgctggac
[0275]		tccgacgct	ccttcttct	ctacagcaag
		ctcaccgtgg	acaagagcag	gtggcagcag
[0276]		gggaacgtct	tctcatgctc	cgtgatgcat
		gaggctctgc	acaaccacta	cacgcagaag
[0277]		agcctctccc	tgtctccggg	taaa
				1344
[0278]	<210>	15		
[0279]	<211>	12		
[0280]	<212>	PRT		
[0281]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[0282]	<220>			
[0283]	<223>	SG1202的LCDR1		
[0284]	<400>	15		
[0285]		Arg	Ala	Ser
		Gln	Arg	Val
		Ser	Ser	Ser
		Tyr	Leu	Ala
[0286]		1	5	10
[0287]	<210>	16		
[0288]	<211>	7		
[0289]	<212>	PRT		
[0290]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)		
[0291]	<220>			
[0292]	<223>	SG1202的LCDR2		
[0293]	<400>	16		

[0294] Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 [0295] 1 5
 [0296] <210> 17
 [0297] <211> 9
 [0298] <212> PRT
 [0299] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0300] <220>
 [0301] <223> SG1202的LCDR3
 [0302] <400> 17
 [0303] Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
 [0304] 1 5
 [0305] <210> 18
 [0306] <211> 5
 [0307] <212> PRT
 [0308] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0309] <220>
 [0310] <223> SG1202的HCDR1
 [0311] <400> 18
 [0312] Arg Tyr Trp Met Ser
 [0313] 1 5
 [0314] <210> 19
 [0315] <211> 17
 [0316] <212> PRT
 [0317] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0318] <220>
 [0319] <223> SG1202的HCDR2
 [0320] <400> 19
 [0321] Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
 [0322] 1 5 10 15
 [0323] Gly
 [0324] <210> 20
 [0325] <211> 12
 [0326] <212> PRT
 [0327] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0328] <220>
 [0329] <223> SG1202的HCDR3
 [0330] <400> 20
 [0331] Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
 [0332] 1 5 10
 [0333] <210> 21
 [0334] <211> 108
 [0335] <212> PRT

[0336]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0337]	<220>	
[0338]	<223>	SG1202的VL
[0339]	<400>	21
[0340]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[0341]	1	5 10 15
[0342]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser	
[0343]		20 25 30
[0344]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[0345]		35 40 45
[0346]	Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[0347]		50 55 60
[0348]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[0349]		65 70 75 80
[0350]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro	
[0351]		85 90 95
[0352]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0353]		100 105
[0354]	<210>	22
[0355]	<211>	121
[0356]	<212>	PRT
[0357]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0358]	<220>	
[0359]	<223>	SG1202的VH
[0360]	<400>	22
[0361]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0362]	1	5 10 15
[0363]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr	
[0364]		20 25 30
[0365]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0366]		35 40 45
[0367]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[0368]		50 55 60
[0369]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[0370]		65 70 75 80
[0371]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0372]		85 90 95
[0373]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly	
[0374]		100 105 110
[0375]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0376]		115 120
[0377]	<210>	23

[0378] <211> 324
 [0379] <212> DNA
 [0380] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0381] <220>
 [0382] <223> 编码SG1202的VL 核苷酸
 [0383] <400> 23
 [0384] gagatcgtgc tgaccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctcccggcga gagagccacc 60
 [0385] ctgtcttgcc ggcctccca gcgggtgtcc tctctctacc tggcctgta tcagcagaaa 120
 [0386] cccggacagg ccctaggct gctgatctac gacgcctcct ccagagccac cggcatcct 180
 [0387] gaccggttct ccggctctgg ctccggcacc gacttcaccc tgaccatctc ccggctgga 240
 [0388] cctgaggact ttgccgtga ttactgccag cagtacggct ccctgccttg gaccttcggc 300
 [0389] caggaacca aggtggagat caaa 324
 [0390] <210> 24
 [0391] <211> 363
 [0392] <212> DNA
 [0393] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0394] <220>
 [0395] <223> 编码SG1202的VH核苷酸
 [0396] <400> 24
 [0397] gaggtgcagc tggctgagtc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 60
 [0398] tcttgcccg cctccggctt cacctctcc cggtactgga tgtcttgggt gcgccagget 120
 [0399] cctggcaagg gactggaatg ggtggccaac atcaaacagg atggctctga gaagtactac 180
 [0400] gtggactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
 [0401] ctgcagatga actcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc ccgggagggc 300
 [0402] ggatggttcg gcgagctggc cttegattac tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc 360
 [0403] tct 363
 [0404] <210> 25
 [0405] <211> 215
 [0406] <212> PRT
 [0407] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0408] <220>
 [0409] <223> SG1202轻链
 [0410] <400> 25
 [0411] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [0412] 1 5 10 15
 [0413] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
 [0414] 20 25 30
 [0415] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [0416] 35 40 45
 [0417] Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 [0418] 50 55 60
 [0419] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

[0420]	65	70	75	80
[0421]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro			
[0422]		85	90	95
[0423]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala			
[0424]		100	105	110
[0425]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser			
[0426]		115	120	125
[0427]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu			
[0428]		130	135	140
[0429]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser			
[0430]	145	150	155	160
[0431]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu			
[0432]		165	170	175
[0433]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val			
[0434]		180	185	190
[0435]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys			
[0436]		195	200	205
[0437]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0438]		210	215	
[0439]	<210>	26		
[0440]	<211>	648		
[0441]	<212>	DNA		
[0442]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[0443]	<220>			
[0444]	<223>	SG1202轻链 核苷酸		
[0445]	<400>	26		
[0446]	gagatcgtgc tgaccagtc ccctggcacc ctgtctctgt ctcccggcga gagagccacc	60		
[0447]	ctgtcttgcc gggcctccca gcggtgtcc tctctctacc tggcctggta tcagcagaaa	120		
[0448]	ccggacagg ccctagget gctgatetac gacgectcct ccagagccac eggcatcct	180		
[0449]	gaccggttct cggctctgg ctccggcacc gacttcacc tgaccatctc cggctggaa	240		
[0450]	cctgaggact ttgccgtgta ttactgccag cagtacggct ccctgccttg gaccttcggc	300		
[0451]	caggaacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360		
[0452]	ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgectget gaataactc	420		
[0453]	tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480		
[0454]	caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg	540		
[0455]	acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600		
[0456]	ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag	648		
[0457]	<210>	27		
[0458]	<211>	451		
[0459]	<212>	PRT		
[0460]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[0461]	<220>			

[0462]	<223>	SG1202重链
[0463]	<400>	27
[0464]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0465]	1	5 10 15
[0466]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr	
[0467]		20 25 30
[0468]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0469]		35 40 45
[0470]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val	
[0471]		50 55 60
[0472]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[0473]		65 70 75 80
[0474]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0475]		85 90 95
[0476]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly	
[0477]		100 105 110
[0478]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	
[0479]		115 120 125
[0480]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala	
[0481]		130 135 140
[0482]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val	
[0483]		145 150 155 160
[0484]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala	
[0485]		165 170 175
[0486]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val	
[0487]		180 185 190
[0488]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His	
[0489]		195 200 205
[0490]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys	
[0491]		210 215 220
[0492]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly	
[0493]		225 230 235 240
[0494]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met	
[0495]		245 250 255
[0496]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His	
[0497]		260 265 270
[0498]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val	
[0499]		275 280 285
[0500]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr	
[0501]		290 295 300
[0502]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly	
[0503]		305 310 315 320

[0504]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile	
[0505]		325 330 335
[0506]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val	
[0507]		340 345 350
[0508]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser	
[0509]		355 360 365
[0510]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu	
[0511]		370 375 380
[0512]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro	
[0513]		385 390 395 400
[0514]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val	
[0515]		405 410 415
[0516]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met	
[0517]		420 425 430
[0518]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser	
[0519]		435 440 445
[0520]	Pro Gly Lys	
[0521]		450
[0522]	<210>	28
[0523]	<211>	1353
[0524]	<212>	DNA
[0525]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0526]	<220>	
[0527]	<223>	SG1202重链 核苷酸
[0528]	<400>	28
[0529]	gaggtgcagc tggtcgagtc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg	60
[0530]	tcttgcgccg cctccgctt caccttctcc cggtactgga tgtcttgggt gcgccaggct	120
[0531]	cctggaagg gactggaatg ggtggccaac atcaaacagg atggctctga gaagtactac	180
[0532]	gtggactccg tgaaggccg gttaccatc tccagggaca acgccaagaa ctccctgtac	240
[0533]	ctgcagatga actccctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc ccgggagggc	300
[0534]	ggatggttcg gcgagctggc cttcgattac tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc	360
[0535]	tctgctagca ccaagggccc atcggctctc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct	420
[0536]	ggggcacag cggcctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
[0537]	tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtec	540
[0538]	tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccag	600
[0539]	acctacatct gcaactgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
[0540]	cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	720
[0541]	ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	780
[0542]	cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt caagttcaac	840
[0543]	tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	900
[0544]	gccagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
[0545]	aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020

[0546] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccggaa 1080
 [0547] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgtca aaggcttcta tcccagcgac 1140
 [0548] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200
 [0549] gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260
 [0550] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320
 [0551] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353
 [0552] <210> 29
 [0553] <211> 117
 [0554] <212> PRT
 [0555] <213> Homo sapiens
 [0556] <400> 29
 [0557] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0558] 1 5 10 15
 [0559] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly
 [0560] 20 25 30
 [0561] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 [0562] 35 40 45
 [0563] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 [0564] 50 55 60
 [0565] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [0566] 65 70 75 80
 [0567] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0568] 85 90 95
 [0569] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0570] 100 105 110
 [0571] Arg Ala Lys Pro Ser
 [0572] 115
 [0573] <210> 30
 [0574] <211> 117
 [0575] <212> PRT
 [0576] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0577] <220>
 [0578] <223> M1
 [0579] <400> 30
 [0580] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0581] 1 5 10 15
 [0582] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Ile Gly
 [0583] 20 25 30
 [0584] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Ile Leu Ile Tyr
 [0585] 35 40 45
 [0586] Asn Gln Lys Lys Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Leu Ser Asp Ser
 [0587] 50 55 60

[0588]	Thr Arg Arg Gly Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[0589]	65 70 75 80
[0590]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[0591]	85 90 95
[0592]	Pro Asp Asp Leu Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[0593]	100 105 110
[0594]	Arg Ala Lys Pro Ser
[0595]	115
[0596]	<210> 31
[0597]	<211> 117
[0598]	<212> PRT
[0599]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0600]	<220>
[0601]	<223> M5
[0602]	<400> 31
[0603]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[0604]	1 5 10 15
[0605]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Val Pro Val Gly
[0606]	20 25 30
[0607]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Asn Leu Ile Tyr
[0608]	35 40 45
[0609]	Asn Ser Arg His Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[0610]	50 55 60
[0611]	Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[0612]	65 70 75 80
[0613]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[0614]	85 90 95
[0615]	Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[0616]	100 105 110
[0617]	Arg Ala Lys Pro Ser
[0618]	115
[0619]	<210> 32
[0620]	<211> 117
[0621]	<212> PRT
[0622]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0623]	<220>
[0624]	<223> M12
[0625]	<400> 32
[0626]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[0627]	1 5 10 15
[0628]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro Ile Gly
[0629]	20 25 30

[0630]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
[0631]	35 40 45
[0632]	Asn Gln Arg Lys Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[0633]	50 55 60
[0634]	Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[0635]	65 70 75 80
[0636]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[0637]	85 90 95
[0638]	Pro Asp Asp Ile Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[0639]	100 105 110
[0640]	Arg Ala Lys Pro Ser
[0641]	115
[0642]	<210> 33
[0643]	<211> 117
[0644]	<212> PRT
[0645]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0646]	<220>
[0647]	<223> M35
[0648]	<400> 33
[0649]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[0650]	1 5 10 15
[0651]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
[0652]	20 25 30
[0653]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Gln Leu Ile Tyr
[0654]	35 40 45
[0655]	Asn Gln Lys Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[0656]	50 55 60
[0657]	Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Asn Ile Gly Asn Ile Thr
[0658]	65 70 75 80
[0659]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[0660]	85 90 95
[0661]	Pro Asp Asp Ile Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[0662]	100 105 110
[0663]	Arg Ala Lys Pro Ser
[0664]	115
[0665]	<210> 34
[0666]	<211> 117
[0667]	<212> PRT
[0668]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0669]	<220>
[0670]	<223> M37
[0671]	<400> 34

[0672] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[0673] 1 5 10 15
[0674] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Ile Gly
[0675] 20 25 30
[0676] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Lys Leu Ile Tyr
[0677] 35 40 45
[0678] Asn Gln Arg Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[0679] 50 55 60
[0680] Thr Lys Arg Gly Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
[0681] 65 70 75 80
[0682] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[0683] 85 90 95
[0684] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[0685] 100 105 110
[0686] Arg Ala Lys Pro Ser
[0687] 115
[0688] <210> 35
[0689] <211> 117
[0690] <212> PRT
[0691] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0692] <220>
[0693] <223> M41
[0694] <400> 35
[0695] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[0696] 1 5 10 15
[0697] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Val Pro Val Gly
[0698] 20 25 30
[0699] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg His Leu Ile Tyr
[0700] 35 40 45
[0701] Asn Arg Arg His Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
[0702] 50 55 60
[0703] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Gly Asn Ile Thr
[0704] 65 70 75 80
[0705] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[0706] 85 90 95
[0707] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[0708] 100 105 110
[0709] Arg Ala Lys Pro Ser
[0710] 115
[0711] <210> 36
[0712] <211> 117
[0713] <212> PRT

[0714] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0715] <220>
 [0716] <223> M57
 [0717] <400> 36
 [0718] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0719] 1 5 10 15
 [0720] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
 [0721] 20 25 30
 [0722] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Ile Leu Ile Tyr
 [0723] 35 40 45
 [0724] Asn Gly Lys Arg Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Leu Ser Asp Thr
 [0725] 50 55 60
 [0726] Thr Lys Arg Gly Asn Met Asp Phe Ser Ile Ser Ile Arg Asn Ile Thr
 [0727] 65 70 75 80
 [0728] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0729] 85 90 95
 [0730] Pro Asp Asp Arg Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0731] 100 105 110
 [0732] Arg Ala Lys Pro Ser
 [0733] 115
 [0734] <210> 37
 [0735] <211> 117
 [0736] <212> PRT
 [0737] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0738] <220>
 [0739] <223> M67
 [0740] <400> 37
 [0741] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0742] 1 5 10 15
 [0743] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
 [0744] 20 25 30
 [0745] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Met Leu Ile Tyr
 [0746] 35 40 45
 [0747] Asn Gly Arg Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 [0748] 50 55 60
 [0749] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [0750] 65 70 75 80
 [0751] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0752] 85 90 95
 [0753] Pro Asp Asp Leu Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0754] 100 105 110
 [0755] Arg Ala Lys Pro Ser

[0756] 115
 [0757] <210> 38
 [0758] <211> 117
 [0759] <212> PRT
 [0760] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0761] <220>
 [0762] <223> M81
 [0763] <400> 38
 [0764] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0765] 1 5 10 15
 [0766] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
 [0767] 20 25 30
 [0768] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 [0769] 35 40 45
 [0770] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 [0771] 50 55 60
 [0772] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [0773] 65 70 75 80
 [0774] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0775] 85 90 95
 [0776] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0777] 100 105 110
 [0778] Arg Ala Lys Pro Ser
 [0779] 115
 [0780] <210> 39
 [0781] <211> 117
 [0782] <212> PRT
 [0783] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0784] <220>
 [0785] <223> M82
 [0786] <400> 39
 [0787] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0788] 1 5 10 15
 [0789] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro Val Gly
 [0790] 20 25 30
 [0791] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr
 [0792] 35 40 45
 [0793] Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser His Ser
 [0794] 50 55 60
 [0795] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile His Asn Ile Thr
 [0796] 65 70 75 80
 [0797] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser

[0798]		85		90		95
[0799]	Pro Asp Asp Ser Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val					
[0800]		100		105		110
[0801]	Arg Ala Lys Pro Ser					
[0802]		115				
[0803]	<210>	40				
[0804]	<211>	117				
[0805]	<212>	PRT				
[0806]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[0807]	<220>					
[0808]	<223>	M84				
[0809]	<400>	40				
[0810]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly					
[0811]	1	5		10		15
[0812]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Phe Pro Val Gly					
[0813]		20		25		30
[0814]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr					
[0815]		35		40		45
[0816]	Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser His Ser					
[0817]		50		55		60
[0818]	Thr Arg Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile His Asn Ile Thr					
[0819]		65		70		75
[0820]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser					
[0821]		85		90		95
[0822]	Pro Asp Asp Ser Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val					
[0823]		100		105		110
[0824]	Arg Ala Lys Pro Ser					
[0825]		115				
[0826]	<210>	41				
[0827]	<211>	117				
[0828]	<212>	PRT				
[0829]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[0830]	<220>					
[0831]	<223>	M91				
[0832]	<400>	41				
[0833]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly					
[0834]	1	5		10		15
[0835]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly					
[0836]		20		25		30
[0837]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr					
[0838]		35		40		45
[0839]	Asn Gln Lys Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Ala Ser Asp Leu					

[0840]	50	55	60
[0841]	Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Asn Ile Gly Asn Ile Thr		
[0842]	65	70	75 80
[0843]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser		
[0844]	85	90	95
[0845]	Pro Asp Asp Ile Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val		
[0846]	100	105	110
[0847]	Arg Ala Lys Pro Ser		
[0848]	115		
[0849]	<210> 42		
[0850]	<211> 117		
[0851]	<212> PRT		
[0852]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0853]	<220>		
[0854]	<223> M99		
[0855]	<400> 42		
[0856]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly		
[0857]	1 5 10 15		
[0858]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Ile Pro Val Gly		
[0859]	20 25 30		
[0860]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Lys Leu Ile Tyr		
[0861]	35 40 45		
[0862]	Asn Gln Lys Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Ser		
[0863]	50 55 60		
[0864]	Thr Lys Arg Lys Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile His Asn Ile Thr		
[0865]	65 70 75 80		
[0866]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser		
[0867]	85 90 95		
[0868]	Pro Asp Asp Leu Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val		
[0869]	100 105 110		
[0870]	Arg Ala Lys Pro Ser		
[0871]	115		
[0872]	<210> 43		
[0873]	<211> 117		
[0874]	<212> PRT		
[0875]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0876]	<220>		
[0877]	<223> M102		
[0878]	<400> 43		
[0879]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly		
[0880]	1 5 10 15		
[0881]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Ile Gly		

[0882]	20	25	30
[0883]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Glu Leu Ile Tyr		
[0884]	35	40	45
[0885]	Asn Gly Lys Gly Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Arg Ser		
[0886]	50	55	60
[0887]	Thr Lys Arg Asp Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr		
[0888]	65	70	75
[0889]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser		
[0890]	85	90	95
[0891]	Pro Asp Asp Ile Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val		
[0892]	100	105	110
[0893]	Arg Ala Lys Pro Ser		
[0894]	115		
[0895]	<210> 44		
[0896]	<211> 117		
[0897]	<212> PRT		
[0898]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0899]	<220>		
[0900]	<223> M111		
[0901]	<400> 44		
[0902]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly		
[0903]	1	5	10
[0904]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly		
[0905]	20	25	30
[0906]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Arg Leu Ile Tyr		
[0907]	35	40	45
[0908]	Asn Asn Arg Gly Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Leu Ser Glu Thr		
[0909]	50	55	60
[0910]	Thr Arg Arg Asp Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr		
[0911]	65	70	75
[0912]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser		
[0913]	85	90	95
[0914]	Pro Asp Asp Leu Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val		
[0915]	100	105	110
[0916]	Arg Ala Lys Pro Ser		
[0917]	115		
[0918]	<210> 45		
[0919]	<211> 117		
[0920]	<212> PRT		
[0921]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0922]	<220>		
[0923]	<223> M122		

[0924] <400> 45
 [0925] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0926] 1 5 10 15
 [0927] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Val Pro Val Gly
 [0928] 20 25 30
 [0929] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Asn Leu Ile Tyr
 [0930] 35 40 45
 [0931] Asn Ser Arg His Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Ala Ser Asp Leu
 [0932] 50 55 60
 [0933] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [0934] 65 70 75 80
 [0935] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0936] 85 90 95
 [0937] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0938] 100 105 110
 [0939] Arg Ala Lys Pro Ser
 [0940] 115
 [0941] <210> 46
 [0942] <211> 117
 [0943] <212> PRT
 [0944] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0945] <220>
 [0946] <223> M126
 [0947] <400> 46
 [0948] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0949] 1 5 10 15
 [0950] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Val Pro Ile Gly
 [0951] 20 25 30
 [0952] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu Ile Tyr
 [0953] 35 40 45
 [0954] Asn Gln Arg Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Thr
 [0955] 50 55 60
 [0956] Thr Arg Arg Glu Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [0957] 65 70 75 80
 [0958] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0959] 85 90 95
 [0960] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0961] 100 105 110
 [0962] Arg Ala Lys Pro Ser
 [0963] 115
 [0964] <210> 47
 [0965] <211> 117

[0966] <212> PRT
 [0967] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0968] <220>
 [0969] <223> M130
 [0970] <400> 47
 [0971] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0972] 1 5 10 15
 [0973] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Ile Gly
 [0974] 20 25 30
 [0975] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Val Leu Ile Tyr
 [0976] 35 40 45
 [0977] Asn Gln Arg Glu Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Glu Ser
 [0978] 50 55 60
 [0979] Thr Arg Arg Asp Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Arg Asn Ile Thr
 [0980] 65 70 75 80
 [0981] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [0982] 85 90 95
 [0983] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [0984] 100 105 110
 [0985] Arg Ala Lys Pro Ser
 [0986] 115
 [0987] <210> 48
 [0988] <211> 117
 [0989] <212> PRT
 [0990] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0991] <220>
 [0992] <223> M135
 [0993] <400> 48
 [0994] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [0995] 1 5 10 15
 [0996] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Val Pro Val Gly
 [0997] 20 25 30
 [0998] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Leu Leu Ile Tyr
 [0999] 35 40 45
 [1000] Asn Gly Lys Gly Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Leu Ser Glu Thr
 [1001] 50 55 60
 [1002] Thr Arg Arg Gly Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [1003] 65 70 75 80
 [1004] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [1005] 85 90 95
 [1006] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [1007] 100 105 110

[1008] Arg Ala Lys Pro Ser
 [1009] 115
 [1010] <210> 49
 [1011] <211> 117
 [1012] <212> PRT
 [1013] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1014] <220>
 [1015] <223> M145
 [1016] <400> 49
 [1017] Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
 [1018] 1 5 10 15
 [1019] Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Ile Gly
 [1020] 20 25 30
 [1021] Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Asn Leu Ile Tyr
 [1022] 35 40 45
 [1023] Asn Gly Lys Gly Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Val Ser Asp Leu
 [1024] 50 55 60
 [1025] Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Arg Ile Gly Asn Ile Thr
 [1026] 65 70 75 80
 [1027] Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
 [1028] 85 90 95
 [1029] Pro Asp Asp Val Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
 [1030] 100 105 110
 [1031] Arg Ala Lys Pro Ser
 [1032] 115
 [1033] <210> 50
 [1034] <211> 233
 [1035] <212> PRT
 [1036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1037] <220>
 [1038] <223> IgG1-FC
 [1039] <400> 50
 [1040] Leu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 [1041] 1 5 10 15
 [1042] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 [1043] 20 25 30
 [1044] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 [1045] 35 40 45
 [1046] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 [1047] 50 55 60
 [1048] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 [1049] 65 70 75 80

[1050]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[1051]	85 90 95
[1052]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[1053]	100 105 110
[1054]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[1055]	115 120 125
[1056]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
[1057]	130 135 140
[1058]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[1059]	145 150 155 160
[1060]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[1061]	165 170 175
[1062]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[1063]	180 185 190
[1064]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[1065]	195 200 205
[1066]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[1067]	210 215 220
[1068]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1069]	225 230
[1070]	<210> 51
[1071]	<211> 232
[1072]	<212> PRT
[1073]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1074]	<220>
[1075]	<223> 突变的FC
[1076]	<400> 51
[1077]	Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[1078]	1 5 10 15
[1079]	Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1080]	20 25 30
[1081]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1082]	35 40 45
[1083]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[1084]	50 55 60
[1085]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1086]	65 70 75 80
[1087]	Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[1088]	85 90 95
[1089]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[1090]	100 105 110
[1091]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

[1092]	115	120	125
[1093]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
[1094]	130	135	140
[1095]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[1096]	145	150	155
[1097]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
[1098]		165	170
[1099]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		175
[1100]		180	185
[1101]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		190
[1102]		195	200
[1103]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		205
[1104]		210	215
[1105]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		220
[1106]	225	230	
[1107]	<210> 52		
[1108]	<211> 10		
[1109]	<212> PRT		
[1110]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1111]	<220>		
[1112]	<223> 连接子1		
[1113]	<400> 52		
[1114]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
[1115]	1	5	10
[1116]	<210> 53		
[1117]	<211> 575		
[1118]	<212> PRT		
[1119]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1120]	<220>		
[1121]	<223> SG12473的第二多肽链		
[1122]	<400> 53		
[1123]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1124]	1	5	10
[1125]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser		15
[1126]		20	25
[1127]	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		30
[1128]		35	40
[1129]	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		45
[1130]		50	55
[1131]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		60
[1132]	65	70	75
[1133]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80

[1134]		85		90		95														
[1135]	Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr				
[1136]				100					105					110						
[1137]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro				
[1138]				115					120					125						
[1139]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly				
[1140]				130					135					140						
[1141]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn				
[1142]				145					150					155						160
[1143]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln				
[1144]				165					170					175						
[1145]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser				
[1146]				180					185					190						
[1147]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser				
[1148]				195					200					205						
[1149]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr				
[1150]				210					215					220						
[1151]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser				
[1152]				225					230					235						240
[1153]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg				
[1154]				245					250					255						
[1155]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro				
[1156]				260					265					270						
[1157]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala				
[1158]				275					280					285						
[1159]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val				
[1160]				290					295					300						
[1161]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr				
[1162]				305					310					315						320
[1163]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr				
[1164]				325					330					335						
[1165]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu				
[1166]				340					345					350						
[1167]	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys				
[1168]				355					360					365						
[1169]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser				
[1170]				370					375					380						
[1171]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp				
[1172]				385					390					395						400
[1173]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser				
[1174]				405					410					415						
[1175]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala				

[1176]	420	425	430
[1177]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1178]	435	440	445
[1179]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Val Ile Gln		
[1180]	450	455	460
[1181]	Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly Glu Thr Ala Thr Leu Arg		
[1182]	465	470	475 480
[1183]	Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly Pro Ile Gln Trp Phe Arg		
[1184]	485	490	495
[1185]	Gly Ala Gly Pro Gly Arg Gln Leu Ile Tyr Asn Gln Lys Asp Gly His		
[1186]	500	505	510
[1187]	Phe Pro Arg Val Thr Thr Ala Ser Asp Leu Thr Lys Arg Asn Asn Met		
[1188]	515	520	525
[1189]	Asp Phe Ser Ile Asn Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp Ala Gly Thr		
[1190]	530	535	540
[1191]	Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Asp Asp Ile Glu Phe		
[1192]	545	550	555 560
[1193]	Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg Ala Lys Pro Ser		
[1194]	565	570	575
[1195]	<210> 54		
[1196]	<211> 578		
[1197]	<212> PRT		
[1198]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1199]	<220>		
[1200]	<223> SG12474的第二多肽链		
[1201]	<400> 54		
[1202]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1203]	1 5 10 15		
[1204]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr		
[1205]	20 25 30		
[1206]	Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1207]	35 40 45		
[1208]	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val		
[1209]	50 55 60		
[1210]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[1211]	65 70 75 80		
[1212]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1213]	85 90 95		
[1214]	Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly		
[1215]	100 105 110		
[1216]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[1217]	115 120 125		

[1218]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[1219]	130 135 140
[1220]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[1221]	145 150 155 160
[1222]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[1223]	165 170 175
[1224]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[1225]	180 185 190
[1226]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[1227]	195 200 205
[1228]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[1229]	210 215 220
[1230]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[1231]	225 230 235 240
[1232]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[1233]	245 250 255
[1234]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[1235]	260 265 270
[1236]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[1237]	275 280 285
[1238]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
[1239]	290 295 300
[1240]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[1241]	305 310 315 320
[1242]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[1243]	325 330 335
[1244]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[1245]	340 345 350
[1246]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[1247]	355 360 365
[1248]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[1249]	370 375 380
[1250]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[1251]	385 390 395 400
[1252]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[1253]	405 410 415
[1254]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[1255]	420 425 430
[1256]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[1257]	435 440 445
[1258]	Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln
[1259]	450 455 460

[1260]	Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly Glu Thr Ala
[1261]	465 470 475 480
[1262]	Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly Pro Ile Gln
[1263]	485 490 495
[1264]	Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Gln Leu Ile Tyr Asn Gln Lys
[1265]	500 505 510
[1266]	Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Ala Ser Asp Leu Thr Lys Arg
[1267]	515 520 525
[1268]	Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Asn Ile Gly Asn Ile Thr Pro Ala Asp
[1269]	530 535 540
[1270]	Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser Pro Asp Asp
[1271]	545 550 555 560
[1272]	Ile Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val Arg Ala Lys
[1273]	565 570 575
[1274]	Pro Ser
[1275]	<210> 55
[1276]	<211> 350
[1277]	<212> PRT
[1278]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1279]	<220>
[1280]	<223> SS002M91的单体
[1281]	<400> 55
[1282]	Glu Leu Gln Val Ile Gln Pro Asp Lys Ser Val Leu Val Ala Ala Gly
[1283]	1 5 10 15
[1284]	Glu Thr Ala Thr Leu Arg Cys Thr Ala Thr Ser Leu Leu Pro Val Gly
[1285]	20 25 30
[1286]	Pro Ile Gln Trp Phe Arg Gly Ala Gly Pro Gly Arg Gln Leu Ile Tyr
[1287]	35 40 45
[1288]	Asn Gln Lys Asp Gly His Phe Pro Arg Val Thr Thr Ala Ser Asp Leu
[1289]	50 55 60
[1290]	Thr Lys Arg Asn Asn Met Asp Phe Ser Ile Asn Ile Gly Asn Ile Thr
[1291]	65 70 75 80
[1292]	Pro Ala Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys Val Lys Phe Arg Lys Gly Ser
[1293]	85 90 95
[1294]	Pro Asp Asp Ile Glu Phe Lys Ser Gly Ala Gly Thr Glu Leu Ser Val
[1295]	100 105 110
[1296]	Arg Ala Lys Pro Ser Leu Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[1297]	115 120 125
[1298]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[1299]	130 135 140
[1300]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[1301]	145 150 155 160

[1302]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[1303]	165 170 175
[1304]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[1305]	180 185 190
[1306]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[1307]	195 200 205
[1308]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[1309]	210 215 220
[1310]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[1311]	225 230 235 240
[1312]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[1313]	245 250 255
[1314]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[1315]	260 265 270
[1316]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[1317]	275 280 285
[1318]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[1319]	290 295 300
[1320]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[1321]	305 310 315 320
[1322]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[1323]	325 330 335
[1324]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1325]	340 345 350

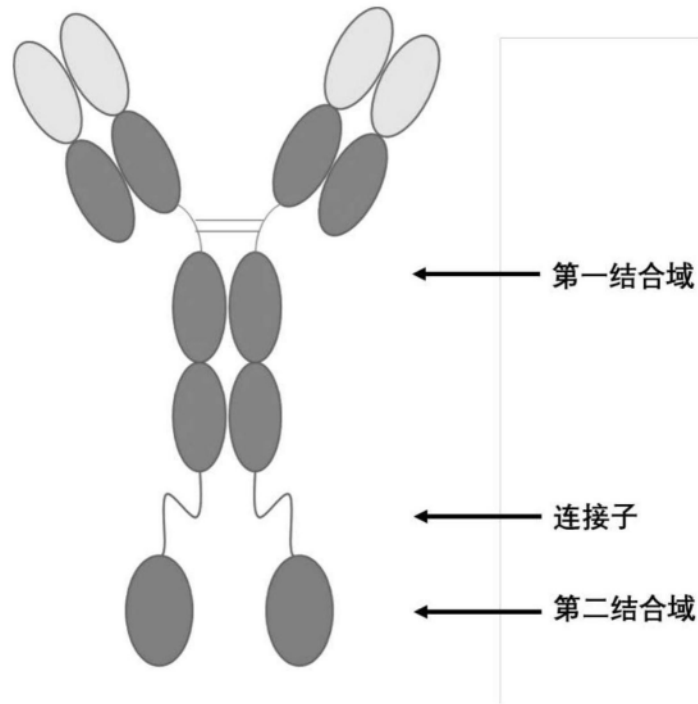


图1

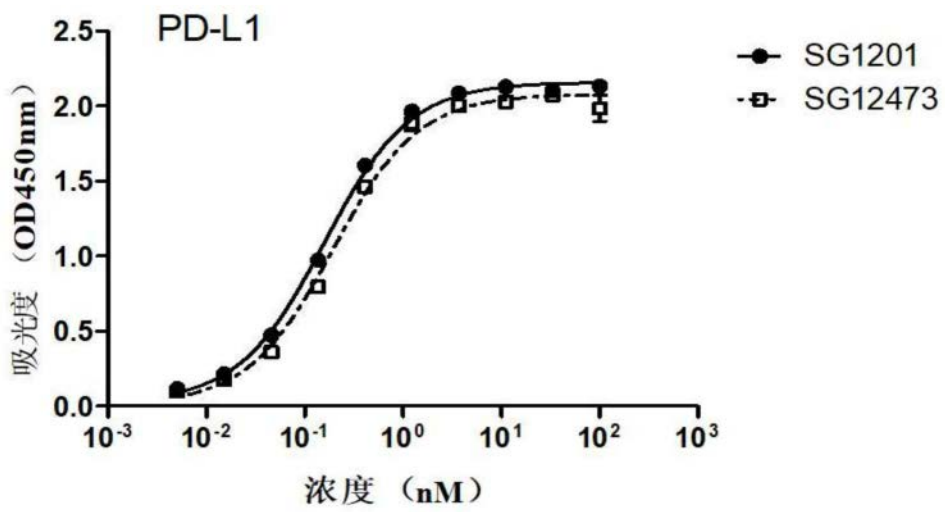


图2

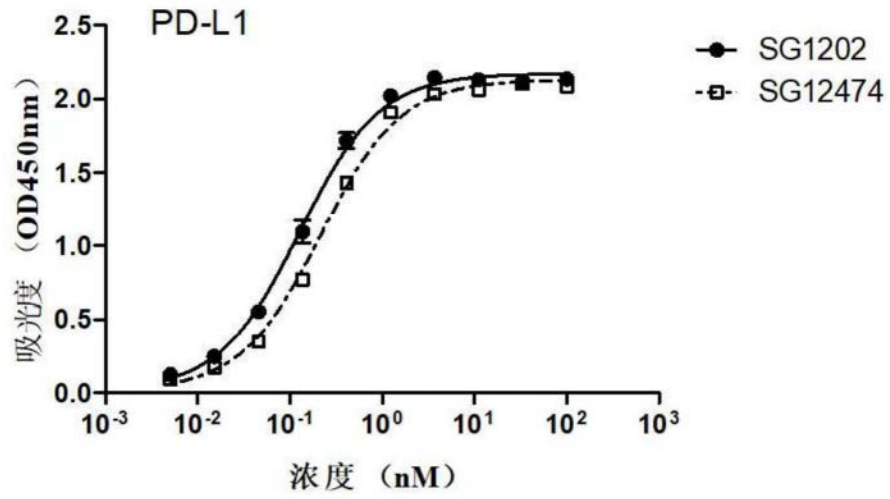


图3

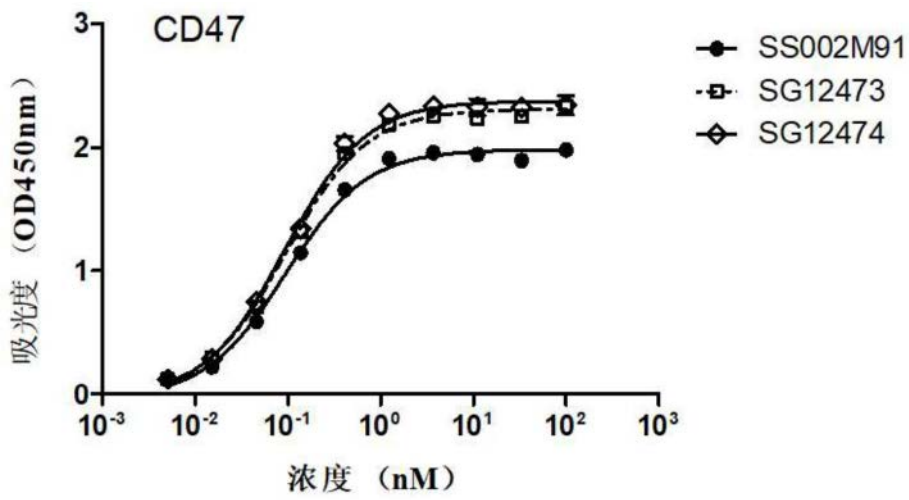


图4

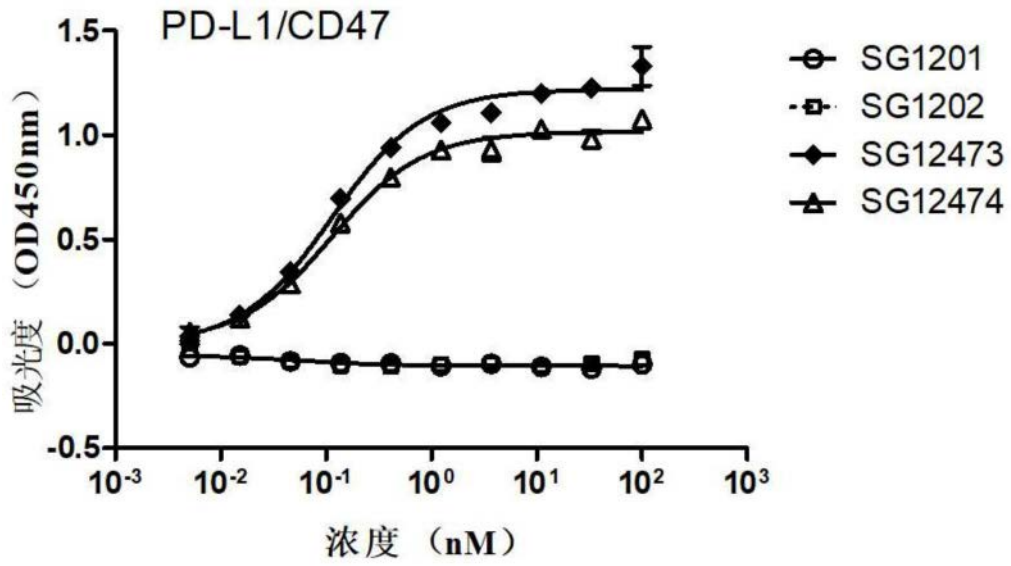


图5

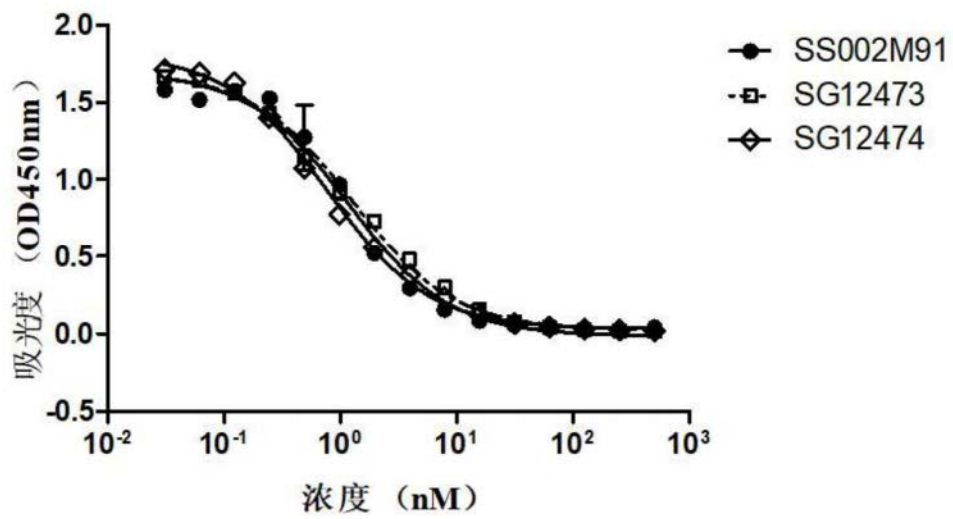


图6

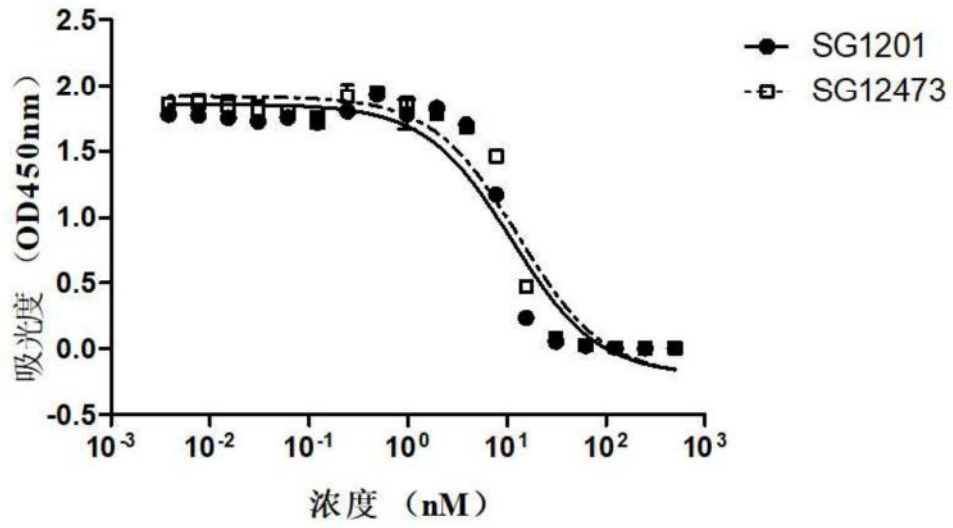


图7

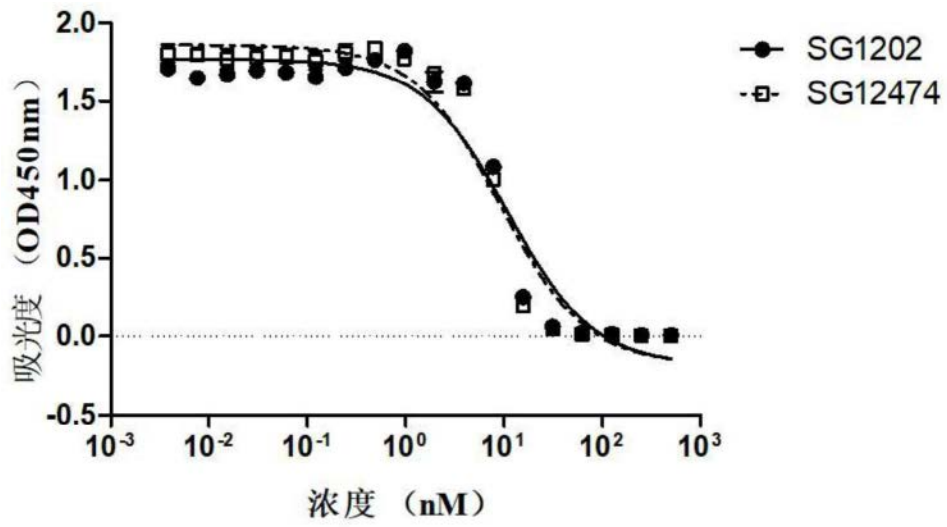


图8