(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111518199 A
(43)申请公布日 2020.08.11

(21)申请号 202010240256.5

(22)申请日 2014.07.18

(30)优先权数据
61/856,010 2013.07.18 US

(62)分案原申请数据
201480051514.8 2014.07.18

(71)申请人 图鲁斯生物科学有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 奥马尔·巴兹甘
米格尔·德洛斯里奥斯

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
代理人 蒋林清

(51)Int.Cl.
C07K 16/00(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 15/62(2006.01)
C40B 40/08(2006.01)

权利要求书4页 说明书149页
序列表437页 附图111页

(54)发明名称

具有超长互补决定区的人源化抗体

(57)摘要

本申请涉及具有超长互补决定区的人源化抗体。本公开内容提供人源化抗体，包括包含超长CDR3的抗体及其用途。



CN 111518199 A

1.一种包含式V1-X-V2的序列的抗体重链可变区,其中V1是选自由以下组成的氨基酸序列:

(i)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,

(ii)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735,

(iii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,

(iv)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,

(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743,

(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,

(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和

(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和

其中X包含超长CDR3;和

其中V2包含选自由以下组成的氨基酸序列:

(i)WGHGTAVTVSS(SEQ ID NO:570),

(ii)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:571),

(iii)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:572),

(iv)WGRGTLVTVSS(SEQ ID NO:573),

(v)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:574),和

(vi)WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)。

2.权利要求1的抗体重链可变区,其中所述超长CDR3包含:

(A)氨基酸序列:

(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO:502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO:507)的任一个;

(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO:510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个;

(iii)EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个;

(iv)GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个;

(v)DKGDSDYDYNL(SEQ ID NO:530)、DKGDSDYDYN(SEQ ID NO:531)、DKGDSDYDY(SEQ ID NO:532)、DKGDSDYD(SEQ ID NO:533)、DKGDSDY(SEQ ID NO:534)、DKGDSD(SEQ ID NO:535)的任一个;

(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO:498);和/或

(B)氨基酸序列:

(i)YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV

(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个；

(ii)YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO:548)的任一个；

(iii)YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个；

(iv)QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个；

(v)YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个;或

(vi)SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499);和/或

(C)氨基酸序列：

(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO:502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO:507)的任一个，和YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个；

(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO:510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个，和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO:548)的任一个；

(iii)EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个，和YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个；

(iv)GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个，和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ

ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个；

(v)YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个，和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个；或

(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO:498)和SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499)。

3.权利要求1的抗体重链可变区，其中所述超长CDR3为35个氨基酸长或更长、40个氨基酸长或更长、45个氨基酸长或更长、50个氨基酸长或更长、55个氨基酸长或更长或60个氨基酸长或更长。

4.权利要求1的抗体重链可变区，其中所述超长CDR3包含半胱氨酸基序。

5.权利要求1的抗体重链可变区，其中所述超长CDR3包含2-6个二硫键。

6.一种抗体或其结合片段，其包含权利要求1-5中任一项的抗体重链可变区，并且还包含轻链可变区。

7.一种多核苷酸，其编码权利要求1-5中任一项的抗体重链可变区。

8.一种权利要求1-5中任一项的抗体重链可变区或权利要求6的抗体或其结合片段的文库。

9.一种使抗体可变区人源化的方法，所述方法包括使编码超长CDR3的核酸序列与编码选自以下可变区序列的核酸序列在遗传上结合的步骤：

(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，

(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，

(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，

(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，

(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，

(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，

(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO:747，和

(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749。

10.一种产生包含超长CDR3的人源化抗体的文库的方法，所述方法包括：

a.)使编码超长CDR3的核酸序列与编码选自以下可变区序列的核酸序列结合：

(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，

(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，

(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，

(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，

(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，

(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，

(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO:747，和

(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749，

以产生编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸；和

b.)表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸以产生包含超长CDR3的人源化抗体的

文库。

具有超长互补决定区的人源化抗体

[0001] 本申请是申请日为2014年7月18日、申请号为“201480051514.8”、名称为“具有超长互补决定区的人源化抗体”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本公开内容涉及人源化抗体，包括包含超长CDR3的抗体。

[0003] 交叉引用

[0004] 本申请要求2013年7月18日提交的美国临时申请顺序号61/856,010 的优先权的权益，其完整内容通过引用结合到本文中。

[0005] 本申请含有通过EFS-Web以ASCII格式提交的序列表，且通过引用以其整体结合到本文中。2014年7月18日建立的所述ASCII拷贝命名为 13379-006-228_SequenceListing.txt，大小为686,375字节。

[0006] 发明背景

[0007] 抗体是脊椎动物免疫系统在响应外来物质(抗原)时形成的天然蛋白质，主要用于针对感染进行防御。一个世纪以来，已在人工条件下在动物中诱导并收获抗体用于疾病病况的治疗或诊断，或用于生物学研究。产生各个单独抗体的细胞产生具有化学成分确定的组成的单一抗体类型，然而，在响应抗原接种时从动物血清中直接获得的抗体实际上包含由产生各个抗体的细胞生产的一系列的不同分子(例如多克隆抗体)。

[0008] 与其它脊椎动物相比，一些牛抗体常常具有长的VH CDR3序列。例如，约10％的IgM含有“超长”CDR3序列，其可高达61个氨基酸长。这些独特的CDR3通常具有多个半胱氨酸。功能VH基因通过称为V(D)J重组的过程形成，其中D区编码CDR3的重要部分。在牛中鉴定出编码超长序列的独特D区。超长CDR3在牛基因组中部分编码，提供与人相比其唯一特有的抗体库。Kaushik等(美国专利号6,740,747和7,196,185)公开了宣称可用作探针的牛特有的若干牛种系D基因序列和宣称可用作疫苗载体的牛VDJ 盒。

[0009] 发明概述

[0010] 本公开内容提供人源化抗体，包括包含超长CDR3的抗体、制备所述抗体的方法及其用途。

[0011] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段，该重链可变区含有：(a)选自以下的氨基酸序列：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO: 742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3。

[0012] 在一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含一个或多个人可变区构架序列。

[0013] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3为35个氨基酸长或更长、40个氨基酸长或更长、45个氨基酸长或更长、50个氨基酸长或更长、55个

氨基酸长或更长或60个氨基酸长或更长。

[0014] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3为35个氨基酸长或更长。

[0015] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含3个或更多个半胱氨酸残基、4个或更多个半胱氨酸残基、5个或更多个半胱氨酸残基、6个或更多个半胱氨酸残基、7个或更多个半胱氨酸残基、8个或更多个半胱氨酸残基、9个或更多个半胱氨酸残基、10个或更多个半胱氨酸残基、11个或更多个半胱氨酸残基或12个或更多个半胱氨酸残基。

[0016] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含3个或更多个半胱氨酸残基。

[0017] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，抗体或其结合片段包含半胱氨酸基序。

[0018] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，半胱氨酸基序选自：$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO: 45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$ (SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$ (SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$ (SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO:56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$ (SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO:60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$(SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO: 74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO: 75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO: 82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO: 87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$(SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)。

[0019] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，半胱氨酸基序选自：$CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:

97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$ (SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$(SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO: 143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO:145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO: 147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$(SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO: 152)。

[0020] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含2-6个二硫键。

[0021] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含SEQ ID NO:40或其衍生物。

[0022] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含SEQ ID NO:1-4任一个的氨基酸残基3-6。

[0023] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含非人DH或其衍生物。

[0024] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非人 DH是SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:12。

[0025] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含JH序列或其衍生物。

[0026] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,JH序列包含作为

SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO: 16或SEQ ID NO:17的5-15位的氨基酸。

[0027] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含:来源于非人或人VH序列(例如种系VH)或其衍生物的序列;来源于非人DH序列或其衍生物的序列;和/或来源于JH序列或其衍生物的序列。

[0028] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含位于VH序列和DH序列之间的包含2-6个氨基酸残基或更多残基的其它氨基酸序列。

[0029] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,其它氨基酸序列选自:IR、IF、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 或SEQ ID NO:21。

[0030] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含来源于或基于SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:28的序列。

[0031] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含牛序列、非牛序列、抗体序列或非抗体序列。

[0032] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非抗体序列是合成序列。

[0033] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非抗体序列是细胞因子序列、淋巴因子序列、趋化因子序列、生长因子序列、激素序列或毒素序列。

[0034] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非抗体序列是IL-8序列、IL-21序列、IL-1序列、IL-2序列、IL-4序列、IL-10序列、IL-17序列、GLP-1序列、SDF-1(α)序列、促生长素抑制素序列、氯毒素序列、Pro-TxII序列、齐考诺肽序列、ADWX-1序列、HsTx1序列、 OSK1序列、Pi2序列、Hongotoxin(HgTX)序列、玛格毒素序列、蝎毒素-2 序列、Pi3序列、卡利蝎毒素序列、Anuroctoxin序列、卡律蝎毒素序列、 Tityustoxin-K-α序列、莫鲁蝎毒素序列、Ceratotoxin 1(CcoTx1)序列、 CcoTx2序列、CcoTx3序列、Phrixotoxin 3(PaurTx3)序列、Hanatoxin 1序列、Phrixotoxin 1序列、Huwentoxin-IV序列、α-食鱼螺毒素ImI序列、α- 食鱼螺毒素EpI序列、α-食鱼螺毒素PnIA序列、α-食鱼螺毒素PnIB序列、α-食鱼螺毒素MII序列、α-食鱼螺毒素AuIA序列、α-食鱼螺毒素AuIB序列、α-食鱼螺毒素AuIC序列、食鱼螺毒素κ-PVIIA序列、卡律蝎毒素序列、神经毒素B-IV序列、响尾蛇胺序列、ω-GVIA(食鱼螺毒素)序列、κ-hefutoxin 1序列、Css4序列、Bj-xtrIT序列、BcIV序列、Hm-1序列、Hm-2序列、GsAF-I(β-theraphotoxin-Gr1b)序列、原毒素I(ProTx-I序列、β-theraphotoxin-Tp1a)序列、原毒素II(ProTx II)序列、Huwentoxin I序列、μ-食鱼螺毒素PIIIA序列、Jingzhaotoxin-III(β-TRTX-Cj1α)序列、GsAF-II (κ-theraphotoxin-Gr2c)序列、ShK(Stichodactyla毒素)序列、HsTx1序列、 Guangxitoxin 1E(GxTx-1E)序列、莫鲁蝎毒素序列、卡律蝎毒素(ChTX)序列、伊比利亚蝎毒素(IbTx)序列、Leiurotoxin 1(scyllatoxin)序列、Tamapin 序列、卡利蝎毒素-1(KTX)序列、Purotoxin 1(PT-1)序列或GpTx-1序列、 MOKA毒素序列、OSK1(P12,K16,D20)序列、OSK1(K16,D20)序列、 HmK序列、ShK(K16,Y26,K29)序列、ShK(K16)序列、ShK-A(K16)序列、ShK(K16,E30)序列、ShK(Q21)序列、ShK(L21)序列、ShK(F21)序列、ShK(I21)序列或ShK(A21)序列。

[0035] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非抗体序列是SEQ

ID NO:475-481、599-655、666-698、727-733、808-810和831-835 的任一个。

[0036] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含含有选自SEQ ID NO:770-779、784-791、903-922 和925-955的氨基酸序列的抗体重链可变区。

[0037] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:780或807的轻链可变区。

[0038] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含含有选自SEQ ID NO:770-779、784-791、903-922 和925-955的氨基酸序列的抗体重链可变区。

[0039] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含含有SEQ ID NO:956或959的氨基酸序列的轻链可变区。

[0040] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中抗体重链可变区包含选自SEQ ID NO:770-779、784-791、903-922和925-955的氨基酸序列，轻链可变区包含SEQ ID NO:959的氨基酸序列。在某些方面，抗体重链可变区包含SEQ ID NO:941的氨基酸序列，轻链可变区包含SEQ ID NO:959 的氨基酸序列。

[0041] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中抗体重链可变区包含选自SEQ ID NO:770-779、784-791、903-922和925-955的氨基酸序列，且其中轻链可变区包含SEQ ID NO:956的氨基酸序列。

[0042] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，非抗体序列置换CDR3的至少一部分。

[0043] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，将非抗体序列(例如非抗体人序列)插入CDR3中，任选包括其中将CDR3的一部分 (例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如CDR3序列的所有或基本所有的氨基酸)去除。

[0044] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5$基序，其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸 (A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)。

[0045] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$X^1X^2X^3X^4X^5$基序为TTVHQ(SEQ ID NO:153)、TSVHQ(SEQ ID NO: 154)、SSVTQ(SEQ ID NO:155)、STVHQ(SEQ ID NO:156)、ATVRQ (SEQ ID NO:157)、TTVYQ(SEQ ID NO:158)、SPVHQ(SEQ ID NO: 159)、ATVYQ(SEQ ID NO:160)、TAVYQ(SEQ ID NO:161)、TNVHQ (SEQ ID NO:162)、ATVHQ(SEQ ID NO:163)、STVYQ(SEQ ID NO: 164)、TIVHQ(SEQ ID NO:165)、AIVYQ(SEQ ID NO:166)、TTVFQ(SEQ ID NO:167)、AAVFQ(SEQ ID NO:168)、GTVHQ(SEQ ID NO: 169)、ASVHQ(SEQ ID NO:170)、TAVFQ(SEQ ID NO:171)、ATVFQ (SEQ ID NO:172)、AAAHQ(SEQ ID NO:173)、VVVYQ(SEQ ID NO: 174)、GTVFQ(SEQ ID NO:175)、TAVHQ(SEQ ID NO:176)、ITVHQ (SEQ ID NO:177)、ITAHQ(SEQ ID NO:178)、VTVHQ(SEQ ID NO: 179)、AAVHQ(SEQ ID NO:180)、GTVYQ

(SEQ ID NO:181)、TTVLQ (SEQ ID NO:182)、TTTHQ(SEQ ID NO:183)或TTDYQ(SEQ ID NO:184)。

[0046] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序。

[0047] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序为CTTVHQ(SEQ ID NO:185)、CTSVHQ(SEQ ID NO: 186)、CSSVTQ(SEQ ID NO:187)、CSTVHQ(SEQ ID NO:188)、 CATVRQ(SEQ ID NO:189)、CTTVYQ(SEQ ID NO:190)、CSPVHQ(SEQ ID NO:191)、CATVYQ(SEQ ID NO:192)、CTAVYQ(SEQ ID NO:193)、 CTNVHQ(SEQ ID NO:194)、CATVHQ(SEQ ID NO:195)、CSTVYQ (SEQ ID NO:196)、CTIVHQ(SEQ ID NO:197)、CAIVYQ(SEQ ID NO: 198)、CTTVFQ(SEQ ID NO:199)、CAAVFQ(SEQ ID NO:200)、 CGTVHQ(SEQ ID NO:201)、CASVHQ(SEQ ID NO:202)、CTAVFQ (SEQ ID NO:203)、CATVFQ(SEQ ID NO:204)、CAAAHQ(SEQ ID NO: 205)、CVVVYQ(SEQ ID NO:206)、CGTVFQ(SEQ ID NO:207)、 CTAVHQ(SEQ ID NO:208)、CITVHQ(SEQ ID NO:209)、CITAHQ(SEQ ID NO:210)、CVTVHQ(SEQ ID NO:211)、CAAVHQ(SEQ ID NO:212)、 CGTVYQ(SEQ ID NO:213)、CTTVLQ(SEQ ID NO:214)、CTTTHQ(SEQ ID NO:215)或CTTDYQ(SEQ ID NO:216)。

[0048] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含$(X^aX^b)_z$基序,其中X^a为任何氨基酸残基,X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),且其中z为1-4。

[0049] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,$(X^aX^b)_z$基序为CYTYNYEF(SEQ ID NO:217)、HYTYTYDF(SEQ ID NO:218)、 HYTYTYEW(SEQ ID NO:219)、KHRYTYEW(SEQ ID NO:220)、 NYIYKYSF(SEQ ID NO:221)、PYIYTYQF(SEQ ID NO:222)、SFTYTYEW (SEQ ID NO:223)、SYIYIYQW(SEQ ID NO:224)、SYNYTYSW(SEQ ID NO:225)、SYSYSYEY(SEQ ID NO:226)、SYTYNYDF(SEQ ID NO:227)、 SYTYNYEW(SEQ ID NO:228)、SYTYNYQF(SEQ ID NO:229)、 SYVWTHNF(SEQ ID NO:230)、TYKYVYEW(SEQ ID NO:231)、TYTYTYEF(SEQ ID NO:232)、TYTYTYEW(SEQ ID NO:233)、VFTYTYEF(SEQ ID NO:234)、AYTYEW(SEQ ID NO:235)、DYIYTY (SEQ ID NO:236)、IHSYEF(SEQ ID NO:237)、SFTYEF(SEQ ID NO:238)、 SHSYEF(SEQ ID NO:239)、THTYEF(SEQ ID NO:240)、TWTYEF(SEQ ID NO:241)、TYNYEW(SEQ ID NO:242)、TYSYEF(SEQ ID NO:243)、 TYSYEH(SEQ ID NO:244)、TYTYDF(SEQ ID NO:245)、TYTYEF(SEQ ID NO:246)、TYTYEW(SEQ ID NO:247)、AYEF(SEQ ID NO:248)、AYSF (SEQ ID NO:249)、AYSY(SEQ ID NO:250)、CYSF(SEQ ID NO:251)、 DYTY(SEQ ID NO:252)、KYEH(SEQ ID NO:253)、KYEW(SEQ ID NO: 254)、MYEF(SEQ ID NO:255)、NWIY(SEQ ID NO:256)、NYDY(SEQ ID NO:257)、NYQW(SEQ ID NO:258)、NYSF(SEQ ID NO:259)、PYEW(SEQ ID NO:260)、RYNW(SEQ ID NO:261)、RYTY(SEQ ID NO:262)、SYEF (SEQ ID NO:263)、SYEH(SEQ ID NO:264)、SYEW(SEQ ID NO:265)、 SYKW(SEQ ID NO:266)、SYTY(SEQ ID NO:267)、TYDF(SEQ ID NO: 268)、TYEF(SEQ ID NO:269)、TYEW(SEQ ID NO:270)、TYQW(SEQ ID NO:271)、TYTY(SEQ ID NO:272)或VYEW(SEQ ID NO:273)。

[0050] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,$(X^aX^b)_z$基序为YXYXYX。

[0051] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含

$X^1X^2X^3X^4X^5X_n$基序，其中X_1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸 (A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X_2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X_3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X_4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，其中X_5为谷氨酰胺(Q)，且其中n为27-54。

[0052] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X_n(X^aX^b)_z$基序，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，其中n为27-54，且其中z为1-4。

[0053] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n(X^aX^b)_z$基序，其中$X^1$为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，其中n为27-54，且其中z为1-4。

[0054] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$X^1X^2X^3X^4X^5$基序为TTVHQ(SEQ ID NO:153)或TSVHQ(SEQ ID NO:154) 和其中$(X^aX^b)_z$基序为YXYXYX。

[0055] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含：$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序，其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)；半胱氨酸基序选自：$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO: 45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$ (SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$ (SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO: 56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$ (SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO:60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$(SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO: 74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO:75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、

$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO:82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO: 87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$(SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)和$(X^aX^b)_z$基序,其中$X^a$为任何氨基酸残基,$X^b$为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),且其中z为1-4。

[0056] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含:$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序,其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q);半胱氨酸基序选自:其中半胱氨酸基序选自: $CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$ (SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$(SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO: 143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO:145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO: 147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$(SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)

和CX_9C(SEQ ID NO：152)；和$(X^aX^b)_z$基序，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，且其中z为 1-4。

[0057] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含作为接头的其它序列。

[0058] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，接头与非抗体序列的C端、N端或C端和N端两端连接。

[0059] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3为反刍动物CDR3。

[0060] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，反刍动物是牛。

[0061] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含人重链可变区构架序列。

[0062] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含人重链种系序列或来源于人重链种系序列。

[0063] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:735的氨基酸序列。

[0064] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:737的氨基酸序列。

[0065] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:739的氨基酸序列。

[0066] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:741的氨基酸序列。

[0067] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:743的氨基酸序列。

[0068] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:745的氨基酸序列。

[0069] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:747的氨基酸序列。

[0070] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:749的氨基酸序列。

[0071] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO：501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO：502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO：507)的任一个；(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO：510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO：512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或 EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个；(iii)EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522) 或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个；(iv)

GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO：524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或 GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个；(v)DKGDSDYDYNL(SEQ ID NO：530)、DKGDSDYDYN(SEQ ID NO:531)、DKGDSDYDY(SEQ ID NO：532)、DKGDSDYD(SEQ ID NO:533)、DKGDSDY(SEQ ID NO:534)、DKGDSD(SEQ ID NO:535)的任一个；(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO：498)。

[0072] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或 EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个；(ii)YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO：546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO：548)的任一个；(iii)YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个；(iv) QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO：559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO：561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个；(v)YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG (SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个；或(vi)SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499)。

[0073] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO：501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NQ:502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO：507)的任一个和YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO：541)的任一个；(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO：510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO：512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或 EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO:548)的任一个；(iii) EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO：517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个和 YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO：553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个；

(iv)GTDYTIDDQGI (SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528) 或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个;(v) YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569) 的任一个和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG (SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个;或(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO:498)和 SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499)。

[0074] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包含人轻链可变区构架序列。

[0075] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包含含有选自以下序列的轻链可变区:(i)SEQ ID NO: 750,(ii)SEQ ID NO:751,(iii)SEQ ID NO:752,和(iv)SEQ ID NO:753。

[0076] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区包含λ轻链可变区序列或衍生自λ轻链可变区序列。

[0077] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区序列包含人λ轻链可变区序列或衍生自人λ轻链可变区序列。

[0078] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区包含VL1-51种系序列。

[0079] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区衍生自VL1-51种系序列。

[0080] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含含有根据Kabat编号的Ile29Val和Asn32Gly取代的CDR1。

[0081] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含含有DNN取代为GDT的CDR2。

[0082] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含含有DNNKRP(SEQ ID NO:471)取代为GDTSRA(SEQ ID NO:472)的CDR2。

[0083] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含根据Kabat编号的S2A、T5N、P8S、A12G、A13S和P14L 取代。

[0084] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含根据Kabat编号的S2A、T5N、P8S、A12G、A13S和P14L 取代和包含DNN取代为GDT的CDR2。

[0085] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包含:(a)包含选自SEQ ID NO:740、SEQ ID NO:741、 SEQ ID NO:742和SEQ ID NO:743的序列的重链可变区;和(b)包含SEQ ID NO:750的轻链可变区。

[0086] 本公开内容还提供编码本文公开的人源化抗体或其结合片段的重链可变区的多

核苷酸。

[0087] 本公开内容还提供编码本文公开的人源化抗体或其结合片段的轻链可变区的多核苷酸。

[0088] 本公开内容还提供编码包含超长CDR3的重链可变区的多核苷酸，其中多核苷酸包含选自SEQ ID NO:490、SEQ ID NO:491、SEQ ID NO: 492、SEQ ID NO:493、SEQ ID NO:494、SEQ ID NO:495、SEQ ID NO: 496和SEQ ID NO:497的序列。

[0089] 本公开内容还提供包含本文公开的多核苷酸的载体。

[0090] 本公开内容还提供包含本文公开的载体的宿主细胞。

[0091] 本公开内容还提供包含含有编码人源化抗体或其结合片段的序列的多种多核苷酸的核酸文库，其中抗体或其结合片段包含重链可变区，该重链可变区含有：(a)选自以下的氨基酸序列：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3。

[0092] 本公开内容还提供人源化抗体或其结合片段的文库，其中抗体或其结合片段包含(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或 SEQ ID NO:737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO: 740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3。

[0093] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3为35个氨基酸长或更长、40个氨基酸长或更长、45个氨基酸长或更长、50个氨基酸长或更长、55个氨基酸长或更长或60个氨基酸长或更长。

[0094] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3为35个氨基酸长或更长。

[0095] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含3个或更多个半胱氨酸残基、4个或更多个半胱氨酸残基、5个或更多个半胱氨酸残基、6个或更多个半胱氨酸残基、7个或更多个半胱氨酸残基、8个或更多个半胱氨酸残基、9个或更多个半胱氨酸残基、10个或更多个半胱氨酸残基、11个或更多个半胱氨酸残基或12个或更多个半胱氨酸残基。

[0096] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含3个或更多个半胱氨酸残基。

[0097] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，抗体或其结合片段包含半胱氨酸基序。

[0098] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，半胱氨酸基序选自：$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO: 45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$ (SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$ (SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$ (SEQ ID

NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO: 56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$ (SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO:60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$(SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO: 74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO:75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO: 82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO: 87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$(SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)。

[0099] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,半胱氨酸基序选自:$CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、

$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO：134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$ (SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$(SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO：143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO:145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO：147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$(SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO：152)。

[0100] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含2-6个二硫键。

[0101] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含SEQ ID NO:40或其衍生物。

[0102] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含SEQ ID NO:1-4任一个的氨基酸残基3-6。

[0103] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含非人DH或其衍生物。

[0104] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非人 DH是SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:12。

[0105] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含JH序列或其衍生物。

[0106] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,JH序列包含作为SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO：16或SEQ ID NO:17的5-15位的氨基酸。

[0107] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含:来源于非人VH序列或其衍生物的序列;来源于非人DH序列或其衍生物的序列;和/或来源于JH序列或其衍生物的序列。

[0108] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含位于VH序列和DH序列之间的包含2-6个氨基酸残基或更多残基的其它氨基酸序列。

[0109] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,其它氨基酸序列选自:IR、IF、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20 或SEQ ID NO:21。

[0110] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含来源于或基于SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO：24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:28的序列。

[0111] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含非牛序列或非抗体序列。例如,将非抗体序列(例如非抗体人序列)插入CDR3中,任选包括其中将CDR3的一部分(例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如CDR3序列的所有或基本所有的氨基酸) 去除。

[0112] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,非抗体序列是合成序列。

[0113] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，非抗体序列是细胞因子序列、淋巴因子序列、趋化因子序列、生长因子序列、激素序列或毒素序列。

[0114] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，非抗体序列是IL-8序列、IL-21序列、SDF-1(α)序列、促生长素抑制素序列、氯毒素序列、Pro-TxII序列、齐考诺肽序列、ADWX-1序列、HsTx1序列、OSK1序列、Pi2序列、Hongotoxin(HgTX)序列、玛格毒素序列、蝎毒素-2 序列、Pi3序列、卡利蝎毒素序列、Anuroctoxin序列、卡律蝎毒素序列、Tityustoxin-K-a序列、莫鲁蝎毒素序列、Ceratotoxin 1(CcoTx1)序列、CcoTx2序列、CcoTx3序列、Phrixotoxin 3(PaurTx3)序列、Hanatoxin 1序列、Phrixotoxin 1序列、Huwentoxin-IV序列、α-食鱼螺毒素ImI序列、α- 食鱼螺毒素EpI序列、α-食鱼螺毒素PnIA序列、α-食鱼螺毒素PnIB序列、α-食鱼螺毒素MII序列、α-食鱼螺毒素AuIA序列、α-食鱼螺毒素AuIB序列、α-食鱼螺毒素AuIC序列、食鱼螺毒素κ-PVIIA序列、卡律蝎毒素序列、神经毒素B-IV序列、响尾蛇胺序列、ω-GVIA(食鱼螺毒素)序列、κ-hefutoxin 1序列、Css4序列、Bj-xtrIT序列、BcIV序列、Hm-1序列、Hm-2序列、GsAF-I(β-theraphotoxin-Gr1b)序列、原毒素I(ProTx-I序列、β-theraphotoxin-Tp1a)序列、原毒素II(ProTx II)序列、Huwentoxin I序列、μ-食鱼螺毒素PIIIA序列、Jingzhaotoxin-III(β-TRTX-Cj1α)序列、GsAF-II (κ-theraphotoxin-Gr2c)序列、ShK(Stichodactyla毒素)序列、HsTx1序列、Guangxitoxin 1E(GxTx-1E)序列、莫鲁蝎毒素序列、卡律蝎毒素(ChTX)序列、伊比利亚蝎毒素(IbTx)序列、Leiurotoxin 1(scyllatoxin)序列、Tamapin 序列、卡利蝎毒素-1(KTX)序列、Purotoxin 1(PT-1)序列或GpTx-1序列、MQKA毒素序列、OSK1(P12,K16,D20)序列、OSK1(K16,D20)序列、HmK序列、ShK(K16,Y26,K29)序列、ShK(K16)序列、ShK-A(K16)序列、ShK(K16,E30)序列、ShK(Q21)序列、ShK(L21)序列、ShK(F21)序列、ShK(I21)序列或ShK(A21)序列。

[0115] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，非抗体序列是SEQ ID NO:475-481、599-655、666-698、727-733、808-810和 831-835的任一个。

[0116] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5$基序，其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸 (A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)。

[0117] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$X^1X^2X^3X^4X^5$基序为TTVHQ(SEQ ID NO:153)、TSVHQ(SEQ ID NO: 154)、SSVTQ(SEQ ID NO:155)、STVHQ(SEQ ID NO:156)、ATVRQ (SEQ ID NO:157)、TTVYQ(SEQ ID NO:158)、SPVHQ(SEQ ID NO: 159)、ATVYQ(SEQ ID NO:160)、TAVYQ(SEQ ID NO:161)、TNVHQ (SEQ ID NO:162)、ATVHQ(SEQ ID NO:163)、STVYQ(SEQ ID NO: 164)、TIVHQ(SEQ ID NO:165)、AIVYQ(SEQ ID NO:166)、TTVFQ(SEQ ID NO:167)、AAVFQ(SEQ ID NO:168)、GTVHQ(SEQ ID NO: 169)、ASVHQ(SEQ ID NO:170)、TAVFQ(SEQ ID NO:171)、ATVFQ (SEQ ID NO:172)、AAAHQ(SEQ ID NO:173)、VVVYQ(SEQ ID NO: 174)、GTVFQ(SEQ ID NO:175)、TAVHQ(SEQ ID NO:176)、ITVHQ (SEQ ID NO:177)、ITAHQ(SEQ ID NO:178)、VTVHQ(SEQ ID NO: 179)、AAVHQ(SEQ ID NO:180)、GTVYQ(SEQ ID NO:181)、TTVLQ (SEQ ID NO:182)、TTTHQ(SEQ ID NO:183)或TTDYQ(SEQ ID NO:184)。

[0118] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序。

[0119] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序为CTTVHQ(SEQ ID NO:185)、CTSVHQ(SEQ ID NO:186)、CSSVTQ(SEQ ID NO:187)、CSTVHQ(SEQ ID NO:188)、CATVRQ(SEQ ID NO:189)、CTTVYQ(SEQ ID NO:190)、CSPVHQ(SEQ ID NO:191)、CATVYQ(SEQ ID NO:192)、CTAVYQ(SEQ ID NO:193)、CTNVHQ(SEQ ID NO:194)、CATVHQ(SEQ ID NO:195)、CSTVYQ (SEQ ID NO:196)、CTIVHQ(SEQ ID NO:197)、CAIVYQ(SEQ ID NO: 198)、CTTVFQ(SEQ ID NO:199)、CAAVFQ(SEQ ID NO:200)、CGTVHQ(SEQ ID NO:201)、CASVHQ(SEQ ID NO:202)、CTAVFQ (SEQ ID NO:203)、CATVFQ(SEQ ID NO:204)、CAAAHQ(SEQ ID NO: 205)、CVVVYQ(SEQ ID NO:206)、CGTVFQ(SEQ ID NO:207)、CTAVHQ(SEQ ID NO:208)、CITVHQ(SEQ ID NO:209)、CITAHQ(SEQ ID NO:210)、CVTVHQ(SEQ ID NO:211)、CAAVHQ(SEQ ID NO:212)、CGTVYQ(SEQ ID NO:213)、CTTVLQ(SEQ ID NO:214)、CTTTHQ(SEQ ID NO:215)或CTTDYQ(SEQ ID NO:216)。

[0120] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$(X^aX^b)_z$基序，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，且其中z为1-4。

[0121] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$(X^aX^b)_z$基序为CYTYNYEF(SEQ ID NO:217)、HYTYTYDF(SEQ ID NO:218)、HYTYTYEW(SEQ ID NO:219)、KHRYTYEW(SEQ ID NO:220)、NYIYKYSF(SEQ ID NO:221)、PYIYTYQF(SEQ ID NO:222)、SFTYTYEW (SEQ ID NO:223)、SYIYIYQW(SEQ ID NO:224)、SYNYTYSW(SEQ ID NO:225)、SYSYSYEY(SEQ ID NO:226)、SYTYNYDF(SEQ ID NO:227)、SYTYNYEW(SEQ ID NO:228)、SYTYNYQF(SEQ ID NO:229)、SYVWTHNF(SEQ ID NO:230)、TYKYVYEW(SEQ ID NO:231)、TYTYTYEF(SEQ ID NO:232)、TYTYTYEW(SEQ ID NO:233)、VFTYTYEF(SEQ ID NO:234)、AYTYEW(SEQ ID NO:235)、DYIYTY (SEQ ID NO:236)、IHSYEF(SEQ ID NO:237)、SFTYEF(SEQ ID NO:238)、SHSYEF(SEQ ID NO:239)、THTYEF(SEQ ID NO:240)、TWTYEF(SEQ ID NO:241)、TYNYEW(SEQ ID NO:242)、TYSYEF(SEQ ID NO:243)、TYSYEH(SEQ ID NO:244)、TYTYDF(SEQ ID NO:245)、TYTYEF(SEQ ID NO:246)、TYTYEW(SEQ ID NO:247)、AYEF(SEQ ID NO:248)、AYSF (SEQ ID NO:249)、AYSY(SEQ ID NO:250)、CYSF(SEQ ID NO:251)、DYTY(SEQ ID NO:252)、KYEH(SEQ ID NO:253)、KYEW(SEQ ID NO: 254)、MYEF(SEQ ID NO:255)、NWIY(SEQ ID NO:256)、NYDY(SEQ ID NO:257)、NYQW(SEQ ID NO:258)、NYSF(SEQ ID NO:259)、PYEW(SEQ ID NO:260)、RYNW(SEQ ID NO:261)、RYTY(SEQ ID NO:262)、SYEF (SEQ ID NO:263)、SYEH(SEQ ID NO:264)、SYEW(SEQ ID NO:265)、SYKW(SEQ ID NO:266)、SYTY(SEQ ID NO:267)、TYDF(SEQ ID NO: 268)、TYEF(SEQ ID NO:269)、TYEW(SEQ ID NO:270)、TYQW(SEQ ID NO:271)、TYTY(SEQ ID NO:272)或VYEW(SEQ ID NO:273)。

[0122] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$(X^aX^b)_z$基序为YXYXYX。

[0123] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n$基序，其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸 (A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰

胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)，且其中n为27-54。

[0124] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X_n(X^aX^b)_z$基序，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，其中n为27-54，且其中z为1-4。

[0125] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n(X^aX^b)_z$基序，其中$X_1$为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X_2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X_3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X_4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，其中X_5为谷氨酰胺(Q)，X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，其中n为27-54，且其中z 为1-4。

[0126] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，$X^1X^2X^3X^4X^5$基序为TTVHQ(SEQ ID NO:153)或TSVHQ(SEQ ID NO:154) 和其中$(X^aX^b)_z$基序为YXYXYX。

[0127] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含：$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序，其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^5为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)，半胱氨酸基序选自：$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO: 45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$ (SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$ (SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO: 56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$ (SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO:60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$(SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO: 74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO:75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO: 82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:

86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO: 87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$(SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95);和$(X^aX^b)_z$基序,$X^a$为任何氨基酸残基,$X^b$为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),且其中z为1-4。

[0128] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含:$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序,其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸 (P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q);半胱氨酸基序选自:其中半胱氨酸基序选自: $CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$ (SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$(SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO: 143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO:145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO: 147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$(SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO: 152);andba$(X^aX^b)_z$基序,其中X^a为任何氨基酸残基,X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),且其中z为 1-4。

[0129] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含作为接头的其它序列。

[0130] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，接头与非抗体序列的C端、N端或C端和N端两端连接。

[0131] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3为反刍动物CDR3。

[0132] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，反刍动物是牛。

[0133] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含人重链可变区构架序列。

[0134] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含人重链种系序列或来源于人重链种系序列。

[0135] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:735的氨基酸序列。

[0136] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:737的氨基酸序列。

[0137] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:739的氨基酸序列。

[0138] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:741的氨基酸序列。

[0139] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:743的氨基酸序列。

[0140] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:745的氨基酸序列。

[0141] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:747的氨基酸序列。

[0142] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，重链可变区包含SEQ ID NO:749的氨基酸序列。

[0143] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO：501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NQ：502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO：507)的任一个；(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO：510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO：512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或 EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个；(iii)EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522) 或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个；(iv)GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO：524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或 GTDYTI(SEQ ID NO:529)的

任一个;(v)DKGDSDYDYNL(SEQ ID NO: 530)、DKGDSDYDYN(SEQ ID NO:531)、DKGDSDYDY(SEQ ID NO: 532)、DKGDSDYD(SEQ ID NO:533)、DKGDSDY(SEQ ID NO:534)、DKGDSD(SEQ ID NO: 535)的任一个;或(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO:498)。

[0144] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,超长 CDR3包含以下的氨基酸序列:(i)YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO: 536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或 EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个;(ii)YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO: 546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO: 548)的任一个;(iii)YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个;(iv) QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO: 559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO: 561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个;(v)YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG (SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO: 568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个;或(vi)SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499)。

[0145] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包含轻链可变区序列。

[0146] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包含含有选自以下序列的轻链可变区:(i)SEQ ID NO: 750,(ii)SEQ ID NO:751,(iii)SEQ ID NO:752,和(iv)SEQ ID NO:753。

[0147] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区序列是λ轻链可变区序列。

[0148] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区序列是人λ轻链可变区序列。

[0149] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区序列包含VL1-51种系序列。

[0150] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区来源于VL1-51种系序列。

[0151] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含含有根据Kabat编号的Ile29Val和Asn32Gly取代的CDR1。

[0152] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含含有DNN取代为GDT的CDR2。

[0153] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列包含含有DNNKRP(SEQ ID NO:471)取代为GDTSRA(SEQ ID NO:472)的CDR2。

[0154] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,VL1-51 种系序列

包含根据Kabat编号的S2A、T5N、P8S、A12G、A13S和P14L 取代。

[0155] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，VL1-51 种系序列包含根据Kabat编号的S2A、T5N、P8S、A12G、A13S和P14L 取代和包含DNN取代为GDT的CDR2。

[0156] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段包含(a)包含选自SEQ ID NO:740、SEQ ID NO:741、 SEQ ID NO:742和SEQ ID NO:743的序列的重链可变区；和(b)包含SEQ ID NO:750的轻链可变区。

[0157] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，人源化抗体或其结合片段以空间编址的形式存在。

[0158] 本公开内容还提供使抗体可变区人源化的方法，所述方法包括使编码超长CDR3的核酸序列与编码选自以下可变区序列的核酸序列遗传结合的步骤：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740 或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO:747，和 (viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749。

[0159] 本公开内容还提供产生包含超长CDR3的人源化抗体的文库的方法，所述方法包括：使编码超长CDR3的核酸序列与编码选自以下可变区序列的核酸序列结合以产生编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737， (iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或 SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO:747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸以产生包含超长CDR3的人源化抗体的文库。

[0160] 本公开内容还提供产生包含超长CDR3的人源化抗体或其结合片段且包含非抗体序列的文库的方法，所述方法包括：将编码超长CDR3的核酸序列、编码选自以下可变区序列的核酸序列：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，(iii)SEQ ID NO:738 或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii) SEQ ID NO:746或SEQ ID NO:747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO: 749，和编码非抗体序列的核酸序列结合以产生编码包含超长CDR3的人源化抗体或其结合片段和非抗体序列的核酸，并表达编码包含超长CDR3的人源化抗体或其结合片段和非抗体序列的核酸以产生包含超长CDR3和非抗体序列的人源化抗体或其结合片段的文库。在一些实施方案中，超长 CDR3包含牛、非牛抗体或非抗体序列。

[0161] 本公开内容还提供包含超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库，所述文库包含非牛或非抗体序列。例如，将非抗体序列(例如非抗体人序列) 插入CDR3中，任选包括其中将CDR3的一部分(例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如CDR3序列的所有或基本所有的氨基酸)去除。

[0162] 本公开内容还提供产生包含含有半胱氨酸基序的超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库的方法，所述方法包括：使人可变区构架(FR)序列和编码超长CDR3和半胱氨酸基序的核酸序列结合；将一个或多个核苷酸变化引入编码位于半胱氨酸基序的一个或多个半胱氨酸残基之间的一个或多个氨基酸残基的核酸序列中用以编码不同氨基酸残基的

核苷酸,以产生编码包含超长CDR3和在半胱氨酸结构域的一个或多个半胱氨酸残基之间引入一个或多个核苷酸变化的半胱氨酸基序的人源化抗体或其结合片段的核酸;并表达编码包含超长CDR3和在半胱氨酸结构域的一个或多个半胱氨酸残基之间引入一个或多个核苷酸变化的半胱氨酸基序的人源化抗体或其结合片段的核酸,以产生包含超长CDR3和在半胱氨酸结构域的一个或多个半胱氨酸残基之间引入的一个或多个氨基酸变化的半胱氨酸基序的人源化抗体或其结合片段的文库。

[0163] 本公开内容还提供包含含有半胱氨酸基序的超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库,其中抗体或结合片段包含位于半胱氨酸基序的半胱氨酸残基之间的氨基酸残基的一个或多个取代。

[0164] 本公开内容还提供产生包含牛超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库的方法,所述方法包括:使编码人可变区构架(FR)序列的核酸序列和编码牛超长CDR3的核酸结合,并表达编码人可变区构架(FR)序列的核酸和编码牛超长CDR3的核酸以产生包含牛超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库。

[0165] 本公开内容还提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段的文库,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或 SEQ ID NO:735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO: 738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745, (vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO:747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)牛超长CDR3。

[0166] 本公开内容还提供包含式V1-X-V2的序列的抗体重链可变区,其中 V1包含选自以下的氨基酸序列:(i) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:735),(ii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLEWI GEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:737),(iii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:739),(iv) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLEWI GSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:741),(v) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIG EINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:743),(vi) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGLGSIDTGGNTGSFSGYYWSWI RQPPGKGLEWYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:745),(vii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIG SINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:747)和(viii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWL GSIDTGGNTGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:749);其中X包含超长CDR3;其中X包含超长CDR3,其可包括已插入抗体的CDR3序列中的非人序列或非抗体序列(例如非抗体人序列),任选包括除去CDR3的一部分(例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如CDR3序列的所有或基本所有的氨基酸);且其中V2包含选自以下的氨基酸序列:(i)WGHGTAVTVSS(SEQ ID NO:570),(ii) WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:571),(iii)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:572),(iv)WGRGTLVTVSS(SEQ ID NO:573),(v)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:574),和(vi)WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)。

[0167] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO：501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO：502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO：507)的任一个；(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO：510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO：512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或 EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个；(iii)EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522) 或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个；(iv)GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO：524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO：526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或 GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个；(v)DKGDSDYDYNL(SEQ ID NO：530)、DKGDSDYDYN(SEQ ID NO:531)、DKGDSDYDY(SEQ ID NO：532)、DKGDSDYD(SEQ ID NO:533)、DKGDSDY(SEQ ID NO:534)、DKGDSD(SEQ ID NO：535)的任一个；或(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO:498)。

[0168] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO：536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或 EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个；(ii)YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO：546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO：548)的任一个；(iii)YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个；(iv) QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO：559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO：561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个；(v)YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG (SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO：568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个；或(vi)SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499)。

[0169] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，超长 CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO：501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO：502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO：507)的任一个和YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO：541)的任一个；(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO：510)、

EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO: 512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或 EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO:548)的任一个;(iii) EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个和 YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO: 553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个;(iv)GTDYTIDDQGI (SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528) 或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个;(v) YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569) 的任一个和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG (SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个;或(vi)TSVHQETKKYQS(SEQ ID NO:498)和 SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO:499)。

[0170] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO: 502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO: 506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO:507)的任一个的氨基酸序列和YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0171] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO: 509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO:510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO: 511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个的氨基酸序列和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、

FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV (SEQ ID NO:548)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自 WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0172] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO: 517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO: 519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、 EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个的氨基酸序列和YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、 DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0173] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、 GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个的氨基酸序列和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、 GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV (SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自WGQGLLVTVSS (SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0174] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569) 的任一个的氨基酸序列和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO: 568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个,且其中V2包含选自 WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0175] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3为35个氨基酸长或更长、40个氨基酸长或更长、45个氨基酸长或更长、50个氨基酸长或更长、55个氨基酸长或更长或 60个氨基酸长或更长。

[0176] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3为35个氨基酸长或更长。

[0177] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含半胱氨酸基序。

[0178] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列，其中超长CDR3包含 GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO: 502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO: 506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO:507)的任一个的氨基酸序列、半胱氨酸基序和YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO: 541)的任一个的氨基酸序列，且其中V2包含WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO: 500)的氨基酸序列。

[0179] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列，其中超长CDR3包含 EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO: 509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO:510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO: 511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个的氨基酸序列、半胱氨酸基序和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV (SEQ ID NO:548)的任一个的氨基酸序列，且其中V2包含选自 WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0180] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列，其中超长CDR3包含 EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO: 517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO: 519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个的氨基酸序列、半胱氨酸基序和YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个的氨基酸序列，且其中V2包含选自WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0181] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中，抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列，其中超长CDR3包含 GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个的氨基酸序列、半胱氨酸基序和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV (SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)

的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自WGQGLLVTVSS (SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0182] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569) 的任一个的氨基酸序列、半胱氨酸基序和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个的氨基酸序列,且其中 V2包含选自WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0183] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含是SEQ ID NO:498的氨基酸序列和是SEQ ID NO:499的氨基酸序列,且其中V2包含是SEQ ID NO:500的氨基酸序列。

[0184] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中半胱氨酸基序选自:$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO: 41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO: 43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO:45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$ (SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$(SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$ (SEQ ID NO:56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$(SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO: 60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$ (SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO: 67)、$CX_{15}CX_5CXC$(SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO: 69)、$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$ (SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$ (SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO:75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$ (SEQ ID NO:78)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO:82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:83)、$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$(SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$ (SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和

$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)。

[0185] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中半胱氨酸基序选自: $CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1$ $CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$ (SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$(SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO: 143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO:145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO: 147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$(SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO: 152)。

[0186] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含2-6个二硫键。

[0187] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含非抗体序列。

[0188] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO: 502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO: 506)或GSKHRLRD(SEQ ID NO:507)的任一个的氨基酸序列、非抗体

序列和YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO: 541)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO: 500)的氨基酸序列。

[0189] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO: 509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO:510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD(SEQ ID NO:515)的任一个的氨基酸序列、非抗体序列和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV (SEQ ID NO:548)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自 WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0190] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO: 517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO: 519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI(SEQ ID NO:523)的任一个的氨基酸序列、非抗体序列和YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含选自WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0191] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个的氨基酸序列、非抗体序列和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV (SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个的氨基酸序列,且其中V2包含自WGQGLLVTVSS (SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0192] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含 YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG

(SEQ ID NO:569) 的任一个的氨基酸序列、非抗体序列和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个的氨基酸序列,且其中 V2包含选自WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)的氨基酸序列。

[0193] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含选自SEQ ID NO:735、SEQ ID NO:737、SEQ ID NO:739、SEQ ID NO:741、SEQ ID NO:743、SEQ ID NO:745、SEQ ID NO:747和SEQ ID NO:749的氨基酸序列,其中超长CDR3包含是SEQ ID NO:498的氨基酸序列和是SEQ ID NO:499的氨基酸序列,且其中V2包含是SEQ ID NO:500的氨基酸序列。

[0194] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中非抗体序列是合成序列。

[0195] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中非抗体序列是细胞因子序列、淋巴因子序列、趋化因子序列、生长因子序列、激素序列或毒素序列。

[0196] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中非抗体序列是IL-8序列、IL-21序列、SDF-1(α)序列、促生长素抑制素序列、氯毒素序列、Pro-TxII序列、齐考诺肽序列、 ADWX-1序列、HsTx1序列、OSK1序列、Pi2序列、Hongotoxin(HgTX) 序列、玛格毒素序列、蝎毒素-2序列、Pi3序列、卡利蝎毒素序列、Anuroctoxin序列、卡律蝎毒素序列、Tityustoxin-K-α序列、莫鲁蝎毒素序列、Ceratotoxin 1(CcoTx1)序列、CcoTx2序列、CcoTx3序列、Phrixotoxin 3(PaurTx3)序列、Hanatoxin 1序列、Phrixotoxin 1序列、Huwentoxin-IV序列、α-食鱼螺毒素ImI序列、α-食鱼螺毒素EpI序列、α-食鱼螺毒素PnIA 序列、α-食鱼螺毒素PnIB序列、α-食鱼螺毒素MII序列、α-食鱼螺毒素AuIA序列、α-食鱼螺毒素AuIB序列、α-食鱼螺毒素AuIC序列、食鱼螺毒素κ-PVIIA序列、卡律蝎毒素序列、神经毒素B-IV序列、响尾蛇胺序列、ω-GVIA(食鱼螺毒素)序列、κ-hefutoxin 1序列、Css4序列、Bj-xtrIT序列、BcIV序列、Hm-1序列、Hm-2序列、GsAF-I(β-theraphotoxin-Gr1b)序列、原毒素I(ProTx-I序列、β-theraphotoxin-Tp1a)序列、原毒素II(ProTx II) 序列、Huwentoxin I序列、μ-食鱼螺毒素PIIIA序列、Jingzhaotoxin-III(β-TRTX-Cj1α)序列、GsAF-II(κ-theraphotoxin-Gr2c)序列、ShK (Stichodactyla毒素)序列、HsTx1序列、Guangxitoxin 1E(GxTx-1E)序列、莫鲁蝎毒素序列、卡律蝎毒素(ChTX)序列、伊比利亚蝎毒素(IbTx)序列、 Leiurotoxin 1(scyllatoxin)序列、Tamapin序列、卡利蝎毒素-1(KTX)序列、 Purotoxin 1(PT-1)序列或GpTx-1序列、MOKA毒素序列、OSK1 (P12,K16,D20)序列、OSK1(K16,D20)序列、HmK序列、ShK (K16,Y26,K29)序列、ShK(K16)序列、ShK-A(K16)序列、ShK(K16,E30) 序列、ShK(Q21)序列、ShK(L21)序列、ShK(F21)序列、ShK(I21)序列或 ShK(A21)序列。

[0197] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中非抗体序列是SEQ ID NO:475-481、599-655、666-698、 727-733、808-810和831-835的任一个。

[0198] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中抗体重链可变区包含选自SEQ ID NO:770-779、784-791、 903-922和925-955的氨基

酸序列。因此,在某些方面,抗体重链可变区包含SEQ ID NO:941的氨基酸序列。

[0199] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含接头序列。

[0200] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中接头与非抗体序列的N端、C端或N端和C端两端连接。

[0201] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中接头包含选自SEQ ID NO:575-598、699-726和813-830 的一个或多个氨基酸序列或其任何组合。

[0202] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中与N端和C端两端连接的接头具有相同或不同的氨基酸序列。

[0203] 本公开内容还提供包含本文公开的抗体重链可变区的抗体或其结合片段。

[0204] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,重链可变区还包含重链恒定区1(CH1)。

[0205] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,重链可变区还包含SEQ ID NO:390的氨基酸序列。

[0206] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体或结合片段还包含轻链可变区。

[0207] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,轻链可变区还包含轻链恒定区(CL)。

[0208] 本公开内容还提供编码本文所述抗体重链可变区的分离的多核苷酸。

[0209] 本公开内容还提供包含本文所述多核苷酸的载体。

[0210] 本公开内容还提供包含本文所述载体的宿主细胞。

[0211] 本公开内容还提供核酸文库,其包含含有编码包含式V1-X-V2的序列的抗体重链可变区的核酸序列的多个多核苷酸,其中V1包含选自以下的氨基酸序列:

[0212] (i)QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YC(SEQ ID NO:735), (ii)QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:737),(iii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:739),(iv) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLEWI GSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:741),(v) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEW IG EINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:743),(vi) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGLGSIDTGGNTGSFSGYYWSWI RQPPGKGLEWYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:745),(vii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIG SINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:747)和(viii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWL GSIDTGGNTGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:749);其中X包含超长CDR3;其中X包含超长CDR3,其可包括已插入抗体的CDR3序列中的非人序列或非抗体序列(例如非抗体人序列),任选包括除去CDR3的一部分(例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如CDR3序

列的所有或基本所有的氨基酸);且其中V2包含选自以下的氨基酸序列:(i)WGHGTAVTVSS (SEQ ID NO:570),(ii) WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:571),(iii)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:572),(iv)WGRGTLVTVSS(SEQ ID NO:573),(v)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:574),和(vi)WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)。

[0213] 本公开内容还提供包含含有式V1-X-V2的序列的抗体重链可变区的抗体文库,其中V1包含选自以下的氨基酸序列: (i)QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:735), (ii)QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLE WIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:737),(iii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWI GSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:739),(iv) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLEWI GSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:741),(v) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIG EINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:743),(vi) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGLGSIDTGGNTGSFSGYYWSWI RQPPGKGLEWY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:745),(vii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIG SINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC(SEQ ID NO:747)和(viii) QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWL GSIDTGGNTGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO:749);其中X包含超长CDR3;其中X包含超长CDR3,其可包括已插入抗体的CDR3序列中的非人序列或非抗体序列(例如非抗体人序列),任选包括除去CDR3的一部分(例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如CDR3序列的所有或基本所有的氨基酸);且其中V2包含选自以下的氨基酸序列:(i)WGHGTAVTVSS(SEQ ID NO:570),(ii) WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:571),(iii)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:572),(iv)WGRGTLVTVSS(SEQ ID NO:573),(v)WGKGTTVTVSS(SEQ ID NO:574)和(vi)WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO:500)。

[0214] 一种的抗体重链可变区,其中超长CDR3包含$X_1X_2X_3X_4X_5$基序,其中 X_1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X_2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V) 或天冬酰胺(N),其中X_3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸 (D),其中X_4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸 (F)或亮氨酸(L),且其中X_5为谷氨酰胺(Q)。

[0215] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中$X_1X_2X_3X_4X_5$基序为TTVHQ(SEQ ID NO:153)、TSVHQ (SEQ ID NO:154)、SSVTQ(SEQ ID NO:155)、STVHQ(SEQ ID NO: 156)、ATVRQ(SEQ ID NO:157)、TTVYQ(SEQ ID NO:158)、SPVHQ(SEQ ID NO:159)、ATVYQ(SEQ ID NO:160)、TAVYQ(SEQ ID NO: 161)、TNVHQ(SEQ ID NO:162)、ATVHQ(SEQ ID NO:163)、STVYQ (SEQ ID NO:164)、TIVHQ(SEQ ID NO:165)、AIVYQ(SEQ ID NO: 166)、TTVFQ(SEQ ID NO:167)、AAVFQ(SEQ ID NO:168)、GTVHQ (SEQ ID NO:169)、ASVHQ(SEQ ID NO:170)、TAVFQ(SEQ ID NO: 171)、ATVFQ(SEQ ID NO:172)、AAAHQ(SEQ ID NO:173)、VVVYQ (SEQ ID NO:174)、GTVFQ(SEQ ID NO:175)、TAVHQ(SEQ ID NO:176)、ITVHQ(SEQ ID NO:177)、ITAHQ(SEQ ID NO:178)、VTVHQ (SEQ ID NO:179)、AAVHQ(SEQ ID NO:180)、GTVYQ(SEQ ID NO: 181)、TTVLQ(SEQ ID NO:182)、TTTHQ(SEQ ID NO:

183)或TTDYQ (SEQ ID NO:184)。

[0216] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含$(X^aX^b)_z$基序,其中X^a为任何氨基酸残基, X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),且其中z为1-4。

[0217] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中$(X^aX^b)_z$基序为CYTYNYEF(SEQ ID NO:217)、HYTYTYDF(SEQ ID NO:218)、HYTYTYEW(SEQ ID NO:219)、KHRYTYEW(SEQ ID NO:220)、NYIYKYSF(SEQ ID NO:221)、PYIYTYQF(SEQ ID NO:222)、SFTYTYEW(SEQ ID NO:223)、SYIYIYQW(SEQ ID NO:224)、SYNYTYSW(SEQ ID NO:225)、SYSYSYEY(SEQ ID NO:226)、SYTYNYDF(SEQ ID NO:227)、SYTYNYEW(SEQ ID NO:228)、SYTYNYQF(SEQ ID NO:229)、SYVWTHNF(SEQ ID NO:230)、TYKYVYEW(SEQ ID NO:231)、TYTYTYEF(SEQ ID NO:232)、TYTYTYEW(SEQ ID NO:233)、VFTYTYEF(SEQ ID NO:234)、AYTYEW(SEQ ID NO:235)、DYIYTY (SEQ ID NO:236)、IHSYEF(SEQ ID NO:237)、SFTYEF(SEQ ID NO: 238)、SHSYEF(SEQ ID NO:239)、THTYEF(SEQ ID NO:240)、TWTYEF(SEQ ID NO:241)、TYNYEW(SEQ ID NO:242)、TYSYEF(SEQ ID NO: 243)、TYSYEH(SEQ ID NO:244)、TYTYDF(SEQ ID NO:245)、TYTYEF (SEQ ID NO:246)、TYTYEW(SEQ ID NO:247)、AYEF(SEQ ID NO: 248)、AYSF(SEQ ID NO:249)、AYSY(SEQ ID NO:250)、CYSF(SEQ ID NO:251)、DYTY(SEQ ID NO:252)、KYEH(SEQ ID NO:253)、KYEW (SEQ ID NO:254)、MYEF(SEQ ID NO:255)、NWIY(SEQ ID NO:256)、NYDY(SEQ ID NO:257)、NYQW(SEQ ID NO:258)、NYSF(SEQ ID NO: 259)、PYEW(SEQ ID NO:260)、RYNW(SEQ ID NO:261)、RYTY(SEQ ID NO:262)、SYEF(SEQ ID NO:263)、SYEH(SEQ ID NO:264)、SYEW (SEQ ID NO:265)、SYKW(SEQ ID NO:266)、SYTY(SEQ ID NO:267)、TYDF(SEQ ID NO:268)、TYEF(SEQ ID NO:269)、TYEW(SEQ ID NO:270)、TYQW(SEQ ID NO:271)、TYTY(SEQ ID NO:272)或VYEW(SEQ ID NO:273)。

[0218] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n$基序,其中X_1为苏氨酸 (T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X_2为丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X_3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X_4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),其中X_5为谷氨酰胺(Q),且其中n为27-54。

[0219] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含$X_n(X^aX^b)_z$基序,其中X^a为任何氨基酸残基,X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W) 和组氨酸(H),其中n为27-54,且其中z为1-4。

[0220] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n(X^aX^b)_z$基序,其中$X^1$为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q),其中X^a为任何氨基酸残基, X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),其中n为27-54,且其中z为1-4。

[0221] 本公开内容还提供包含式V1-X的序列的抗体重链可变区,其中V1包含选自以下的

氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735,(ii) SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO: 739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO: 746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;且其中X包含超长CDR3;其中X包含超长CDR3,其可包括已插入抗体的 CDR3序列中的非人序列或非抗体序列(例如非抗体人序列),任选包括除去 CDR3的一部分(例如CDR3的一个或多个氨基酸)或整个CDR3序列(例如 CDR3序列的所有或基本所有的氨基酸)。

[0222] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5$基序,其中X1为苏氨酸 (T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X2为丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X5为谷氨酰胺(Q)。

[0223] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中X1X2X3X4X5基序为TTVHQ(SEQ ID NO:153)、 TSVHQ(SEQ ID NO:154)、SSVTQ(SEQ ID NO:155)、STVHQ(SEQ ID NO:156)、ATVRQ(SEQ ID NO:157)、TTVYQ(SEQ ID NO:158)、 SPVHQ(SEQ ID NO:159)、ATVYQ(SEQ ID NO:160)、TAVYQ(SEQ ID NO:161)、TNVHQ(SEQ ID NO:162)、ATVHQ(SEQ ID NO:163)、 STVYQ(SEQ ID NO:164)、TIVHQ(SEQ ID NO:165)、AIVYQ(SEQ ID NO:166)、TTVFQ(SEQ ID NO:167)、AAVFQ(SEQ ID NO:168)、 GTVHQ(SEQ ID NO:169)、ASVHQ(SEQ ID NO:170)、TAVFQ(SEQ ID NO:171)、ATVFQ(SEQ ID NO:172)、AAAHQ(SEQ ID NO:173)、 VVVYQ(SEQ ID NO:174)、GTVFQ(SEQ ID NO:175)、TAVHQ(SEQ ID NO:176)、ITVHQ(SEQ ID NO:177)、ITAHQ(SEQ ID NO:178)、VTVHQ (SEQ ID NO:179)、AAVHQ(SEQ ID NO:180)、GTVYQ(SEQ ID NO: 181)、TTVLQ(SEQ ID NO:182)、TTTHQ(SEQ ID NO:183)或TTDYQ (SEQ ID NO:184)。

[0224] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含CX1X2X3X4X5基序。

[0225] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中CX1X2X3X4X5基序为CTTVHQ(SEQ ID NO:185)、 CTSVHQ(SEQ ID NO:186)、CSSVTQ(SEQ ID NO:187)、CSTVHQ(SEQ ID NO:188)、CATVRQ(SEQ ID NO:189)、CTTVYQ(SEQ ID NO:190)、 CSPVHQ(SEQ ID NO:191)、CATVYQ(SEQ ID NO:192)、CTAVYQ (SEQ ID NO:193)、CTNVHQ(SEQ ID NO:194)、CATVHQ(SEQ ID NO: 195)、CSTVYQ(SEQ ID NO:196)、CTIVHQ(SEQ ID NO:197)、CAIVYQ (SEQ ID NO:198)、CTTVFQ(SEQ ID NO:199)、CAAVFQ(SEQ ID NO:200)、CGTVHQ(SEQ ID NO:201)、CASVHQ(SEQ ID NO:202)、 CTAVFQ(SEQ ID NO:203)、CATVFQ(SEQ ID NO:204)、CAAAHQ (SEQ ID NO:205)、CVVVYQ(SEQ ID NO:206)、CGTVFQ(SEQ ID NO: 207)、CTAVHQ(SEQ ID NO:208)、CITVHQ(SEQ ID NO:209)、CITAHQ (SEQ ID NO:210)、CVTVHQ(SEQ ID NO:211)、CAAVHQ(SEQ ID NO: 212)、CGTVYQ(SEQ ID NO:213)、CTTVLQ(SEQ ID NO:214)、 CTTTHQ(SEQ ID NO:215)或CTTDYQ(SEQ ID NO:216)。

[0226] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含(XaXb)z基序,其中Xa为任何氨基酸残基,Xb为选自以下的芳族氨基

酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W) 和组氨酸(H),且其中z为1-4。

[0227] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中(XaXb)z基序为CYTYNYEF(SEQ ID NO:217)、HYTYTYDF(SEQ ID NO:218)、HYTYTYEW(SEQ ID NO:219)、KHRYTYEW(SEQ ID NO:220)、NYIYKYSF(SEQ ID NO:221)、PYIYTYQF(SEQ ID NO:222)、SFTYTYEW(SEQ ID NO:223)、SYIYIYQW(SEQ ID NO:224)、SYNYTYSW(SEQ ID NO:225)、SYSYSYEY(SEQ ID NO:226)、SYTYNYDF(SEQ ID NO:227)、SYTYNYEW(SEQ ID NO:228)、SYTYNYQF(SEQ ID NO:229)、SYVWTHNF(SEQ ID NO:230)、TYKYVYEW(SEQ ID NO:231)、TYTYTYEF(SEQ ID NO:232)、TYTYTYEW(SEQ ID NO:233)、VFTYTYEF(SEQ ID NO:234)、AYTYEW(SEQ ID NO:235)、DYIYTY (SEQ ID NO:236)、IHSYEF(SEQ ID NO:237)、SFTYEF(SEQ ID NO: 238)、SHSYEF(SEQ ID NO:239)、THTYEF(SEQ ID NO:240)、TWTYEF(SEQ ID NO:241)、TYNYEW(SEQ ID NO:242)、TYSYEF(SEQ ID NO:243)、TYSYEH(SEQ ID NO:244)、TYTYDF(SEQ ID NO:245)、TYTYEF (SEQ ID NO:246)、TYTYEW(SEQ ID NO:247)、AYEF(SEQ ID NO: 248)、AYSF(SEQ ID NO:249)、AYSY(SEQ ID NO:250)、CYSF(SEQ ID NO:251)、DYTY(SEQ ID NO:252)、KYEH(SEQ ID NO:253)、KYEW (SEQ ID NO:254)、MYEF(SEQ ID NO:255)、NWIY(SEQ ID NO:256)、NYDY(SEQ ID NO:257)、NYQW(SEQ ID NO:258)、NYSF(SEQ ID NO: 259)、PYEW(SEQ ID NO:260)、RYNW(SEQ ID NO:261)、RYTY(SEQ ID NO:262)、SYEF(SEQ ID NO:263)、SYEH(SEQ ID NO:264)、SYEW (SEQ ID NO:265)、SYKW(SEQ ID NO:266)、SYTY(SEQ ID NO:267)、 TYDF(SEQ ID NO:268)、TYEF(SEQ ID NO:269)、TYEW(SEQ ID NO:270)、TYQW(SEQ ID NO:271)、TYTY(SEQ ID NO:272)或VYEW(SEQ ID NO:273)。

[0228] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中(XaXb)z基序为YXYXYX。

[0229] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含X1X2X3X4X5Xn基序,其中X1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X2为丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),其中X5为谷氨酰胺(Q),且其中n为27-54。

[0230] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含Xn(XaXb)z基序,其中Xa为任何氨基酸残基,Xb为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸 (W)和组氨酸(H),其中n为27-54,且其中z为1-4。

[0231] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中超长CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n(X^aX^b)_z$基序,其中$X^1$为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸 (F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q),其中X^a为任何氨基酸残基, X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),其中n为27-54,且其中z为1-4。一种抗体重链可变区,其中V1 包含SEQ ID NO:737的氨基酸序列,其中超长CDR3包含SEQ ID NO:498 和SEQ ID NO:499的氨基酸序列,且其中V2包含SEQ ID NO:500的氨基酸序列。

[0232] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,抗体重链可变区包括其中V1包含SEQ ID NO:739的氨基酸序列,其中超长CDR3 包含SEQ ID NO:498和SEQ ID NO:499的氨基酸序列,且其中V2包含 SEQ ID NO:500的氨基酸序列。

[0233] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括其中轻链可变区包含SEQ ID NO:750的氨基酸序列、SEQ ID NO:754的氨基酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列。

[0234] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括SEQ ID NO:756的氨基酸序列。

[0235] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括其中轻链可变区包含SEQ ID NO:751的氨基酸序列、SEQ ID NO:754的氨基酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列。

[0236] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括还包含SEQ ID NO:756的氨基酸序列。

[0237] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括其中轻链可变区包含SEQ ID NO:752的氨基酸序列、SEQ ID NO:754的氨基酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列。

[0238] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括还包含SEQ ID NO:756的氨基酸序列。

[0239] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括其中轻链可变区包含SEQ ID NO:753的氨基酸序列、SEQ ID NO:754的氨基酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列。

[0240] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括还包含SEQ ID NO:756的氨基酸序列。

[0241] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括其中重链可变区包含SEQ ID NO:737和SEQ ID NO: 500的氨基酸序列,其中超长CDR3包含SEQ ID NO:498和SEQ ID NO: 499的氨基酸序列。

[0242] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括还包含含有SEQ ID NO:750的氨基酸序列、SEQ ID NO:754的氨基酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列的轻链可变区。

[0243] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括其中重链可变区包含SEQ ID NO:739和SEQ ID NO:500的氨基酸序列,其中超长CDR3包含SEQ ID NO:498和SEQ ID NO: 499的氨基酸序列。

[0244] 在上述或下述实施方案的每一个或任一个的一些实施方案中,人源化抗体或其结合片段包括还包含含有SEQ ID NO:750的氨基酸序列、SEQ ID NO:754的氨基酸序列和SEQ ID NO:755的氨基酸序列的轻链可变区。

附图说明

[0245] 当结合附图阅读时,可更好地理解上文的概述以及本公开内容的下列详细描述。为了说明本公开内容的目的,图中显示了本文优选的实施方案。然而应了解,本公开内容不

限于所示的明确安排、实例和工具。

[0246] 图1表示包含超长CDR3序列的命名为BLV1H12、BLV5B8、BLV5D3、BLV8C11、BF4E9、BF1H1或F18的示例性来源于牛的抗体可变区序列的序列比对。

[0247] 图2A-C表示超长CDR3序列。(顶部)自种系V_HBUL、D_H2和J_H的翻译。文献中报告的5个全长超长CDR H3含有介于4和8个之间的半胱氨酸,且彼此不是高度同源的;然而,当这些CDR H3的第1个半胱氨酸在比对前被"固定"时,可发现部分保留与D_H2一致的半胱氨酸残基。7个序列中的4个(BLV1H12、BLV5D3、BLV8C11和BF4E9)在与D_H2相同的位置处含有4个半胱氨酸,但也具有其它半胱氨酸。BLV5B8具有与种系D_H2 共同的2个半胱氨酸。具有一些半胱氨酸保留的这种有限同源性表明D_H2 的突变可产生这些序列。B-L1和B-L2来自牛脾的初始序列,其余的是来自深度测序数据的精选超长CDR H3序列。第一组含有已鉴定的最长CDR H3,并且似乎是无性系相关的(clonally related)。*表示代表167倍的序列,表明了它是针对功能强有力被选出的。8个半胱氨酸序列中的几个显出是针对功能选出的,因为它们用圆括号标示的倍数表示。最后一组中表示不同长度的其它代表性序列。界定CDR H3边界的构架半胱氨酸和色氨酸残基用双下划线表示。表2A-C提供的序列BLV1H12至UL-77(最左栏)分成4 个区段表示以鉴定来源于某些种系序列和V/D/J连接序列的氨基酸残基的区段。从左向右移动,第一区段来源于V_H种系,在本公开内容中表示为 $X^1X^2X^3X^4X^5$基序。第二区段表示来自V-D连接的序列,在本公开内容中表示为X_n。第三区段是来源于D_H2种系的一系列氨基酸残基,第四区段是来源于J_H1种系区的一系列氨基酸残基。

[0248] 图3表示命名为BLV1H12、BLV5B8、BLV5D3、BLV8C11、BF4E9、BF1H1或F18的示例性来源于牛的超长CDR3序列的序列比对。

[0249] 图4表示适于修饰或与超长CDR3序列一起使用的命名为VH-UL的示例性牛种系重链可变区(V_H)序列。

[0250] 图5A-B表示适于修饰或与超长CDR3序列一起使用的命名为4-39、4-59*03、4-34*09和4-34*02的示例性人种系重链可变区序列(A)和这些序列的比对(B)。

[0251] 图6表示适于修饰或与超长CDR 3序列(例如包含超长CDR3序列的重链可变区序列)一起使用的命名为BLV1H12的示例性牛轻链可变区序列。

[0252] 图7A-B表示适于修饰或与超长CDR 3序列一起使用的命名为V11-47、V11-40*1、V11-51*01和V12-18*02的示例性轻链可变区序列(A)和这些序列的比对(B)。

[0253] 图8表示示例性重链可变区序列。

[0254] 图9表示示例性轻链可变区序列。

[0255] 图10表示具有IL-8非抗体序列的示例性重链可变区序列。

[0256] 图11表示示例性轻链可变区和恒定区序列。

[0257] 图12表示示例性氨基酸序列。

[0258] 图13表示引入BLV1H12序列的示例性核酸接头-BsaI-接头序列。

[0259] 图14表示具有插入含多个接头的CDR3的毒素序列的示例性BLV1H12 重链氨基酸序列。

[0260] 图15表示重链可变区和轻链的示例性氨基酸序列(VL-CL)。

[0261] 图16表示示例性接头氨基酸序列。

[0262] 图17表示毒素的示例性氨基酸序列。

[0263] 图18表示毒素的示例性核酸序列。

[0264] 图19表示HIV-1中和抗体的可变重链的示例性A区、D区和V2区。

[0265] 图20表示自CHO(例如CHO-S)和HEK(例如293F)细胞纯化的抗体样品(VH4-34 MutE 1xG4S ShK(BID#56)和VH4-34 MutE NoLinker ShK (BID#59))的示例性十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)。

[0266] 图21表示本文通过BID编号、IgG名称和/或重链名称描述和引用的重链可变区的示例性氨基酸和核酸序列。

[0267] 图22表示本文通过BID编号、IgG名称和/或轻链名称描述和引用的轻链可变区的示例性氨基酸和核酸序列。

[0268] 发明详述

[0269] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体,该重链可变区含有:(a) 选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739, (iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO: 743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3 序列以及制备抗体的材料(例如蛋白质序列、基因序列、细胞、文库)和方法(例如人源化方法、文库方法)。所述人源化抗体可用于治疗或预防各种疾病、病症或病况,包括炎性疾病、病症或病况;自身免疫性疾病、病症或病况;代谢疾病、病症或病况;肿瘤性疾病、病症或病况和癌症。

[0270] 本公开内容还提供包含重链可变区的人源化抗体,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735,(ii) SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO: 739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b) 超长CDR3序列,其中CDR3序列为35个氨基酸长或更长(例如40个或更长、45个或更长、50个或更长、55个或更长、60个或更长)和/或其中 CDR3序列具有至少3个半胱氨酸残基或更多个(例如3个或更多个半胱氨酸残基、4个或更多个半胱氨酸残基、5个或更多个半胱氨酸残基、6个或更多个半胱氨酸残基、7个或更多个半胱氨酸残基、8个或更多个半胱氨酸残基、9个或更多个半胱氨酸残基、10个或更多个半胱氨酸残基、11个或更多个半胱氨酸残基或12个或更多个半胱氨酸残基)。如本文所述,这类抗体结合(例如特异性或选择性结合)各种靶标,包括例如蛋白质靶标例如跨膜蛋白质(例如GPCR、离子通道、转运蛋白、细胞表面受体)。

[0271] 本公开内容还提供配备或制备包含重链可变区的人源化抗体的方法和材料,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734 或SEQ ID NO:735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v) SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO: 745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或 SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3序列。所述材料包括蛋白质、基因序列、细胞和文库。所述方法包括人源化的方法和制备和筛选文库的方法。

[0272] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段,该重链可变区含

有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3。在一些实施方案中,超长CDR3可为35个氨基酸长或更长、40个氨基酸长或更长、45个氨基酸长或更长、50个氨基酸长或更长、55个氨基酸长或更长或60个氨基酸长或更长。在一些实施方案中,超长 CDR3可包含3个或更多个半胱氨酸残基、4个或更多个半胱氨酸残基、5 个或更多个半胱氨酸残基、6个或更多个半胱氨酸残基、7个或更多个半胱氨酸残基、8个或更多个半胱氨酸残基、9个或更多个半胱氨酸残基、10个或更多个半胱氨酸残基、11个或更多个半胱氨酸残基或12个或更多个半胱氨酸残基。超长CDR3可包含半胱氨酸基序,包括例如,其中半胱氨酸基序选自:$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$ (SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$ (SEQ ID NO:44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO:45)、 $CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO: 47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$(SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO:56)、 $CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$ (SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO:60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、 $CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$(SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、 $CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO: 74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO:75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:77)、 $CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、 $CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO: 82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、 $CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO: 87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$(SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:93)、 $CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)。或者,超长CDR3可包含半胱氨酸基序,包括例如,其中半胱氨酸基序选自: $CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、 $CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、 $CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1$ $CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、 $CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、 $CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、

$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO:143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO: 145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO:147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$ (SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO:152)。

[0273] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3,其中超长CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5$基序,其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸 (S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q)。在一些实施方案中,$X^1X^2X^3X^4X^5$基序可为TTVHQ(SEQ ID NO:153)、TSVHQ(SEQ ID NO:154)、SSVTQ(SEQ ID NO:155)、STVHQ(SEQ ID NO:156)、ATVRQ(SEQ ID NO:157)、 TTVYQ(SEQ ID NO:158)、SPVHQ(SEQ ID NO:159)、ATVYQ(SEQ ID NO:160)、TAVYQ(SEQ ID NO:161)、TNVHQ(SEQ ID NO:162)、 ATVHQ(SEQ ID NO:163)、STVYQ(SEQ ID NO:164)、TIVHQ(SEQ ID NO:165)、AIVYQ(SEQ ID NO:166)、TTVFQ(SEQ ID NO:167)、AAVFQ(SEQ ID NO:168)、GTVHQ(SEQ ID NO:169)、ASVHQ(SEQ ID NO: 170)、TAVFQ(SEQ ID NO:171)、ATVFQ(SEQ ID NO:172)、AAAHQ (SEQ ID NO:173)、VVVYQ(SEQ ID NO:174)、GTVFQ(SEQ ID NO: 175)、TAVHQ(SEQ ID NO:176)、ITVHQ(SEQ ID NO:177)、ITAHQ (SEQ ID NO:

178)、VTVHQ(SEQ ID NO:179)、AAVHQ(SEQ ID NO: 180)、GTVYQ(SEQ ID NO:181)、TTVLQ(SEQ ID NO:182)、TTTHQ (SEQ ID NO:183)或TTDYQ(SEQ ID NO:184)。

[0274] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3,其中超长CDR3包含$(X^aX^b)_z$基序,其中X^a为任何氨基酸残基,X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W) 和组氨酸(H),且其中z为1-4。在一些实施方案中,$(X^aX^b)_z$基序可为 CYTYNYEF(SEQ ID NO:217)、HYTYTYDF(SEQ ID NO:218)、HYTYTYEW(SEQ ID NO:219)、KHRYTYEW(SEQ ID NO:220)、NYIYKYSF(SEQ ID NO:221)、PYIYTYQF(SEQ ID NO:222)、SFTYTYEW (SEQ ID NO:223)、SYIYIYQW(SEQ ID NO:224)、SYNYTYSW(SEQ ID NO:225)、SYSYSYEY(SEQ ID NO:226)、SYTYNYDF(SEQ ID NO:227)、SYTYNYEW(SEQ ID NO:228)、SYTYNYQF(SEQ ID NO:229)、SYVWTHNF(SEQ ID NO:230)、TYKYVYEW(SEQ ID NO:231)、TYTYTYEF(SEQ ID NO:232)、TYTYTYEW(SEQ ID NO:233)、VFTYTYEF(SEQ ID NO:234)、AYTYEW(SEQ ID NO:235)、DYIYTY (SEQ ID NO:236)、IHSYEF(SEQ ID NO:237)、SFTYEF(SEQ ID NO:238)、SHSYEF(SEQ ID NO:239)、THTYEF(SEQ ID NO:240)、TWTYEF(SEQ ID NO:241)、TYNYEW(SEQ ID NO:242)、TYSYEF(SEQ ID NO:243)、TYSYEH(SEQ ID NO:244)、TYTYDF(SEQ ID NO:245)、TYTYEF(SEQ ID NO:246)、TYTYEW(SEQ ID NO:247)、AYEF(SEQ ID NO:248)、AYSF (SEQ ID NO:249)、AYSY(SEQ ID NO:250)、CYSF(SEQ ID NO:251)、DYTY(SEQ ID NO:252)、KYEH(SEQ ID NO:253)、KYEW(SEQ ID NO: 254)、MYEF(SEQ ID NO:255)、NWIY(SEQ ID NO:256)、NYDY(SEQ ID NO:257)、NYQW(SEQ ID NO:258)、NYSF(SEQ ID NO:259)、PYEW(SEQ ID NO:260)、RYNW(SEQ ID NO:261)、RYTY(SEQ ID NO:262)、SYEF (SEQ ID NO:263)、SYEH(SEQ ID NO:264)、SYEW(SEQ ID NO:265)、SYKW(SEQ ID NO:266)、SYTY(SEQ ID NO:267)、TYDF(SEQ ID NO: 268)、TYEF(SEQ ID NO:269)、TYEW(SEQ ID NO:270)、TYQW(SEQ ID NO:271)、TYTY(SEQ ID NO:272)或VYEW(SEQ ID NO:273)。

[0275] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3,其中超长CDR3包含$X^1X^2X^3X^4X^5X_n(X^aX^b)_z$基序,其中 X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V) 或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸 (D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸 (F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q),其中X^a为任何氨基酸残基, X^b为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),其中n为27-54,且其中z为1-4。

[0276] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735,(ii)SEQ ID NO:736

或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3,其中超长CDR3包含:$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序,其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q),半胱氨酸基序选自:$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO: 42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO: 44)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO:45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$ (SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$(SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$ (SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$ (SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$(SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO: 55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO:56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO:57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$(SEQ ID NO:58)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO: 60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$ (SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、 $CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO: 75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、 $CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO:82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、 $CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:86)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$ (SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、 $CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)和$(X^aX^b)_z$基序,其中$X^a$为任何氨基酸残基,$X^b$为选自以下的芳族氨基酸:酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H),且其中z为1-4。

[0277] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体或其结合片段,该重链可变区含有:(a)选自以下的氨基酸序列:(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO: 735,(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737,(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739,(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741,(v)SEQ ID NO:742 或SEQ ID NO:743,(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745,(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747,和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749;和(b)超长CDR3,其中超长CDR3包含:$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序,其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸

(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)；半胱氨酸基序：其中该半胱氨酸基序选自：$CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}$ $CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$ (SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$(SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO: 143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO:145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO: 147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$(SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO: 152)；和$(X^aX^b)_z$基序，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，且其中z为 1-4。

[0278] 本公开内容还提供产生包含超长CDR3的人源化抗体的文库的方法，所述方法包括：使编码超长CDR3的核酸序列与编码人可变区构架(FR)序列的核酸序列结合以产生编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸；并表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸以产生包含超长CDR3的人源化抗体的文库。

[0279] 本公开内容还提供产生包含含有非抗体序列的超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库的方法，所述方法包括：使编码超长CDR3的核酸序列、编码人可变区构架(FR)序列的核酸序列和编码非抗体序列的核酸序列结合以产生编码包含超长CDR3和非抗体序列

的人源化抗体或其结合片段的核酸，并表达编码包含超长CDR3和非抗体序列的人源化抗体或其结合片段的核酸以产生包含超长CDR3和非抗体序列的人源化抗体或其结合片段的文库。

[0280] 本公开内容还提供包含含有非抗体序列的超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库。

[0281] 本公开内容还提供产生包含含有半胱氨酸基序的超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库的方法，所述方法包括：使人可变区构架(FR)序列和编码超长CDR3和半胱氨酸基序的核酸序列结合；将一个或多个核苷酸变化引入编码位于半胱氨酸基序的一个或多个半胱氨酸残基之间的一个或多个氨基酸残基的核酸序列中用以编码不同氨基酸残基的核苷酸，以产生编码包含超长CDR3和在半胱氨酸结构域的一个或多个半胱氨酸残基之间引入一个或多个核苷酸变化的半胱氨酸基序的人源化抗体或其结合片段的核酸；并表达编码包含超长CDR3和在半胱氨酸结构域的一个或多个半胱氨酸残基之间引入一个或多个核苷酸变化的半胱氨酸基序的人源化抗体或其结合片段的核酸，以产生包含超长CDR3和在半胱氨酸结构域的一个或多个半胱氨酸残基之间引入的一个或多个氨基酸变化的半胱氨酸基序的人源化抗体或其结合片段的文库。

[0282] 本公开内容还提供包含含有半胱氨酸基序的超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库，其中抗体或结合片段包含位于半胱氨酸基序的半胱氨酸残基之间的氨基酸残基的一个或多个取代。

[0283] 本公开内容还提供产生包含牛超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库的方法，所述方法包括：使编码人可变区构架(FR)序列的核酸序列和编码牛超长CDR3的核酸结合，并表达编码人可变区构架(FR)序列的核酸和编码牛超长CDR3的核酸以产生包含牛超长CDR3的人源化抗体或其结合片段的文库。

[0284] 蛋白质

[0285] 本公开内容提供包含重链可变区的人源化抗体，该重链可变区含有：(a) 选自以下的氨基酸序列：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739， (iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO: 743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3 序列。

[0286] 在一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长(例如40个或更长，45个或更长，50 个或更长，55个或更长，60个或更长)。所述人源化抗体在超长CDR3内可包含至少3个半胱氨酸残基或更多(例如4个或更多、6个或更多、8个或更多)。

[0287] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且来源于或基于非人序列。超长 CDR3序列可来源于天然产生超长CDR3抗体的任何物种，包括反刍动物，例如黄牛(Bos taurus)。

[0288] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且来源于非抗体序列。非抗体序列可来源于任何蛋白质家族，包括但不限于趋化因子、生长因子、肽、细胞因子、细胞表面蛋白质、血清蛋白质、毒素、胞外基质

蛋白质、凝血因子、分泌蛋白质等。非抗体序列可以是人源的或非人源的，并可包含非抗体蛋白质例如肽或结构域的一部分。超长CDR3的非抗体序列可含有来自其天然序列的突变，包括氨基酸变化(例如取代)、插入或缺失。可在非抗体序列之间的连接处的其它氨基酸上进行工程改造以促进或提高人源化抗体内非抗体序列的适当折叠。

[0289] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，包括例如4个或更多个、6个或更多个和8个或更多个。

[0290] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，且其中超长CDR3为多特异性抗体的组分。多特异性抗体可为双特异性的或包含更大价。

[0291] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，其中部分人超长CDR3为免疫缀合物的组分。

[0292] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，其中包含超长CDR3的人源化抗体与跨膜蛋白质靶标结合。所述膜靶标可包括但不限于GPCR、离子通道、转运蛋白和细胞表面受体。

[0293] 基因序列

[0294] 本公开内容提供编码包含链可变区的人源化抗体的基因序列(例如基因、核酸、多核苷酸)，该重链可变区含有：(a)选自以下的氨基酸序列：(i) SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO: 737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744 或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3序列。

[0295] 本公开内容还提供编码超长CDR3的基因序列(例如基因、核酸、多核苷酸)。

[0296] 在一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长(例如40个或更长、45 个或更长、50个或更长、55个或更长、60个或更长)。所述人源化抗体在超长CDR3内可包含至少3个半胱氨酸残基或更多(例如4个或更多、6个或更多、8个或更多)。

[0297] 在另一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且来源于或基于非人序列。编码超长CDR3的基因序列可来源于天然产生超长CDR3抗体的任何物种，包括反刍动物例如黄牛。

[0298] 在另一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且来源于非抗体蛋白质序列。编码非抗体蛋白质序列的基因序列可来源于任何蛋白质家族，包括但不限于趋化因子、生长因子、肽、细胞因子、细胞表面蛋白质、血清蛋白质、毒素、胞外基质蛋白质、凝血因子、分泌蛋白质等。非抗体蛋白质序列可以是人源的或非人源的，并可包含非抗体蛋白质例如肽或结构域的一部分。超长CDR3的非抗体蛋白质序列可含有来自其天然序列的突变，包括氨基酸变化(例如取代)、插入或缺失。可在非抗体序列之间的连接处的其它氨基酸上进行工程改造以促进或提高人

源化抗体内非抗体序列的适当折叠。

[0299] 在另一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，包括例如4个或更多个、6个或更多个和8个或更多个。

[0300] 在另一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，且其中超长CDR3为多特异性抗体的组分。多特异性抗体可为双特异性的或包含更大价。

[0301] 在另一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，其中超长CDR3为免疫缀合物的组分。

[0302] 在另一个实施方案中，本公开内容提供编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，其中CDR3为35个氨基酸长或更长，并且包含至少3个半胱氨酸残基或更多个，且其中包含超长CDR3的人源化抗体与跨膜蛋白质靶标结合。所述跨膜靶标可包括但不限于GPCR、离子通道、转运蛋白和细胞表面受体。

[0303] 文库和阵列

[0304] 本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体序列的汇集(collection)、文库和阵列。

[0305] 在一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体序列的文库或阵列，其中文库或阵列的至少两个成员在超长CDR3序列中的至少一个半胱氨酸的位置上不同。可通过超长CDR3序列中不同的半胱氨酸数目(例如至少3个或更多个半胱氨酸残基例如4个或更多个、6个或更多个和8个或更多个)和/或通过不同的二硫键形成并因此不同的环结构，来提高结构多样性。

[0306] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体序列的文库或阵列，其中文库或阵列的至少两个成员在位于超长CDR3的半胱氨酸之间的至少一个氨基酸上不同。在这一方面，文库或阵列的成员可在CDR3的相同位置上含有半胱氨酸，导致类似的总体结构折叠，但通过不同的氨基酸侧链引起细微差异。所述文库或阵列可用于亲和力成熟。

[0307] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体序列的文库或阵列，其中超长CDR3序列的至少两个在长度上不同(例如35 个氨基酸长或更长，例如40个或更长、45个或更长、50个或更长、55个或更长和60个或更长)。氨基酸和半胱氨酸含量在文库或阵列的成员之间可变化或不变化。超长CDR3序列的不同长度可提供独特的结合部位，包括例如由于因长度改变而引起的空间差异所致。

[0308] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体序列的文库或阵列，其中文库的至少两个成员在所用的人构架上不同以构建包含超长CDR3的人源化抗体。

[0309] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体序列的文库或阵列，其中文库或阵列的至少两个成员因具有包含超长CDR3 的一部分的非抗体蛋白质序列而不同。所述文库或阵列可含有多个非抗体蛋白质序列，包括趋化因子、生长因子、肽、细胞因子、细胞表面蛋白质、血清蛋白质、毒素、胞外基质蛋白质、凝血因子、分泌蛋白质、病毒

或细菌蛋白质等。非抗体蛋白质序列可以是人源的或非人源的，并且可由非抗体蛋白质例如肽或结构域的一部分组成。超长CDR3的非抗体蛋白质序列可含有来自其天然序列的突变，包括氨基酸变化(例如取代)或插入或缺失。可在超长CDR3内的非抗体序列之间的连接处的其它氨基酸上进行工程改造以促进或提高人源化抗体内非抗体序列的适当折叠。

[0310] 本公开内容的文库或阵列可为本领域已知的几种形式。文库或阵列可为可寻址文库或可寻址阵列。文库或阵列可为展示形式，例如，抗体序列可在噬菌体、核糖体、mRNA、酵母或哺乳动物细胞上表达。

[0311] 细胞

[0312] 本公开内容提供包含基因序列的细胞，所述基因序列编码包含重链可变区的人源化抗体，该重链可变区含有：(a)选自以下的氨基酸序列：(i) SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO: 737，(iii)SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO:741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744 或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3序列。

[0313] 在一个实施方案中，本公开内容提供表达包含超长CDR3的人源化抗体的细胞。细胞可为原核或真核的，并且包含超长CDR3的人源化抗体可在细胞表面上表达或分泌到培养基中。当在细胞表面上展示时，人源化抗体优先含有插入质粒膜中的基序，例如C端的跨膜结构域或脂质附着点。对于细菌细胞，包含超长CDR3的人源化抗体可分泌到周质中。当细胞为真核细胞时，它们可被编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列瞬时转染。或者，可通过本领域技术人员众所周知的方法，通过转染或转导编码包含超长CDR3的人源化抗体的基因序列，产生稳定的细胞系或稳定的库。可通过荧光激活细胞分选法(FACS)或通过针对编码药物抗性的基因进行选择，来选择细胞。可用于产生包含超长CDR3的人源化抗体序列的细胞包括原核细胞像大肠杆菌(E.coli)、真核细胞像酵母酿酒酵母 (Saccharomyces cerevisiae)和毕赤酵母(Pichia pastoris)、中国仓鼠卵巢(CHO) 细胞、猴细胞像COS-1或人细胞像HEK-293、HeLa、SP-1。

[0314] 人源化方法

[0315] 本公开内容提供制备包含超长CDR3的人源化抗体序列的方法，所述方法包括改造来源于非人CDR3的超长CDR3序列进入人构架的步骤。人构架可以是种系来源的，或可来源于非种系(例如突变的或亲和力成熟的) 序列。本领域技术人员熟知的、包括本文公开的遗传工程技术，可用来产生含有人构架和非人超长CDR3的杂交DNA序列。与可由来源于7个家族之一的V区基因编码的人抗体不同，产生超长CDR3序列的牛抗体似乎利用可被视为与人VH4家族最同源的单一V区家族。在其中来源于牛的超长 CDR3序列被人源化以产生包含超长CDR3的抗体的一个优选的实施方案中，可在遗传上将来源于VH4家族的人V区序列与牛来源的超长CDR3序列融合。人抗体基因座中的示例性VH4种系基因序列见图5A(例如SEQ ID NO:31-34和368-371)。

[0316] 本公开内容还提供使抗体可变区人源化的方法，所述方法包括使编码非人超长CDR3(ULCDR3)的核酸序列与编码人可变区构架(FR)序列的核酸序列在遗传上结合的步骤。还提供制备人源化抗体可变区的方法，所述方法包括选择包含FR1、FR2和FR3的人构架序列；选择CDR1序列；选择 CDR2序列；选择超长CDR3序列；将序列结合成为 FR1-CDR1-FR2-

CDR2-FR3-ULCDR3。还提供制备人源化抗体可变区序列的方法，所述方法包括选择包含编码FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3的序列的人抗体可变区序列；选择编码非人超长CDR3(ULCDR3)的序列；将步骤(a) 的人序列与步骤(b)的非人序列在遗传上符合读框地融合以产生编码FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-ULCDR3的序列。

[0317] 在一个实施方案中，本公开内容提供人VH4构架序列与牛来源的超长 CDR3的融合物，例如通过下列步骤可实现的一样。第一，鉴定出V区基因序列的第2个半胱氨酸以及编码第2个半胱氨酸的核苷酸序列。一般而言，第2个半胱氨酸标明构架和CDR3上游(N端)的CDR3 2个残基的界限。第二，鉴定出牛来源的V区序列的第2个半胱氨酸，其同样标明CDR3上游(N端)的2残基。第三，将编码人V区的遗传物质与编码超长CDR3的基因序列结合。因此，可制备遗传融合物，其中将超长CDR3序列置于人V 区序列的读框中。优选包含超长CDR3的人源化抗体在氨基酸组成中尽可能地与人接近。任选，可将J区序列从牛来源的序列突变成人序列。还任选可将人源化重链与人轻链配对。

[0318] 在另一个实施方案中，本公开内容提供人超长CDR3重链与非人轻链的配对。

[0319] 在另一个实施方案中，本公开内容提供包含超长CDR3的人源化重链与人轻链的配对。优选轻链与已知与牛超长CDR3重链配对的牛轻链同源。示例性牛轻链见图7A(例如SEQ ID NO:36-39和373-376)。

[0320] 文库方法

[0321] 本公开内容提供制备包含人源化抗体的文库的方法，所述人源化抗体包含重链可变区，该重链可变区含有：(a)选自以下的氨基酸序列：(i)SEQ ID NO:734或SEQ ID NO:735，(ii)SEQ ID NO:736或SEQ ID NO:737，(iii) SEQ ID NO:738或SEQ ID NO:739，(iv)SEQ ID NO:740或SEQ ID NO: 741，(v)SEQ ID NO:742或SEQ ID NO:743，(vi)SEQ ID NO:744或SEQ ID NO:745，(vii)SEQ ID NO:746或SEQ ID NO 747，和(viii)SEQ ID NO:748 或SEQ ID NO:749；和(b)超长CDR3序列。制备空间寻址文库的文库的方法描述于WO 2010/054007。在酵母、噬菌体、大肠杆菌或哺乳动物细胞中制备文库的方法是本领域众所周知的。

[0322] 本公开内容还提供筛选包含超长CDR3的人源化抗体序列的文库的方法。

[0323] 定义

[0324] 本文互换使用的“超长CDR3”或“超长CDR3序列”包含非来源于人抗体序列的CDR3或CDR3序列。超长CDR3可为35个氨基酸长或更长，例如 40个氨基酸长或更长、45个氨基酸长或更长、50个氨基酸长或更长、55 个氨基酸长或更长或60个氨基酸长或更长。超长CDR3的长度可包括非抗体序列。超长CDR3可包含非抗体序列，包括例如白介素序列、激素序列、细胞因子序列、毒素序列、淋巴因子序列、生长因子序列、趋化因子序列、毒素序列或其组合。优选超长CDR3为重链CDR3(CDR-H3或CDRH3)。优选超长CDR3是来源于或基于反刍动物(例如牛)序列的序列。优选超长 CDR3包含SEQ ID NO:498、SEQ ID NO:499或两者的氨基酸序列。备选或另外，超长CDR3包含以下的氨基酸序列：(i)GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO:502)、GSKHRLRDYFLY (SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL (SEQ ID NO:504)、GSKHRLRDYF (SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506)或GSKHRLRD (SEQ ID NO:507)的任一个；(ii)EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、 EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO: 510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ

ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD (SEQ ID NO:515)的任一个;(iii)EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI (SEQ ID NO:523)的任一个;(iv)GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI (SEQ ID NO:529)的任一个;或(v)DKGDSDYDYNL(SEQ ID NO:530)、DKGDSDYDYN(SEQ ID NO:531)、DKGDSDYDY(SEQ ID NO:532)、DKGDSDYD(SEQ ID NO:533)、DKGDSDY(SEQ ID NO:534)、DKGDSD (SEQ ID NO:535)的任一个。备选或另外,超长CDR3包含以下氨基酸序列: (i)YGPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:537)、PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:541)的任一个;(ii) YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV (SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO:548)的任一个;(iii) YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:553)或 GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个;(iv)QGIRYQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO: 558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV(SEQ ID NO: 560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562) 或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个;或(v) YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569) 的任一个。备选或另外,超长CDR3包含以下氨基酸序列:(i) GSKHRLRDYFLYNE(SEQ ID NO:501)、GSKHRLRDYFLYN(SEQ ID NO: 502)、GSKHRLRDYFLY(SEQ ID NO:503)、GSKHRLRDYFL(SEQ ID NO: 504)、GSKHRLRDYF(SEQ ID NO:505)、GSKHRLRDY(SEQ ID NO:506) 或GSKHRLRD(SEQ ID NO:507)的任一个和YGPNYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:536)、GPNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:537)、 PNYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:538)、NYEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:539)、YEEWGDYLATLDV(SEQ ID NO:540)或EEWGDYLATLDV (SEQ ID NO:541)的任一个;(ii) EAGGPDYRNGYNY(SEQ ID NO:508)、EAGGPDYRNGYN(SEQ ID NO:509)、EAGGPDYRNGY(SEQ ID NO: 510)、EAGGPDYRNG(SEQ ID NO:511)、EAGGPDYRN(SEQ ID NO:512)、EAGGPDYR(SEQ ID NO:513)、EAGGPDY(SEQ ID NO:514)或EAGGPD (SEQ ID NO:515)的任一个和YDFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:542)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:543)、FYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:544)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:545)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:546)、GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:547)或YYNYHYMDV(SEQ ID NO:548)的任一个;(iii) EAGGPIWHDDVKY(SEQ ID NO:516)、EAGGPIWHDDVK(SEQ ID NO:517)、EAGGPIWHDDV(SEQ ID NO:518)、EAGGPIWHDD(SEQ ID NO:519)、EAGGPIWHD(SEQ ID NO:520)、EAGGPIWH(SEQ ID NO:521)、EAGGPIW(SEQ ID NO:522)或EAGGPI (SEQ ID NO:523)的任一个和YDFNDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:549)、DFYDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:550)、FYDGYYNYHYMDV

(SEQ ID NO:551)、YDGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:552)、DGYYNYHYMDV(SEQ ID NO:553)或GYYNYHYMDV(SEQ ID NO:554)的任一个;(iv) GTDYTIDDQGI(SEQ ID NO:524)、GTDYTIDDQG(SEQ ID NO:525)、GTDYTIDDQ(SEQ ID NO:526)、GTDYTIDD(SEQ ID NO:527)、GTDYTID(SEQ ID NO:528)或GTDYTI(SEQ ID NO:529)的任一个和QGIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:555)、GIRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:556)、IRYQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:557)、RYQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO:558)、YQGSGTFWYFDV(SEQ ID NO:559)、QGSGTFWYFDV (SEQ ID NO:560)、GSGTFWYFDV(SEQ ID NO:561)、SGTFWYFDV(SEQ ID NO:562)或GTFWYFDV(SEQ ID NO:563)的任一个;或(v) YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG(SEQ ID NO: 567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569) 的任一个和YNLGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:564)、NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO:565)、LGYSYFYYMDG(SEQ ID NO:566)、GYSYFYYMDG (SEQ ID NO:567)、YSYFYYMDG(SEQ ID NO:568)或SYFYYMDG(SEQ ID NO:569)的任一个。超长CDR3可包含至少3个或更多个半胱氨酸残基,例如4个或更多个半胱氨酸残基、6个或更多个半胱氨酸残基、8个或更多个半胱氨酸残基、10个或更多个半胱氨酸残基或12个或更多个半胱氨酸残基(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个或更多个)。超长CDR3可包含一个或多个下列基序:半胱氨酸基序、$X^1X^2X^3X^4X^5$基序、$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序或$(X^aX^b)_z$基序。“半胱氨酸基序”是包含3个或更多个半胱氨酸残基、包括4个或更多个半胱氨酸残基、5个或更多个半胱氨酸残基、6个或更多个半胱氨酸残基、7个或更多个半胱氨酸残基、8个或更多个半胱氨酸残基、9个或更多个半胱氨酸残基、10个或更多个半胱氨酸残基、11个或更多个半胱氨酸残基或12个或更多个半胱氨酸残基的超长CDR3的氨基酸残基的区段。半胱氨酸基序可包含选自以下的氨基酸序列:$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$ (SEQ ID NO:41)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$(SEQ ID NO:42)、$CX_{11}CXCX_5C$(SEQ ID NO:43)、$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:44)、 $CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$(SEQ ID NO:45)、$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO: 46)、$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:47)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$(SEQ ID NO:48)、$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$(SEQ ID NO:49)、$CX_{13}CX_8CX_8C$(SEQ ID NO:50)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:51)、$CX_{10}CX_5CX_5C$(SEQ ID NO:52)、$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$(SEQ ID NO:53)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$ (SEQ ID NO:54)、$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO:55)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$(SEQ ID NO:56)、$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$(SEQ ID NO: 57)、$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$(SEQ ID NO:58)、 $CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:59)、$CX_{16}CX_5CXC$(SEQ ID NO: 60)、$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:61)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$(SEQ ID NO:62)、$CX_8CX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:63)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$(SEQ ID NO:64)、$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$(SEQ ID NO:65)、$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$ (SEQ ID NO:66)、$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$(SEQ ID NO:67)、$CX_{15}CX_5CXC$ (SEQ ID NO:68)、$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$(SEQ ID NO:69)、 $CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$(SEQ ID NO:70)、$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:71)、$CX_{10}CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:72)、$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$(SEQ ID NO:73)、$CX_7CX_5CXCX_2C$(SEQ ID NO:74)、$CX_{10}CXCX_6C$(SEQ ID NO:75)、$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$(SEQ ID NO:76)、$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$ (SEQ ID NO:77)、$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$(SEQ ID NO:78)、 $CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$(SEQ ID NO:79)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$(SEQ ID NO:80)、$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$(SEQ ID NO:81)、$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$(SEQ ID NO:82)、$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:83)、 $CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:84)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$(SEQ ID NO:85)、$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:86)、

$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:87)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$(SEQ ID NO:88)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$(SEQ ID NO:89)、$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$ (SEQ ID NO:90)、$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$(SEQ ID NO:91)、$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$(SEQ ID NO:92)、$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$(SEQ ID NO: 93)、$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$(SEQ ID NO:94)和$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$(SEQ ID NO:95)。或者,半胱氨酸基序可包含选自以下的氨基酸序列:$CCX_3CXCX_3CX_2CCXCX_5CX_9CX_5CXC$(SEQ ID NO:96)、$CX_6CX_2CX_5CX_4CCXCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:97)、$CX_7CXCX_5CX_4CCCX_4CX_6CXC$(SEQ ID NO:98)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCCX_6CX_4C$(SEQ ID NO:99)、$CX_5CX_3CXCX_4CX_4CCX_{10}CX_2CC$(SEQ ID NO:100)、$CX_5CXCX_1CXCX_3CCX_3CX_4CX_{10}C$(SEQ ID NO:101)、$CX_9CCCX_3CX_4CCCX_5CX_6C$(SEQ ID NO:102)、$CCX_8CX_5CX_4CX_3CX_4CCXCX_1C$(SEQ ID NO:103)、$CCX_6CCX_5CCCX_4CX_4CX_{12}C$(SEQ ID NO:104)、$CX_6CX_2CX_3CCCX_4CX_5CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:105)、$CX_3CX_5CX_6CX_4CCXCX_5CX_4CXC$(SEQ ID NO:106)、$CX_4CX_4CCX_4CX_4CXCX_{11}CX_2CXC$(SEQ ID NO:107)、$CX_5CX_2CCX_5CX_4CCX_3CCX_7C$(SEQ ID NO:108)、$CX_5CX_5CX_3CX_2CXCCX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:109)、$CX_3CX_7CX_3CX_4CCXCX_2CX_5CX_2C$(SEQ ID NO:110)、$CX_9CX_3CXCX_4CCX_5CCCX_6C$(SEQ ID NO:111)、$CX_9CX_3CXCX_2CXCCX_6CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:112)、$CX_8CCXCX_3CCX_3CXCX_3CX_4C$(SEQ ID NO:113)、$CX_9CCX_4CX_2CXCCXCX_4CX_3C$(SEQ ID NO:114)、$CX_{10}CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:115)、$CX_9CXCX_3CX_2CXCCX_4CX_5CXC$(SEQ ID NO:116)、$CX_6CCXCX_5CX_4CCXCX_5CX_2C$(SEQ ID NO:117)、$CX_6CCXCX_3CXCCX_3CX_4CC$(SEQ ID NO:118)、$CX_6CCXCX_3CXCX_2CXCX_4CX_8C$(SEQ ID NO:119)、$CX_4CX_2CCX_3CXCX_4CCX_2CX_3C$(SEQ ID NO:120)、$CX_3CX_5CX_3CCCX_4CX_9C$(SEQ ID NO:121)、$CCX_9CX_3CXCCX_3CX_5C$(SEQ ID NO:122)、$CX_9CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5C$(SEQ ID NO:123)、$CX_9CX_7CX_4CCXCX_7CX_3C$(SEQ ID NO:124)、$CX_9CX_3CCCX_{10}CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:125)、$CX_3CX_5CX_5CX_4CCX_{10}CX_6C$(SEQ ID NO:126)、$CX_9CX_5CX_4CCXCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:127)、$CX_7CXCX_6CX_4CCCX_{10}C$ (SEQ ID NO:128)、$CX_8CX_2CX_4CCX_4CX_3CX_3C$(SEQ ID NO:129)、$CX_7CX_5CXCX_4CCX_7CX_4C$(SEQ ID NO:130)、$CX_{11}CX_3CX_4CCCX_8CX_2C$ (SEQ ID NO:131)、$CX_2CX_3CX_4CCX_4CX_5CX_{15}C$(SEQ ID NO:132)、$CX_9CX_5CX_4CCX_7C$(SEQ ID NO:133)、$CX_9CX_7CX_3CX_2CX_6C$(SEQ ID NO: 134)、$CX_9CX_5CX_4CCX_{14}C$(SEQ ID NO:135)、$CX_9CX_5CX_4CCX_8C$(SEQ ID NO:136)、$CX_9CX_6CX_4CCXC$(SEQ ID NO:137)、$CX_5CCX_7CX_4CX_{12}$(SEQ ID NO:138)、$CX_{10}CX_3CX_4CCX_4C$(SEQ ID NO:139)、$CX_9CX_4CCX_5CX_4C$(SEQ ID NO:140)、$CX_{10}CX_3CX_4CX_7CXC$(SEQ ID NO:141)、$CX_7CX_7CX_2CX_2CX_3C$ (SEQ ID NO:142)、$CX_9CX_4CX_4CCX_6C$(SEQ ID NO:143)、$CX_7CXCX_3CXCX_6C$(SEQ ID NO:144)、$CX_7CXCX_4CXCX_4C$(SEQ ID NO: 145)、$CX_9CX_5CX_4C$(SEQ ID NO:146)、$CX_3CX_6CX_8C$(SEQ ID NO:147)、$CX_{10}CXCX_4C$(SEQ ID NO:148)、$CX_{10}CCX_4C$(SEQ ID NO:149)、$CX_{15}C$ (SEQ ID NO:150)、$CX_{10}C$(SEQ ID NO:151)和CX_9C(SEQ ID NO:152)。半胱氨酸基序优选位于$X^1X^2X^3X^4X^5$基序和$(X^aX^b)_z$基序之间的超长CDR3内。“$X^1X^2X^3X^4X^5$基序”是超长CDR3中的一系列5个连续氨基酸残基,其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V),其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N),其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D),其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L),且其中X^5为谷氨酰胺(Q)。在一些实施方案中,$X^1X^2X^3X^4X^5$基序可为TTVHQ(SEQ ID NO:153)、TSVHQ(SEQ ID NO:154)、SSVTQ(SEQ ID NO:155)、STVHQ(SEQ ID NO:156)、ATVRQ(SEQ ID NO:157)、TTVYQ(SEQ ID NO:158)、SPVHQ(SEQ ID NO:159)、ATVYQ(SEQ ID NO: 160)、TAVYQ(SEQ ID NO:

161)、TNVHQ(SEQ ID NO:162)、ATVHQ(SEQ ID NO:163)、STVYQ(SEQ ID NO:164)、TIVHQ(SEQ ID NO:165)、AIVYQ (SEQ ID NO:166)、TTVFQ(SEQ ID NO:167)、AAVFQ(SEQ ID NO:168)、GTVHQ(SEQ ID NO:169)、ASVHQ(SEQ ID NO:170)、TAVFQ(SEQ ID NO:171)、ATVFQ(SEQ ID NO:172)、AAAHQ(SEQ ID NO:173)、VVVYQ (SEQ ID NO:174)、GTVFQ(SEQ ID NO:175)、TAVHQ(SEQ ID NO:176)、 ITVHQ(SEQ ID NO:177)、ITAHQ(SEQ ID NO:178)、VTVHQ(SEQ ID NO:179)、AAVHQ(SEQ ID NO:180)、GTVYQ(SEQ ID NO:181)、TTVLQ(SEQ ID NO:182)、TTTHQ(SEQ ID NO:183)或TTDYQ(SEQ ID NO:184)。“$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序”是超长CDR3中的一系列6个连续氨基酸残基，其中第1个氨基酸残基是半胱氨酸，其中X^1为苏氨酸(T)、甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、丝氨酸(S)或缬氨酸(V)，其中X^2为丝氨酸(S)、苏氨酸(T)、脯氨酸(P)、异亮氨酸(I)、丙氨酸(A)、缬氨酸(V)或天冬酰胺(N)，其中X^3为缬氨酸(V)、丙氨酸(A)、苏氨酸(T)或天冬氨酸(D)，其中X^4为组氨酸(H)、苏氨酸(T)、精氨酸(R)、酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)或亮氨酸(L)，且其中X^5为谷氨酰胺(Q)。在一些实施方案中，$CX^1X^2X^3X^4X^5$基序为CTTVHQ(SEQ ID NO:185)、CTSVHQ(SEQ ID NO:186)、CSSVTQ(SEQ ID NO:187)、CSTVHQ(SEQ ID NO:188)、CATVRQ(SEQ ID NO:189)、CTTVYQ(SEQ ID NO:190)、 CSPVHQ(SEQ ID NO:191)、CATVYQ(SEQ ID NO:192)、CTAVYQ(SEQ ID NO:193)、CTNVHQ(SEQ ID NO:194)、CATVHQ(SEQ ID NO:195)、CSTVYQ(SEQ ID NO:196)、CTIVHQ(SEQ ID NO:197)、CAIVYQ(SEQ ID NO:198)、CTTVFQ(SEQ ID NO:199)、CAAVFQ(SEQ ID NO:200)、 CGTVHQ(SEQ ID NO:201)、CASVHQ(SEQ ID NO:202)、CTAVFQ(SEQ ID NO:203)、CATVFQ(SEQ ID NO:204)、CAAAHQ(SEQ ID NO:205)、CVVVYQ(SEQ ID NO:206)、CGTVFQ(SEQ ID NO:207)、CTAVHQ(SEQ ID NO:208)、CITVHQ(SEQ ID NO:209)、CITAHQ(SEQ ID NO:210)、 CVTVHQ(SEQ ID NO:211)、CAAVHQ(SEQ ID NO:212)、CGTVYQ(SEQ ID NO:213)、CTTVLQ(SEQ ID NO:214)、CTTTHQ(SEQ ID NO:215)或CTTDYQ(SEQ ID NO:216)。“$(X^aX^b)_z$”基序为是超长CDR3中2个氨基酸残基的重复系列，其中X^a为任何氨基酸残基，X^b为选自以下的芳族氨基酸：酪氨酸(Y)、苯丙氨酸(F)、色氨酸(W)和组氨酸(H)，且其中z为1-4。在一些实施方案中，$(X^aX^b)_z$基序可包含CYTYNYEF(SEQ ID NO:217)、 HYTYTYDF(SEQ ID NO:218)、HYTYTYEW(SEQ ID NO:219)、KHRYTYEW(SEQ ID NO:220)、NYIYKYSF(SEQ ID NO:221)、PYIYTYQF (SEQ ID NO:222)、SFTYTYEW(SEQ ID NO:223)、SYIYIYQW(SEQ ID NO: 224)、SYNYTYSW(SEQ ID NO:225)、SYSYSYEY(SEQ ID NO:226)、 SYTYNYDF(SEQ ID NO:227)、SYTYNYEW(SEQ ID NO:228)、 SYTYNYQF(SEQ ID NO:229)、SYVWTHNF(SEQ ID NO:230)、 TYKYVYEW(SEQ ID NO:231)、TYTYTYEF(SEQ ID NO:232)、 TYTYTYEW(SEQ ID NO:233)、VFTYTYEF(SEQ ID NO:234)、AYTYEW (SEQ ID NO:235)、DYIYTY(SEQ ID NO:236)、IHSYEF(SEQ ID NO:237)、 SFTYEF(SEQ ID NO:238)、SHSYEF(SEQ ID NO:239)、THTYEF(SEQ ID NO:240)、TWTYEF(SEQ ID NO:241)、TYNYEW(SEQ ID NO:242)、TYSYEF(SEQ ID NO:243)、TYSYEH(SEQ ID NO:244)、TYTYDF(SEQ ID NO:245)、TYTYEF(SEQ ID NO:246)、TYTYEW(SEQ ID NO:247)、AYEF (SEQ ID NO:248)、AYSF(SEQ ID NO:249)、AYSY(SEQ ID NO:250)、 CYSF(SEQ ID NO:251)、DYTY(SEQ ID NO:252)、KYEH(SEQ ID NO:253)、KYEW(SEQ ID NO:254)、MYEF(SEQ ID NO:255)、NWIY(SEQ ID NO:256)、NYDY(SEQ ID NO:257)、NYQW(SEQ ID NO:258)、NYSF(SEQ ID NO:259)、PYEW(SEQ ID NO:260)、RYNW(SEQ ID NO:261)、RYTY (SEQ ID NO:262)、SYEF(SEQ ID NO:263)、SYEH(SEQ ID NO:264)、 SYEW(SEQ ID NO:265)、SYKW(SEQ ID NO:266)、SYTY(SEQ ID NO: 267)、TYDF(SEQ ID NO:268)、

TYEF(SEQ ID NO:269)、TYEW(SEQ ID NO:270)、TYQW(SEQ ID NO:271)、TYTY(SEQ ID NO:272)或VYEW (SEQ ID NO:273)。在一些实施方案中，$(X^aX^b)_z$基序为YXYXYX。超长CDR3 可包含来源于或基于SEQ ID NO:40的氨基酸序列(参见例如SEQ ID NO：1-4的氨基酸残基3-6个;另参见例如图2A-C的VH种系序列)。包含超长 CDR3的可变区可包括是SEQ ID NO:1(CTTVHQ)、SEQ ID NO:2 (CTSVHQ)、SEQ ID NO:3(CSSVTQ)或SEQ ID NO:4(CTTVHP)的氨基酸序列。所述序列可来源于或基于牛种系VH基因序列(例如SEQ ID NO:1)。超长CDR3可包含序列来源于或基于非人DH基因序列，例如SEQ ID NO： 5(另参见例如Koti等(2010)Mol.Immunol.47:2119-2128)或备选序列例如 SEQ ID NO:6、7、8、9、10、11或12(另参见例如图2A-C中的DH2种系序列)。超长CDR3可包含来源于或基于JH序列的序列，例如SEQ ID NO：13(另参见例如Hosseini等(2004)Int.Immunol.16:843-852)或备选序列例如 SEQ ID NO:14、15、16或17(另参见例如图2A-C中的JH1种系序列)。在一个实施方案中，超长CDR3可包含来源于或基于非人VH序列的序列(例如SEQ ID NO:1、2、3或4;或者图2A-C中的VH序列)和/或来源于或基于非人DH序列的序列(例如SEQ ID NO:5、6、7、8、9、10、11或12;或图2A-C中的者DH序列)和/或来源于或基于JH序列的序列(例如SEQ ID NO:13、14、15、16或17;或者图2A-C中的JH序列)和任选包含例如介于VH来源的序列和DH来源的序列之间的2-6个氨基酸或更多个的其它序列(例如IR、IF、SEQ ID NO:18、19、20或21)。在另一个实施方案中，超长CDR3可包含来源于或基于SEQ ID NO:22、23、24、25、26、27或28 的序列(另参见例如图2A-C中的SEQ ID NO:276-359)。

[0325] “分离的”生物分子例如本文公开的各种多肽、多核苷酸和抗体是指从其自然环境的至少一种组分中鉴定和分离和/或回收的生物分子。

[0326] “拮抗剂”是指部分或完全阻断、抑制或中和多肽的活性(例如生物活性) 的任何分子。“拮抗剂”还包括部分或完全抑制编码多肽的mRNA的转录或翻译的分子。合适的拮抗剂分子包括例如拮抗剂抗体或抗体片段;天然多肽的片段或氨基酸序列变体;肽;反义寡核苷酸;有机小分子和编码多肽拮抗剂或拮抗剂抗体的核酸。提及“一种”拮抗剂包括单一拮抗剂或两种或更多种不同拮抗剂的组合。

[0327] “激动剂”是指部分或完全模拟多肽的生物活性的任何分子。“激动剂”还包括刺激编码多肽的mRNA的转录或翻译的分子。合适的激动剂分子包括例如激动剂抗体或抗体片段;天然多肽;天然多肽的片段或氨基酸序列变体;肽;反义寡核苷酸;有机小分子和编码多肽激动剂或抗体的核酸。提及“一种”激动剂包括单一激动剂或两种或更多种不同激动剂的组合。

[0328] “分离的”抗体是指从其自然环境的组分中鉴定和分离和/或回收的抗体。其自然环境的污染组分是可能干扰抗体的诊断或治疗用途的材料，可包括酶、激素和其它蛋白质性或非蛋白质性溶质。在优选的实施方案中，可纯化抗体(1)至大于95％(重量)、优选至超过99％(重量)的抗体(例如通过 Lowry方法测定)，(2)至足以获得N端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度(例如通过使用转杯式测序仪)或(3)在还原或非还原条件下通过SDS-PAGE至同质性(例如使用Coomassie™蓝，或优选银染)。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体，因为抗体自然环境的至少一种组分将不存在。同样，分离的抗体包括重组细胞周围培养基中的抗体。分离的抗体可通过至少一个纯化步骤制备。

[0329] “分离的”核酸分子是指从在抗体核酸的天然来源中通常与之缔合的至少一种污

染核酸分子中鉴定和分离的核酸分子。分离的核酸分子不呈其在自然界中存在的形式或背景。分离的核酸分子因此与在天然细胞中存在的核酸分子区分开来。然而，分离的核酸分子包括表达抗体的细胞中所含的核酸分子，其中例如核酸分子位于不同于天然细胞的染色体位置。

[0330] 如Kabat中的可变结构域残基编号或如Kabat中的氨基酸位置编号及其变化是指Kabat等，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版. Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，Md.(1991)中用于抗体编辑的重链可变结构域或轻链可变结构域的编号系统。使用该编号系统，实际的线性氨基酸序列可含有相当于可变结构域的FR或CDR的缩短或插入的较少或其它氨基酸。例如，重链可变结构域可包括H2的残基 52之后的单个氨基酸插入(例如按照Kabat的残基52a)和重链FR残基82后的插入残基(例如按照Kabat的残基82a、82b和82c等)。可通过在抗体序列与“标准”Kabat编号序列的同源区的比对，确定指定抗体的残基的Kabat 编号。

[0331] “基本相似”或“基本相同”是指2个数值(通常一个与本文公开的抗体有关，另一个与参比/比较抗体有关)之间的相似性程度足够高，使得本领域技术人员将考虑在通过所述值(例如Kd值)所衡量的生物学特征的情况下几乎没有或没有生物和/或统计显著性的2个值之间的差异。所述2个值之间的差异优选小于约50％、优选小于约40％、优选小于约30％、优选小于约20％、优选小于约10％，随参比/比较抗体的值而变化。

[0332] “结合亲和力”一般是指分子(例如抗体)的单一结合部位与其结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用总和的强度。除非另有说明，否则“结合亲和力”是指反映结合对成员(例如抗体和抗原)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可通过解离常数表示。亲和力可通过本领域已知的通用方法测量，包括本文所述方法。低亲和力抗体一般慢慢结合抗原，并且往往容易解离，而高亲和力抗体一般较快地结合抗原，并且往往较久地保持结合。测量结合亲和力的各种方法是本领域已知的，其任一种都可用于本公开内容的目的。

[0333] 可用表面等离子共振技术，例如Biacore(例如Biacore A100、Biacore™-2000、Biacore™-3000，Biacore，Inc.，Piscataway，N.J.)羧甲基化葡聚糖生物传感器芯片(CM5，Biacore Inc.)并按照供应商说明书，测定“结合速率”或“结合的速率”或“缔合速率”或“k_{on}”。

[0334] “载体”是指能够转运其所连接的另一个核酸的核酸分子。载体的一个类型是“质粒”，它是指其它DNA区段可连接至其中的环状双链DNA环。载体的另一个类型是噬菌体载体。载体的另一种类型是病毒载体，其中可将其它DNA区段连接入病毒基因组中。某些载体能够在其所导入的宿主细胞中自主复制(例如具有复制细菌源的细菌载体和附加型哺乳动物载体)。其它载体(例如非附加型哺乳动物载体)在导入宿主细胞时可整合到宿主细胞的基因组中，从而与宿主基因组一起复制。此外，某些载体能够指导它们所连接的基因的表达。这类载体在本文称为“重组表达载体”(或简称“重组载体”)。一般来说，重组DNA技术应用中的表达载体常常为质粒的形式。因此，“质粒”和“载体”有时可互换使用，因为质粒是载体的常用形式。

[0335] “基因”是指包含产生多肽、前体或RNA(例如rRNA、tRNA)所必需的编码序列的核酸(例如DNA)序列。多肽可由全长编码序列或由编码序列的任何部分编码，只要保持全长或片

段的所需活性或功能性质(例如酶促活性、配体结合、信号转导、免疫原性等)。该术语还包括结构基因的编码区和在距任一端约1kb或更多的5′和3′两端邻近编码区定位的序列,使得基因相当于全长mRNA的长度。位于编码区的5′并存在于mRNA上的序列称为 5′非翻译序列。位于编码区的3′或下游并存在于mRNA上的序列称为3′非翻译序列。术语“基因”包括eDNA和基因的基因组形式。基因的基因组形式或克隆含有编码区,其被称为“内含子”或“间插区”或“间插序列”的非编码序列间隔开。内含子是被转录成核RNA(hnRNA)的基因的区段;内含子可含有调节元件例如增强子。将内含子从核转录物或初级转录物除去或“剪切”;内含子因此不存在于信使RNA(mRNA)转录物中。mRNA在翻译期间起作用以确定新生多肽中氨基酸的序列或顺序。除含有内含子以外,基因的基因组形式还可包括位于存在于RNA转录物的序列5′和3′两端的序列。这些序列称为“侧翼”序列或区(这些侧翼序列位于存在于mRNA转录物的非翻译序列的5′或3′)。5′侧翼区可含有调节序列,例如控制或影响基因转录的启动子和增强子。3′侧翼区可含有指导转录终止、转录后切割和聚腺苷酸化的序列。

[0336] 本文互换使用的“多核苷酸”或“核酸”是指任何长度的核苷酸的聚合物,包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、修饰的核苷酸或碱基和/或其类似物,或可通过DNA或RNA聚合酶或通过合成反应掺入聚合物的任何底物。多核苷酸可包含修饰的核苷酸,例如甲基化核苷酸及其类似物。如果存在的话,则可在聚合物装配之前或之后予对核苷酸结构进行修饰。核苷酸的序列可被非核苷酸组分分隔开。可在合成之后,对多核苷酸进一步修饰,例如通过与标记缀合。修饰的其它类型包括例如“封端(cap)”、天然存在的核苷酸的一个或多个用类似物取代、核苷酸间修饰例如具有不带电荷键合(例如甲基膦酸酯、磷酸三酯、磷酰胺酯 (phosphoamidate)、氨基甲酸酯等)和带电荷键合(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)的修饰、含有附属部分例如蛋白质(例如核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚L-赖氨酸等)的修饰、具有嵌入剂(例如吖啶、补骨脂素等)的修饰、含有螯合剂(例如金属、放射性金属、硼、氧化金属等)的修饰、含有烷基化剂的修饰、具有修饰键(例如α端基异构核酸(anomeric nucleic acid)等)的修饰以及多核苷酸的未修饰形式。另外,通常存在于糖中的任何羟基可被例如膦酸基、磷酸基置换;被标准保护基保护,或被激活以制备与其它核苷酸的其它键合,或可与固体或半固体支持体缀合。5′和3′端OH可被磷酸化或被胺或1-20个碳原子的有机封端基团部分取代。其它羟基也可衍生化成标准保护基。多核苷酸还可含有本领域普遍已知的核糖或脱氧核糖的类似物,包括例如2′-O-甲基-、2′-O-烯丙基、2′-氟-或2′-叠氮基-核糖、碳环糖类似物、α-端基异构糖、差向异构糖例如阿拉伯糖、木糖或来苏糖、吡喃糖、呋喃糖、景天庚糖、无环类似物和碱性核苷类似物例如甲基核苷。一个或多个磷酸二酯键可被备选连接基团置换。这些备选连接基团包括但不限于其中磷酸酯被P(O)S(“硫代氧酸酯(thioate)”)、P(S)S(“二硫代酸酯 (dithioate)”)、“(O)NR_2(“酰胺化”)、P(O)R、P(O)OR′、CO或CH_2(“甲缩醛”) 取代的实施方案,其中各R或R′独立地为H或任选含有醚(-O-)键、芳基、烯基、环烷基、环烯基或araldyl的取代或未取代的烷基(1-20C)。多核苷酸中非所有键都必需相同。前面的描述适用于本文所述的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0337] “寡核苷酸”是指短的、一般是单链的、一般是合成的多核苷酸,长度一般但不一定小于约200个核苷酸。术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”不是相互排斥的。上文有关多核苷酸的描述等同且完全适用于寡核苷酸。

[0338] “严格杂交条件”是指通常在核酸的复杂混合物中探针将与其靶亚序列杂交但不

与其它序列杂交的条件。严格条件是序列依赖性的，并且在不同的环境中将不同。较长的序列在较高温度下特异性地杂交。核酸杂交的详尽指导参见Tijssen，Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Probes，″Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays(杂交原理和核酸测定策略综述)″(1993)。一般而言，选择在规定离子强度pH下低于具体序列的热熔点(Tm)约5-10℃的严格条件。Tm是在平衡(因为靶序列过量存在，在Tm 下，50％的探针在平衡时被占用)时与靶互补的探针的50％与靶序列杂交的温度(在规定的离子强度、pH和核酸浓度下)。还可加入去稳定剂例如甲酰胺实现严格条件。对于选择性或特异性杂交，正信号是背景的至少2倍，优选背景杂交的10倍。示例性严格杂交条件可如下：50％甲酰胺、5xSSC 和1％SDS，在42℃下温育，或者5xSSC、1％SDS，在65℃下温育，在65℃下在0.2xSSC和0.1％SDS中洗涤。

[0339] 当提及细胞、核酸、蛋白质或载体使用时，“重组”表示通过引入异源核酸或蛋白质、改变天然核酸或蛋白质来修饰细胞、核酸、蛋白质或载体，或细胞来源于被如此修饰的细胞。例如，重组细胞表达不存在于天然(非重组)形式的细胞中的基因或表达过量表达或以别的方式异常表达(例如作为非天然存在的片段或剪接变体表达)的天然基因。本文术语“重组核酸”意指一般通过例如使用聚合酶和内切核酸酶的核酸操作，最初在体外形成的呈通常不存在于自然界的形式的核酸。以这种方式，实现不同序列的有效连接。因此对于本公开内容的目的，线性形式的分离核酸，或体外通过连接不是正常连接的DNA分子形成的表达载体，均被视为重组。要了解，重组核酸一经制备并导入宿主细胞或生物体中，便将例如利用宿主细胞的体内细胞机器而不是体外操作非重组地复制；然而，所述核酸一旦重组产生，尽管随后非重组地复制，但出于本文公开的目的仍被视为重组。同样，“重组蛋白质”是采用重组技术，例如如上所述通过重组核酸的表达来制备的蛋白质。

[0340] 有关肽或多肽序列的“百分比(％)氨基酸序列同一性”是指在比对序列并引入空位(如必要的话)以达到最大百分比序列同一性后并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的部分，与特定肽或多肽序列中的氨基酸残基有同一性的候选序列中的氨基酸残基的百分比。可以不同方法实现的出于测定百分比氨基酸序列同一性的目的的比对为本领域技术人员所掌握，例如，应用可公开获取的计算机软件例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MegAlign(DNASTAR)软件。本领域的技术人员可确定用于测量比对的合适的参数，包括实现待比较序列全长内的最大比对所必需的任何算法。

[0341] “多肽”、“肽”、“蛋白质”和“蛋白质片段”可互换使用，是指氨基酸残基的聚合物。该术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物，以及适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0342] “氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸以及类似于天然存在的氨基酸起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是由遗传密码编码的氨基酸以及后来修饰的氨基酸，例如羟脯氨酸、γ-羧基谷氨酸和 O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构的化合物，例如与氢、羧基、氨基和R基团结合的α碳，例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砜、甲硫氨酸甲基锍。所述类似物可具有修饰的R基团(例如正亮氨酸)或修饰的肽骨架，但保持与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指具有不同于氨基酸的通用化学结构的结构，但类似于天然存在的氨基酸

起作用的化合物。

[0343] “保守修饰的变体”适用于氨基酸和核酸序列两者。“氨基酸变体”是指氨基酸序列。至于具体的核酸序列,保守修饰的变体是指编码相同或基本相同的氨基酸序列的核酸,或其中核酸不编码氨基酸序列成基本相同或相关的(例如天然连续的)序列。因为遗传密码的简并,所以许多功能相同的核酸编码大多数蛋白质。例如密码子GCA、GCC、GCG和GCU全都编码氨基酸丙氨酸。因此,在丙氨酸由密码子规定的每个位置上,密码子可变成所述另一个相应的密码子而不改变所编码的多肽。所述核酸变异是“沉默变异”,是保守修饰变异的一个类别。编码多肽的本文的每个核酸序列也描述核酸的沉默变异。技术人员应认识到,在某些情况下核酸中的密码子(AUG 和TGG除外,AUG通常是甲硫氨酸的唯一密码子,TGG通常是色氨酸的唯一密码子)可被改变以得到功能相同的分子。因此,在所述序列中编码多肽的核酸的沉默变异就表达产物而言而非就实际的探针序列而言的是不明确的。至于氨基酸序列,技术人员应认识到,在所编码序列中改变、加入或缺失单个氨基酸或少量氨基酸的核酸、肽、多肽或蛋白质序列的各取代、缺失或添加是“保守修饰的变体”,包括其中改变导致氨基酸被化学上相似的氨基酸取代。提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域众所周知的。这类保守修饰的变体加上本文公开的多态变体、种间类似物和等位基因并且不排除本文公开的多态变体、种间类似物和等位基因。通常保守取代包括:1)丙氨酸(A)、甘氨酸(G);2)天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);3)天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);4)精氨酸(R)、赖氨酸(K);5)异亮氨酸(I)、亮氨酸(L)、甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);6)苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W);7)丝氨酸(S)、苏氨酸(T);和8)半胱氨酸(C)、甲硫氨酸(M)(参见例如Creighton,Proteins (1984))。

[0344] “抗体”(Ab)和“免疫球蛋白”(Ig)是具有类似结构特征的糖蛋白。虽然抗体可显示对特定抗原的结合特异性,但是免疫球蛋白可包括通常缺乏抗原特异性的抗体和其它抗体样分子两者。后一种的多肽是例如由淋巴系统以低水平和由骨髓瘤以高水平产生。

[0345] “抗体”和“免疫球蛋白”在最广意义上可互换使用,包括单克隆抗体(例如全长或完整的单克隆抗体)、多克隆抗体、多价抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体,只有它们显示所需生物活性),并且还可包括某些抗体片段 (正如本文更详细的描述)。抗体可以是人、人源化和/或亲和力成熟的。抗体可指免疫球蛋白和免疫球蛋白部分,不论天然或部分或完全合成的,例如重组产生的,包括其含有足以形成抗原结合部位的免疫球蛋白分子的至少一部分可变区的任何部分。因此,抗体或其部分包括具有与免疫球蛋白抗原结合部位同源或基本同源的结合结构域的任何蛋白质。例如,抗体可指含有2条重链(可标为H和H')和2条轻链(可标为L和L')的抗体,其中每个重链可以是足以形成抗原结合部位的全长免疫球蛋白重链或其部分(例如重链包括但不限于VH,链VH-CH1链和VH-CH1-CH2-CH3链),且每个轻链可以是足以形成抗原结合部位的全长轻链或其部分(例如轻链包括但不限于VL链和VL-CL链)。每条重链(H和H')与1条轻链(分别为L和L')配对。通常,抗体最低限度地包括可变重(VH)链和/或可变轻(VL)链全部或至少一部分。抗体还可包括恒定区的全部或部分。例如,全长抗体具有2个全长重链(例如VH-CH1-CH2-CH3或VH-CH1-CH2-CH3-CH4)和2个全长轻链(VL-CL)和铰链区的抗体,例如分泌抗体的B细胞产生的抗体和具有经合成产生的相同结构域的抗体。此外,“抗体”是指免疫球蛋白家族的蛋白质或包含能够非共价、可逆且以特异性方式结合相应抗原的免疫球蛋白的片段的多肽。示例性抗体结构单元包含四聚体。各个

四聚体由相同的两对多肽链组成，每对具有通过二硫键连接的1条“轻”链(约25kD)和1条“重”链(约 50-70kD)。公认的免疫球蛋白基因包括κ、λ、α、γ、δ、ε和μ恒定区基因以及众多的免疫球蛋白可变区基因。轻链被分成κ或λ。重链被分成γ、μ、α、δ或ε，其进而分别界定免疫球蛋白类别IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。每条链的N端界定约100-110个或更长氨基酸的主要负责抗原识别的可变区。术语可变轻链(VL)和可变重链(VH)分别是指轻链和重链的这些区域。

[0346] “可变的”是指抗体间可变结构域(亦称为可变区)的某些部分在序列上极为不同并用于各特定抗体针对其特定抗原的结合和特异性的事实。然而，变化性在整个抗体的可变结构域中不均匀地分布。它集中在轻链和重链可变结构域两者中称为互补决定区(CDR)或超变区(HVR)的3个区段。CDR包括Kabat、Chothia和本文所示IMGT规定的可变区序列内的那些。可变结构域的较高度保守的部分称为构架(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含由3个CDR连接的4个FR区(大多呈β-片层构型)，其形成连接β-片层结构、在某些情况下形成β-片层结构的一部分的环。每条链中与FR区紧密连接的CDR与另一链的CDR保持在一起，有助于抗体的抗原结合部位的形成(参见Kabat等，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5 版，National Institute of Health，Bethesda，Md.(1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原结合，但显示各种效应子功能，例如抗体参与抗体依赖性细胞毒性。

[0347] 抗体的木瓜蛋白酶消化产生2个相同的抗原结合片段，称为“Fab”片段，各具有单一抗原结合部位，余留的“Fc”片段，其名称反映出其容易结晶的能力。胃蛋白酶处理得到具有2个抗原结合部位并且仍能够交联抗原的$F(ab')_2$片段。

[0348] “Fv”是指含有抗原识别和抗原结合部位的抗体片段。在两链Fv物类中，该区由非共价缔合的1条重链和1条轻链可变结构域的二聚体组成。在单链Fv(scFv)物类中，1条重链和1条轻链可变结构域可通过柔性肽接头共价连接，使得轻链和重链可以类似于2链Fv(scFv)物类的“二聚”结构缔合。正是在该构型中，各可变结构域的3个CDR相互作用以界定VH-VL二聚体表面的抗原结合部位。总的来说，6个CDR赋予抗体抗原结合特异性。然而，甚至单一可变结构域(或包含对抗原有特异性的仅3个CDR的Fv的一半)具有识别和结合抗原的能力，但是亲和力比完整结合部位的低。

[0349] Fab片段还含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(CH1)。Fab′片段以在包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸的重链CH1结构域的羧基端处添加几个残基而不同于Fab片段。Fab′-SH是本文Fab′的名称，其中恒定结构域的半胱氨酸残基携带游离的硫醇基。$F(ab')_2$抗体片段最初作为 Fab′片段对产生，在它们之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其它化学偶联也是已知的。

[0350] 根据其恒定结构域的氨基酸序列，来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可指定为两个明显不同类型之一，称为kappa(κ)和lambda (λ)。

[0351] 根据其重链恒定结构域的氨基酸序列，免疫球蛋白可指定为不同的类别。有5个主要的免疫球蛋白类别：IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，而且这些中的几个可进一步分成亚类(同种型)，例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1和IgA_2。对应于不同的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。不同的免疫球蛋白类别的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0352] “抗体片段”包含仅完整抗体的一部分，其中该部分优选保持当存在于完整抗体时

通常与该部分有关的至少一种、优选大部分或全部功能。抗体片段的实例包括Fab、Fab′、F(ab')2、单链Fv(scFv)、Fv、dsFv、双抗体、Fd 和Fd'片段、Fab片段、Fd片段、scFv片段、线性抗体、单链抗体分子和由抗体片段形成的多特异性抗体(参见例如Methods in Molecular Biology,第 207卷:Recombinant Antibodies for Cancer Therapy Methods and Protocols (2003);第1章;第3-25页,Kipriyanov)。其它已知的片段包括但不限于scFab片段(Hust等,BMC Biotechnology(2007),7:14)。在一个实施方案中,抗体片段包含完整抗体的抗原结合部位,因此保留结合抗原的能力。在另一个实施方案中,抗体片段,例如包含Fc区的抗体片段,保留当存在于完整抗体时正常与Fc区有关的生物功能的至少一种,例如FcRn结合、抗体半寿期调节、ADCC功能和补体结合。在一个实施方案中,抗体片段是具有基本类似于完整抗体的体内半寿期的单价抗体。例如,所述抗体片段可包含与能够体内赋予片段稳定性的Fc序列连接的抗原结合臂。再如,抗体片段或抗体部分是指全长抗体的任何部分,其少于全长但含有足以形成抗原结合部位的抗体可变区的至少一部分(例如一个或多个CDR),因此保留全长抗体的结合特异性和/或活性;抗体片段包括通过酶处理全长抗体产生的抗体衍生物,以及合成例如重组产生的衍生物。

[0353] "dsFv"是指具有稳定VH-VL对的工程改造的分子间二硫键的Fv。

[0354] "Fd片段"是指抗体含有抗体重链的可变结构域(VH)和一个恒定区结构域(CH1)的片段。

[0355] "Fab片段"是指含有可产生于全长免疫球蛋白用木瓜蛋白酶消化的全长抗体的一部分的抗体片段,或具有合成例如重组产生的相同结构的片段。Fab片段含有一条轻链(含有VL和CL部分)和含有重链的可变结构域(VH) 和重链的一个恒定区结构域部分(CH1)的另一条链;它可以是重组产生的。

[0356] "F(ab')2片段"是指产生于在pH 4.0-4.5下免疫球蛋白用胃蛋白酶消化的抗体片段,或合成例如重组产生的具有相同结构的抗体。F(ab')2片段含有2个Fab片段,但其中每条重链部分含有另外几个氨基酸,包括形成连接2个片段的二硫键的半胱氨酸残基;它可以是重组产生的。

[0357] "Fab'片段"是指含有F(ab')2片段的一半(1条重链和1条轻链)的片段。

[0358] "Fd'片段是指含有F(ab')2片段的1条重链部分的抗体片段。

[0359] "Fv'片段"是指只含抗体分子的VH和VL结构域的片段。

[0360] "scFv片段"是指含有通过多肽接头以任何顺序共价连接的可变轻链 (VL)和可变重链(VH)的抗体片段。接头具有这样的长度,使得2个可变结构域在没实质干扰的情况下被桥接。示例性接头为(Gly-Ser)n残基,以一些 Glu或Lys残基分布在其中以提高溶解性。

[0361] 双抗体是二聚的scFv;双抗体通常具有比scFv短的肽接头,并且它们优先二聚化。

[0362] "HsFv"是指其中通常存在于Fab片段中的恒定结构域被异二聚卷曲螺旋结构域取代的抗体片段(参见例如Arndt等(2001)J Mol Biol. 7:312:221-228)。

[0363] "超变区"、"HVR"或"HV"以及"互补决定区"或"CDR",可指在序列中超变的和/或形成结构明确的环的抗体可变结构域的区域。一般而言,抗体包含6个超变区或CDR区;3个在VH(H1、H2、H3),3个在VL(L1、L2、 L3)。许多超变区或CDR描述在使用中并包括在本文中。Kabat互补决定区 (Kabat CDR)基于序列可变性,并且是最常用的(Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.Public Health Service,National

Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991))。Chothia却是指结构环的位置 (Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。AbM超变区表示Kabat CDR和Chothia结构环(Chothia“CDR”)之间的折衷,并通过Oxford Molecular's AbM抗体建模软件应用。“接触”超变区基于可获得的复杂晶体结构的分析。这些超变区各自的残基如下注释。

[0364]

环	Kabat	AbM	Chothia	接触
L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 编号)	H26-H32	H30-H35B
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 编号)	H26-H32	H30-H35
H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0365] IMGT是指Lefrace等,Nucl.Acids,Res.37;D1006-D1012(2009)描述的国际ImMunoGeneTics信息系统(ImMunoGeneTics Information System),包括例如针对抗体命名CDR的IMGT。

[0366] 超变区可包含如下的“延长超变区”:VL中的24-36或24-34(L1)、46-56 或50-56(L2)和89-97(L3)和VH中的26-35(H1)、50-65或49-65(H2)和 93-102、94-102或95-102(H3)。对于这些定义的每一个,可变结构域残基按照Kabat等(同上)编号。

[0367] “构架”或“FR”残基本文定义的超变区残基以外的可变结构域残基。“构架区”(FR)是包含位于β片层内的构架残基的抗体可变区结构域内的结构域;就其氨基酸序列而言,FR区比超变区相对更保守。

[0368] “单克隆抗体”是指来自一群基本同源抗体的抗体,即例如,包含各个抗体的群是相同的和/或结合相同的表位,不同的是在单克隆抗体产生期间可能出现的可能的变体,所述变体一般少量存在。所述单克隆抗体通常包括包含结合靶标的多肽序列的抗体,其中结合靶标的多肽序列通过包括从多个多肽序列中选择单一靶标结合多肽序列的过程获得。例如,选择过程可以是从多种克隆(例如杂交瘤克隆、噬菌体克隆或重组DNA克隆库)中选择独特的克隆。应了解,可进一步改变所选的靶结合序列,例如以改进对靶标的亲和力、使靶结合序列人源化、提高其在细胞培养中的产量、降低其体内免疫原性、产生多特异性抗体等,而且包含改变的靶结合序列的抗体也是本公开内容的单克隆抗体。与通常包括针对不同决定簇(例如表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物形成对比,多克隆抗体制备物的各单克隆抗体对准抗原的单一决定簇。除其特异性以外,多克隆抗体制备物是有利的,因为它们通常不被其它免疫球蛋白污染。修饰语“单克隆”表示作为从基本同源抗体群获得的抗体的特征,不得解释为需要通过任何特殊方法产生抗体。例如,待按照本公开内容使用的单克隆抗体可通过各种技术制备,包括例如杂交瘤方法(例如Kohler等,Nature,256:495(1975);Harlow等,Antibodies: A Laboratory Manual,(Cold Spring Harbor Laboratory Press,第2版.1988); Hammerling等,in:Monoclonal Antibodies and T-Cell

Hybridomas 563-681, (Elsevier,N.Y.,1981));重组DNA方法(参见例如美国专利号4,816,567);噬菌体展示技术(参见例如Clackson等,Nature,352:624-628(1991);Marks等,J. Mol.Biol.,222:581-597(1991);Sidhu等,J.Mol.Biol.338(2):299-310 (2004);Lee等,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Nat. Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);以及Lee等J.Immunol. Methods 284(1-2):119-132(2004)和在具有人免疫球蛋白基因座的部分或全部或编码人免疫球蛋白序列的基因的动物中产生人或似人抗体的技术(参见例如WO 1998/24893、WO 1996/34096、WO 1996/33735、WO 1991/10741;Jakobovits等,Proc.Nat1.Acad.Sci.USA,90:2551(1993); Jakobovits等,Nature,362:255-258(1993);Bruggemann等,Year in Immuno., 7:33(1993);美国专利号5,545,806、5,569,825、5,591,669、5,545,807、 WO 1997/17852;美国专利号5,545,807、5,545,806、5,569,825、 5,625,126、5,633,425和5,661,016;Marks等,Bio/Technology,10:779-783(1992);Lonberg等,Nature,368:856-859(1994);Morrison,Nature,368: 812-813(1994);Fishwild等,Nature Biotechnology,14:845-851(1996); Neuberger,Nature Biotechnology,14:826(1996);以及Lonberg和Huszar, Intern.Rev.Immunol.,13:65-93(1995))。

[0369] 非人(例如鼠)抗体的“人源化”或“人工程改造”形式是含有人免疫球蛋白序列中所示氨基酸的嵌合抗体,包括例如其中最小序列来源于非人免疫球蛋白。例如,人源化抗体可以是其中一些超变区残基和可能一些FR残基被来自非人(例如啮齿动物)抗体的类似位点的残基取代的人抗体。或者,人源化或人工程改造抗体可以是其中一些残基被来自人抗体的类似位点的残基取代的非人(例如啮齿动物)抗体(参见例如美国专利号5,766,886)。人源化抗体包括其中来自接受体的超变区的残基被具有所需特异性、亲和力和能力的非人物种(供体抗体)例如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物的超变区的残基置换的人免疫球蛋白(接受者抗体)。在某些情况下,人免疫球蛋白的构架区(FR)残基被相应的非人残基置换。此外,人源化抗体可包含不存在于接受体抗体或供体抗体的残基,包括例如非抗体序列例如趋化因子、生长因子、肽、细胞因子、细胞表面蛋白质、血清蛋白质、毒素、胞外基质蛋白质、凝血因子或分泌蛋白质序列。可进行这些修饰以进一步精修抗体性能。人源化抗体包括例如美国专利号5,766,886所述的人工程改造抗体,包括用于制备修饰的抗体可变结构域的方法。人源化抗体可包含至少1个、通常2 个可变结构域的基本全部,其中超变环的全部或基本全部相当于非人免疫球蛋白的超变环,且FR的全部或基本全部是人免疫球蛋白序列的FR。人源化抗体任选还可包含免疫球蛋白恒定区(Fc)、通常人免疫球蛋白恒定区的至少一部分。更多详情参见Jones等,Nature 321:522-525(1986);Riechmann 等,Nature 332:323-329(1988);和Presta,Curr.Op.Struct.Biol.2:593-596 (1992)。另参见下列综述文章及其中引用的参考文献:Vaswani和Hamilton, Ann.Allergy,Asthma&Immunol.1:105-115(1998);Harris,Biochem.Soc. Transactions 23:1035-1038(1995);Hurle和Gross,Curr.Op.Biotech. 5:428-433(1994)。

[0370] “杂交抗体”是指其中来自具有不同抗原决定簇区的抗体的重链和轻链对装配在一起使得2个不同的表位或2个不同的抗原可被所得四聚体识别和结合的免疫球蛋白分子。

[0371] “嵌合”抗体(免疫球蛋白)具有与来源于特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体的相应序列相同或同源的重链和/或轻链的一部分,同时链的其余部分与来源于另一

物种或属于另一抗体类别或亚类的抗体以及所述抗体片段的相应序列相同或同源，只要它们显示所需生物活性(参见例如 Morrison等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855(1984))。人源化抗体是指嵌合抗体的一个子类。

[0372] “单链Fv”或“scFv”抗体片段可包含抗体的VH和VL结构域，其中这些结构域存在于单个多肽链中。一般而言，scFv多肽还包含在VH和VL结构域之间使得scFv能够形成用于抗原结合所需结构的多肽接头。有关scFv 的综述，参见例如Pluckthun，载于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第113卷，Rosenburg和Moore编辑，Springer-Verlag，New York，第269-315页(1994)。

[0373] “抗原”是指抗体可与之选择性结合的预定抗原。靶抗原可以是多肽、碳水化合物、核酸、脂质、半抗原或其它天然存在的或合成的化合物。优选靶抗原是多肽。

[0374] 本文互换使用的“表位”或“抗原决定簇”是指能够被特定抗体识别和特异性结合的抗原的部分。当抗原是多肽时，表位可由连续氨基酸和通过蛋白质的三级折叠并置的非连续氨基酸两者形成。自连续氨基酸形成的表位通常在蛋白质变性时被保留，而通过三级折叠形成的表位通常在蛋白质变性时丢失。表位通常在独特的空间构象中包括至少3个、更通常至少5或 8-10个氨基酸。抗体可与抗原上相同或不同的表位结合。抗体的特征可在于不同的表位框(epitope bin)。可通过在测定法(例如竞争结合测定法)中抗体间的竞争测定抗体是否与另一抗体(例如参比抗体或基准抗体)相同或不同的表位结合。

[0375] 可通过其中受测免疫球蛋白抑制参比抗体与共同抗原的特异性结合的测定法，来测定抗体间的竞争。多个类型的竞争结合测定法是已知的，例如：固相直接或间接放射免疫测定法(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定法或酶联免疫吸附测定(EIA或ELISA)、夹心竞争测定法包括ELISA测定法(参见Stahli等，Methods in Enzymology 9:242-253(1983))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见Kirkland等，J.Immunol.137:3614-3619(1986))；固相直接标记测定法、固相直接标记夹心测定法(参见Harlow和Lane，″Antibodies，A Laboratory Manual，″Cold Spring Harbor Press(1988))；使用 I-125标记的固相直接标记RIA(参见Morel等，Molec.Immunol.25(1):7-15 (1988))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等，Virology 176:546-552(1990))；以及直接标记RIA(Moldenhauer等，Scand.J. Immunol.，32:77-82(1990))。可采用表面等离子共振(SPR)，例如用结合相互作用动态分析的Biacore®仪器，进行竞争结合测定法。在所述测定中，可针对其对比较抗体(例如上述BA1或BA2抗体)的结合的竞争能力，评价包含未知表位特异性的超长CDR3的人源化抗体。该测定可包括使用与携带这些未标记的试验免疫球蛋白和标记的参比免疫球蛋白的任一种的固体表面或细胞结合的纯化抗原。可通过在试验免疫球蛋白存在下测定与所述固体表面或细胞结合的标记的量，来测量竞争抑制。通常试验免疫球蛋白过量存在。测定(竞争性抗体)可包括与同参比抗体相同的表位结合的抗体和与出于位阻发生而在充分接近被参比抗体结合的表位的邻近表位结合的抗体。通常，当竞争性抗体过量存在时，它将抑制参比抗体与共同抗原的特异性结合达竞争抗体的至少50％，或至少约70％，或至少约80％，或至少约90％，或至少约95％，或至少约99％或约100％。

[0376] 与用备选物质(包括无关蛋白质)相比，抗体“选择性结合”或“特异性结合”意指抗体更频繁、更快速、具有更长持续时间、具有更大亲和力或上述的某些组合与抗原或表位起反应或缔合。“选择性结合”或“特异性结合”可意指例如抗体以至少约0.1mM、或至少约1μM

或至少约0.1μM或更好、或至少约0.01μM或更好的K_D与蛋白质结合。由于不同物种中同源蛋白质间的序列同一性，因此特异性结合可包括识别一种以上物种中的指定抗原的抗体。

[0377] “非特异性结合”和“背景结合”当提及抗体和蛋白质或肽的相互作用使用时，是指不取决于特定结构的存在的相互作用(例如抗体通常与蛋白质结合而不是与特定结构例如表位结合)。

[0378] “双抗体”是指具有2个抗原结合部位的小的抗体片段，所述片段包含在同一多肽链(VH-VL)中与轻链可变结构域(VL)连接的重链可变结构域(VH)。通过使用太短以至于不允许在同一链的2个结构域之间配对的接头，迫使结构域与另一链的互补结构域配对，并形成2个抗原结合部位。双抗体更全面地描述于例如EP 404,097;WO 93/11161和Hollinger等，Proc.Natl.Acad. Sci.USA,90:6444-6448(1993)。

[0379] “人抗体”是指具有相当于由人产生的抗体的氨基酸序列和/或采用制备本文公开的人抗体的任何技术制备的抗体。人抗体的这个定义明确不包括包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0380] “亲和力成熟”抗体是指与不具有所述改变的亲本抗体相比，在其一个或多个CDR中具有导致抗体对抗原的亲和力改进的一个或多个改变的抗体。优选的亲和力成熟抗体对于靶抗原可具有纳摩尔或甚至微微摩尔亲和力。亲和力成熟抗体通过本领域已知程序产生。Marks等，Bio/Technology 10:779-783(1992)描述了通过VH和VL结构域改组的亲和力成熟。Barbas 等，Proc Nat.Acad.Sci.USA 91:3809-3813(1994);Schier等，Gene 169:147-155(1995);Yelton等，J.Immunol.155:1994-2004(1995);Jackson 等，J.Immunol.154(7):3310-9(1995);以及Hawkins等，J.Mol.Biol. 226:889-896(1992)描述了CDR和/或构架残基的随机诱变。

[0381] 抗体“效应子功能”是指归因于抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)，且随抗体同种型而变的生物活性。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和依赖补体的细胞毒性;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)的减量调节和B细胞活化。

[0382] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指其中结合在存在于某些细胞毒性细胞(例如自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上的 Fc受体(FcR)的分泌Ig使这些细胞毒性效应细胞能够与携带抗原的靶细胞特异性结合并且随后用细胞毒素杀死靶细胞的细胞毒性形式。抗体“武装”细胞毒性细胞，并绝对需要这种杀死。介导ADCC的原代细胞NK细胞只表达FcγRIII，而单核细胞表达FcγRI、FcγRII和FcγRIII。造血细胞上的FcR表达概括于Ravetch和Kinet，Annu.Rev.Immunol9:457-92(1991)第464页的表3中。为了评价目标分子的ADCC活性，可进行体外ADCC测定。用于所述测定法的有用的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。备选或另外，例如在例如公开于Clynes等，Proc.Natl.Acad.Sci. USA 95:652-656(1998)中的动物模型中，可体内评价目标分子的ADCC活性。

[0383] “人效应细胞”是表达一种或多种FcR并进行效应子功能的白细胞。优选细胞表达至少FcγRIII，并进行ADCC效应子功能。介导ADCC的人白细胞的实例包括外周血单核细胞(PBMC)、自然杀伤(NK)细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞和嗜中性粒细胞;其中优选PBMC和NK细胞。可从天然来源，例如从血液分离效应细胞。

[0384] “Fc受体”或“FcR”描述了与抗体的Fc区结合的受体。优选的FcR是天然序列人FcR。此外，优选的FcR是结合IgG抗体（γ受体）的FcR，包括FcγRI、FcγRII和FcγRIII亚类的受体，包括等位基因变体和这些受体的备选剪接形式。FcγRII受体包括FcγRIIA（“激活受体”）和FcγRIIB（“抑制受体”），其具有主要不同于其胞质结构域的类似氨基酸序列。激活受体FcγRIIA在其胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸激活基序（ITAM）。抑制受体FcγRIIB在其胞质结构域中含有免疫受体酪氨酸抑制基序（ITIM）。（参见综述M.in Daeron，Annu.Rev.Immunol.15:203-234(1997)）。FcR的综述见Ravetch和Kinet，Annu.Rev.Immunol 9:457-92(1991)；Capel等，Immunomethods 4:25-34 (1994)；以及de Haas等，J.Lab.Clin.Med.126:330-41(1995)。本文术语“FcR”包括其它FcR，包括未来鉴定FcR。该术语还包括新生儿受体FcRn，其负责母体IgG转移到胎儿中（Guyer等，J.Immunol.117:587(1976)和Kim 等，J.Immunol.24:249(1994)）并调节免疫球蛋白的稳态。例如，描述了与 FcR的结合得到改进或减弱的抗体变体（参见例如Shields等J.Biol.Chem. 9(2):6591-6604(2001)）。

[0385] 测量与FcRn的结合的方法是已知的（参见例如Ghetie 1997，Hinton 2004）。例如在表达人FcRn的转基因小鼠或转染的人细胞系中，或在给予 Fc变体多肽的灵长类动物中，可测定体内与人FcRn的结合和人FcRn高亲和力结合多肽的血清半寿期。

[0386] “依赖补体的细胞毒性”或“CDC”是指在补体存在下靶细胞的溶解。通过补体系统的第一组分（C1q）与结合其关联抗原抗体（抗体的合适亚类）结合开始经典补体途径的激活。为了评价补体活化，可进行例如Gazzano-Santoro 等，J.Immunol.Methods 202:163(1996)描述的CDC测定法。

[0387] 描述了具有改变的Fc区氨基酸序列和C1q结合能力提高或降低的多肽变体（例如另参见Idusogie等J.Immunol.164:4178-4184(2000)）。

[0388] “包含Fc区的多肽”是指包含Fc区的多肽，例如抗体免疫黏附素（参见下方定义）。例如可在多肽的纯化期间或通过重组改造编码多肽的核酸，除去Fc区的C端赖氨酸（EU编号系统的残基447）。

[0389] “阻断”抗体或“拮抗剂”抗体是指抑制或降低其结合的抗原的生物活性的抗体。优选的阻断抗体或拮抗剂抗体相当大或完全抑制抗原的生物活性。

[0390] “激动剂”抗体是指模拟（例如部分或完全）目标多肽的至少一种功能活性的抗体。

[0391] “接纳体人构架”是指包含来源于人免疫球蛋白构架的VL或VH构架或来自于人共有构架的氨基酸序列的构架。“来源于”人免疫球蛋白构架或人共有构架的接纳体人构架可包含其相同的氨基酸序列，或可含有先存在的氨基酸序列变化。如果先存在的氨基酸变化存在，则优选存在不超过5个、优选4个或更少、或3个或更少的先存在的氨基酸变化。

[0392] “人共有构架”是指表示在人免疫球蛋白VL或VH构架序列的选择时最常出现的氨基酸残基的构架。一般而言，人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自可变结构域序列的亚群。一般而言，序列的亚群是如Kabat等， Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，NIH Publication 91-3242，Bethesda Md.(1991)，第1-3卷中的亚群。在一个实施方案中，对于 VL，亚群是Kabat等（同上）的亚群κI。在一个实施方案中，对于VH，亚群是如Kabat等（同上）中的亚群III。

[0393] “病症”或“疾病”是指用本文公开的物质/分子（例如本文公开的包含超长 CDR3的

人源化抗体)或方法治疗将获益的任何病况。这包括慢性和急性病症或疾病,包括使哺乳动物易感染所述病症的那些病理病况。

[0394] “治疗”是指试图改变待治疗个体或细胞的自然进程的临床干预,并且可针对预防或在临床病理学进程中进行。所需疗效包括防止疾病的发生或复发,缓解症状,减少疾病的任何直接或间接的病理结果,防止转移,降低疾病发展的速率,改善或减轻疾病状态,并缓和或改进预后。在一些实施方案中,使用本文公开的抗体以延缓疾病或病症的发展。

[0395] “个体”(例如“受试者”)是指脊椎动物,优选哺乳动物,更优选人。哺乳动物包括但不限于农场动物(例如牛)、运动动物、宠物(例如猫、狗和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。

[0396] 出于治疗目的的“哺乳动物”是指归类为哺乳动物的任何动物,包括人、啮齿动物(例如小鼠和大鼠)和猴;驯养动物和农场动物;和动物园、运动、实验室或宠物动物,例如狗、猫、牛、马、绵羊、猪、山羊、兔等。在一些实施方案中,哺乳动物选自人、啮齿动物或猴。

[0397] “药学上可接受的”是指由联邦或州政府管理机构批准或可核准的或列于美国药典或其它普遍公认的药典以用于动物,包括人。

[0398] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物的所需药理活性的化合物的盐。

[0399] “药学上可接受的赋形剂、载体或辅助剂”是指可与本公开内容的至少一种抗体一起给予受试者,并且不破坏其药理活性且当以足以递送治疗量的化合物的剂量给药时是无毒的赋形剂、载体或辅助剂。

[0400] “药学上可接受的载体”是指与本公开内容的至少一种抗体一起给予的辅助剂、赋形剂或载体。

[0401] “提供预后”、“预后信息”或“预测信息”是指提供有关癌症的存在(例如通过本公开内容的诊断方法测定)对受试者未来健康的影响(例如预期的发病率或死亡率、患癌症的可能性和转移的风险)的信息,包括例如受试者肿瘤中癌细胞的存在。

[0402] 术语例如“治疗”或“疗法”或“医治”或“减轻”或“缓解”是指以下两者:1) 医治、减缓、减轻和/或停止确诊的病理病况或病症的进展(症状)的治疗性措施,和2)预防和/或减慢所针对的病理病况或病症的发展的预防或治疗性措施。因此需要治疗的受试者包括已患有病症的受试者;易患病症的受试者;和其病症待预防的受试者。

[0403] “提供诊断”或“诊断信息”是指在确定患者是否患有疾病或病况时和/或在将疾病或病况归类为表型类别还是归类为有关对疾病或病况的治疗(普通治疗或任何特殊治疗)的预后或可能反应具有意义的任何类别时是有用的任何信息,包括例如癌细胞的存在。同样,诊断是指提供任何类型的诊断信息,包括但不限于受试者是否可能患有病况(例如肿瘤),受试者的肿瘤是否包含癌干细胞,有关肿瘤的性质或例如高危肿瘤或低危肿瘤的分类的信息、有关预后的信息和/或可用于选择适当治疗的信息。治疗的选择可包括具体化疗剂或其它治疗方式(例如手术或放射)的选择或有关是停止还是实施疗法的选择。

[0404] “人共有构架”是指表示在人免疫球蛋白VL或VH构架序列的选择时最常出现的氨基酸残基的构架。一般而言,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自可变结构域序列的亚群。一般而言,序列的亚群是如Kabat等, Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,NIH Publication 91-3242,Bethesda Md.(1991),第1-3卷中的亚群。在一个实施方案中,对于 VL,亚群是Kabat等(同上)中的亚群κI。在一个实施方案中,对于VH,

亚群是Kabat等(同上)中的亚群III。

[0405] “接纳体人构架”对于本文的目的是指构架包含如下所述来源于人免疫球蛋白构架或人共有构架的轻链可变结构域(VL)构架或重链可变结构域 (VH)构架的氨基酸序列。“来源于”人免疫球蛋白构架或人共有构架的接纳体人构架可包含其相同的氨基酸序列,或它可含有氨基酸序列变化。在一些实施方案中,氨基酸变化的数目为10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少或2个或更少。在一些实施方案中,VL接纳体人构架的序列与VL人免疫球蛋白构架序列或人共有构架序列相同。

[0406] “抗原结合部位”是指由一个或多个互补决定区形成的界面。抗体分子具有2个抗原结合部位,各含有重链可变区的部分和轻链可变区的部分。除 CDR以外,抗原结合部位可含有可变区结构域的其它部分。

[0407] “抗体轻链”或“抗体重链”分别是指包含VL或VH的多肽。VL由小基因V(可变)和J(连接)编码,VH由小基因V、D(多样性)和J编码。VL或 VH各自包括CDR以及构架区。在本申请中,抗体轻链和/或抗体重链偶尔可统称为“抗体链”。正如本领域技术人员易认识到的,这些术语包括含有不破坏VL或VH的基本结构的突变的抗体链。

[0408] “天然抗体”是指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚糖蛋白,由被二硫键连接的2条相同的轻链和2条相同的重链组成。从N端到C端,每条重链具有可变区(VH) (亦称可变重链结构域或重链可变结构域),接着3个恒定结构域(CH1、CH2 和CH3)。同样,从N端到C端,每条轻链具有可变区(VL)(亦称可变轻链结构域或轻链可变结构域),接着恒定轻链(CL)结构域。根据其恒定结构域的氨基酸序列,抗体的轻链可指定为2种类型之一,称为kappa(κ)和lambda (λ)。

[0409] “组合文库”是指通过使不同组合的可互换的化学“结构单元”的起反应,根据结构单元的排列产生一批化合物,而形成的化合物的汇集。对于抗体组合文库,结构单元为组分V、D和J区(或其修饰形式),由其形成抗体。对于本文的目的,术语“文库”或“汇集”可互换使用。

[0410] “组合抗体文库”是指抗体(或其部分,例如FAb)的汇集,其中抗体由V、D和J基因区段,特别是人V、D和J种系区段的组合产生的核酸分子编码。本文的组合文库通常含有至少50个不同的抗体(或抗体部分或片段)成员,通常为或约为50、100、500、103、1x103、2x103、3x103、4x103、5x 103、6x103、7x103、8x103、9x103、1x104、2x104、3x104、4x104、 5x104、6x104、7x104、8x104、9x104、1x105、2x105、3x105、 4x105、5x105、6x105、7x105、8x105、9x105、106、107、108、109、1010个或更多个不同的成员。可针对与目标蛋白质结合或调节功能活性,来筛选所得的抗体或其部分的文库或汇集。

[0411] “人组合抗体文库”是指抗体或其部分的汇集,其中各成员含有VL和 VH链或其足够部分以形成由含有按本文所述产生的人种系区段的核酸编码的抗原结合部位。

[0412] “可变种系区段”是指V、D和J群、亚群、其基因或等位基因。基因区段序列易通过已知数据库获取(例如国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI)、国际ImMunoGeneTics信息系统® (IMGT)、Kabat数据库和Tomlinson VBase数据库(Lefranc(2003)Nucleic Acids Res.,31:307-310;Martin等,Bioinformatics Tools for Antibody Engineering in Handbook of Therapeutic

Antibodies,Wiley-VCH(2007),第 104-107页)。表3-5列出示例性人可变种系区段。SEQ ID NO:10-451和868 给出了示例性VH、DH、JH、Vκ、Jκ、Vλ和/或Jλ、种系区段的序列。对于本文的目的,种系区段包括其按照本文提供的序列编辑的规则修饰的修饰序列,以允许实施该方法。例如,种系基因区段包括与SEQ ID NOS:10-451、868所示核苷酸序列的任一个相比,在5'或3'端含有1个氨基酸缺失或插入的区段。

[0413] "编辑"、"编制"、"联合"、"组合"、"重新安排"、"重排"或其其它类似的术语或语法变化是指籍以使种系区段排布或装配成代表基因的核酸序列的过程。例如,将可变重链种系区段装配使得VH区段是DH区段的5', DH区段是JH区段的5',因此得到编码VH链的核酸序列。将可变轻链种系区段装配,使得VL区段是JL区段的5',因此得到编码VL链的核酸序列。还可将恒定基因区段或区段装配成编码VH或VL链的核酸的3'端。

[0414] 提及种系区段的"连接的"或"连接"或其其它语法变化是指种系区段的连接。连接可以是直接或间接的。种系区段可直接连接,在区段之间无需其它的核苷酸,或可加入其它核苷酸以使整个区段符合读框,或可缺失核苷酸以使所得区段符合读框。要了解,进行接头核苷酸的选择,使得所得核酸分子符合读框,并编码功能性和生产性抗体。

[0415] 提及人种系区段连接的"符合读框"或"符合读框连接的"意指在连接核苷酸种系区段中连接处有插入和/或缺失以使所得核酸分子与5'起始密码子 (ATG)符合读框,因此得到"生产性"或功能性全长多肽。自种系区段、特别在连接不同VD、DJ和VJ区段的连接处插入或缺失的核苷酸的选择要遵循本文有关V(D)J连接点产生的方法所提供的规则。例如,将种系区段装配,使得VH区段为DH区段的5',DH区段为JH区段的5'。在连接VH和DH 的连接处和连接DH和JH区段的连接处,可自VH、DH或JH区段插入或缺失核苷酸,使得所得含有连接的VDJ区段的核酸分子与5'起始密码子 (ATG)符合读框。

[0416] 抗体的一部分包括足够的氨基酸以形成抗原结合部位。

[0417] "读框"是指DNA或RNA中的一系列连续和非重叠的3核苷酸密码子。因为3个密码子编码1个氨基酸,所以指定核苷酸序列中存在3个可能的读框,读框1、2或3。例如,序列ACTGGTCA的读框1可为ACT GGT CA,读框2为A CTG GTC A,读框3为AC TGG TCA。一般而言对于本文所述方法的实施,核酸序列经组合使得V序列具有读框1。

[0418] "终止密码子"是指在翻译期间在蛋白质合成时发出终止信号的3-核苷酸序列或编码该序列的任何序列(例如编码RNA终止密码子序列的DNA序列),包括琥珀终止密码子(UAG或TAG))、赭石终止密码子(UAA或TAA)) 和乳白终止密码子(UGA或TGA))。在每个细胞中或在每个生物体中终止密码子发出终止翻译的信号不是必需的。例如,在抑制基因株宿主细胞例如琥珀抑制基因株和部分琥珀抑制基因株中,翻译通过一个或多个终止密码子(例如琥珀抑制基因株的琥珀终止密码子)继续进行至少一段时间。

[0419] "可变重"(VH)链或"可变轻"(VL)链(亦称VH结构域或VL结构域)是指构成抗体的可变结构域的多肽链。对于本文的目的,重链种系区段命名为 VH、DH和JH,且其编辑产生编码VH链的核酸。轻链种系区段命名为 VL或JL,包括κ和λ轻链(Vκ和Jκ;Vλ和Jλ),且其编辑产生编码VL链的核酸。要了解,轻链是κ或λ轻链的任一种,但不包括因Vκ和Jλ的编辑所得的κ/λ组合。

[0420] "简并密码子"是指在亲本核苷酸序列中作为密码子确定相同氨基酸的 3-核苷酸密码子。本领域技术人员熟悉遗传密码的简并,并可识别简并密码子。

[0421] 有关汇集中的成员的“多样性”是指汇集中独特成员的数目。因此，汇集的类似多肽成员中，多样性分别是指不同氨基酸序列或核酸序列的数目。例如，在类似多核苷酸成员中，具有104种多样性的多核苷酸汇集含有104 种不同的核酸序列。在一个实例中，所提供的多核苷酸和/或多肽汇集的多样性为至少或为约102、103、104、105、106、107、108、109、1010种或更多种。

[0422] “序列多样性”是指核酸序列类似性的表示，并应用序列比对、多样性评分和/或序列聚类确定。可通过将序列并行放置，并分析沿序列长度各个位置上核苷酸的差异，比对任两个序列。可应用用于比较核酸和/或蛋白质序列的基础局部比对搜索工具(Basic Local Alignment Search Tool，BLAST)、NCBI工具，用计算机模拟(in silico)评价序列比对。序列比对的BLAST的应用为本领域技术人员熟知。Blast搜索算法比较两个序列，并计算各匹配的统计显著性(Blast评分)。彼此最相似的序列可具有高的Blast评分，而最大变化的序列将具有低的Blast评分。

[0423] “多肽结构域”是指在结构上和/或在功能上可区别的或可界定的多肽的一部分(3个或更多个、一般5或7个或更多个氨基酸的序列)。多肽结构域的实例是可形成由一个或多个结构基序(例如通过环区连接的α螺旋和/或β链的组合)构成的多肽内的独立折叠的结构和/或通过特定功能活性(例如酶促活性或抗原结合)识别的多肽的一部分。多肽可具有一个、通常一个以上不同的结构域。例如，多肽可具有一个或多个结构的结构域和一个或多个功能的结构域。单可根据结构和功能区分单一多肽结构域。结构域可包括氨基酸的连续线性序列。或者，结构域可包括多个非连续氨基酸部分，其沿多肽的氨基酸线性序列是不连续的。通常，多肽含有多个结构域。例如，抗体分子的每条重链和每条轻链含有多个免疫球蛋白(Ig)结构域，各个的长度约110个氨基酸。

[0424] “Ig结构域”是指本领域技术人员本身公认的、通过称为免疫球蛋白(Ig) 折叠的结构识别的结构域，其含有2个β折叠片，各含有通过环连接的氨基酸的反向平行β链。Ig折叠中的2个β片层通过疏水相互作用和保守的链内二硫键被夹在中间。还可根据功能识别抗体链内的各免疫球蛋白结构域。例如，轻链含有一个可变区结构域(VL)和一个恒定区结构域(CL)，同时重链含有一个可变区结构域(VH)和3或4个恒定区结构域(CH)。VL、CL、 VH和CH结构域各自为免疫球蛋白结构域的实例。

[0425] 提及抗体的“可变结构域”是指含有在不同抗体中呈不同的氨基酸序列的抗体重链或轻链的具体Ig结构域。每条轻链和每条重链具有一个可变区结构域(VL和VH)。可变结构域提供抗原特异性，因此负责抗原识别。各个可变区含有抗原结合部位结构域的部分的CDR和构架区(FR)。

[0426] “恒定区结构域”是指含有抗体中比可变区结构域相对更保守的氨基酸序列的抗体重链或轻链的结构域。每条轻链具有单个轻链恒定区(CL)结构域，每条重链含有一个或多个重链恒定区(CH)结构域，其包括CH1、CH2、 CH3和CH4。全长IgA、IgD和IgG同种型含有CH1、CH2、CH3和铰链区，而IgE和IgM含有CH1、CH2、CH3和CH4。CH1和CL结构域延长抗体分子的Fab臂，因此促使与抗原的相互作用和抗体臂的旋转。抗体恒定区可起效应子功能的作用，例如但不限于例如通过与不同细胞、生物分子和组织相互作用清除抗体与之特异性结合的抗原、病原体和毒素。

[0427] “足以形成抗原结合部位的抗体或其部分”意指含有足以保留相当于含有所有6个

CDR的全长抗体的至少一部分结合特异性的VH和VL的至少1或2个、通常3、4、5或所有6个CDR抗体或其部分。一般而言，足够的抗原结合部位至少需要重链的CDR3(CDRH3)。它通常还需要轻链的 CDR3(CDRL3)。如本文所述，本领域技术人员已知并可鉴定根据Kabat或 Chothia编号的CDR(参见例如Kabat，E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，U.S.Department of Health and Human Services，NIH Publication No.91-3242；和Chothia，C.等(1987)J.Mol.Biol. 196:901-917))。例如，根据Kabat编号，CDR-LI相当于残基L24-L34；CDR-L2 相当于残基L50-L56；CDR-L3相当于残基L89-L97；CDR-H1相当于残基 H31-H35、35a或35b，这取决于长度；CDR-H2相当于残基H50-H65；CDR-H3 相当于残基H95-H102。

[0428] “肽模拟物”是指模拟多肽的活性的肽。例如，红细胞生成素(EPO)肽模拟物是模拟Epo的活性(例如用于EPO受体的结合和活化)的肽。

[0429] “地址”是指其中籍此可鉴定定址成员(例如抗体)的汇集中各基因座的独特标识符。定址部分是可通过其基因座或位置鉴定的部分。可通过表面上的位置，例如微量板的孔，来进行编址。例如，在是F9的微孔板中蛋白质的编址意指位于微孔板的F行9列中的蛋白质。寻址还可通过其它标识符进行，例如用条形码或其它符号体系编码的标签、化学标签、电子例如 RF标签、彩色编码标签或其它所述标识符。

[0430] “阵列”是指含有三个或更多个成员的要素(例如抗体)的汇集。

[0431] “空间阵列”是指其中成员被分隔或在阵列中占据不同空间的阵列。因此，空间阵列是可寻址阵列的一个类型。空间阵列的实例包括其中板的各孔是阵列中的地址的微量滴定板。空间阵列包括其中保持、存在或支持多种不同的分子(例如多肽)或多种不同的分子定位、处于其中的任何排列。阵列可包括微量滴定板，例如48孔、96孔、144孔、192孔、240孔、288孔、 336孔、384孔、432孔、480孔、576孔、672孔、768孔、864孔、960孔、 1056孔、1152孔、1248孔、1344孔、1440孔或1536孔板、管、载玻片、芯片、培养瓶或任何其它合适的实验室仪器。此外，阵列还可包括多个子阵。多个子阵包括其中使用一种以上排列以放置多肽的阵列。例如，多个 96孔板可构成多个子阵和单个阵列。

[0432] “可寻址文库”或“空间可寻址文库”是指分子(例如核酸分子或蛋白质分子，例如抗体)的汇集，其中通过其地址可识别汇集的各成员。

[0433] “可寻址阵列”是指其中阵列的成员通过其地址、空间阵列(例如微量滴定板的孔)或固相支持体中的位置，或通过可鉴定或可检测标记例如通过颜色、荧光、电子信号(即RF、微波或基本不改变目标分子的相互作用的其它频率)、条形码或其它符号体系、化学或其它这类标记可鉴定的可寻址阵列。因此，阵列的成员一般位于固相表面上的可鉴定基因座上或与可鉴定标记直接或间接连接或以别的方式与可鉴定标记缔合，例如附加在微球体或其它微粒支持体(本文亦称珠粒)上和悬浮于溶液中或在表面上展开。

[0434] “可寻址组合抗体文库”是指其中成员抗体是可鉴定的并具有相同的标识符(例如空间阵列中或固体支持体上的位置)或化学或RF标签的所有抗体，与相同的抗原结合，并且氨基酸序列大体基本相同的抗体汇集。对于本文的目的，提及“可寻址布阵组合抗体文库”意指抗体成员在阵列中定址。

[0435] “经计算机模拟(in silico)”是指应用计算机进行的研究和实验。经计算机模拟方法包括但不限于分子建模研究、生物分子对接实验和分子结构和/或过程(例如分子相互

作用)的虚拟表示。对于本文的目的,可应用计算机程序设计文库的抗体成员,所述程序从输入计算机的成员中选择组分V、D和J 种系区段并将其符合读框地连接以输出用于合成的核酸分子列表。因此,通过按照含有如此进行的规则的软件,使各结构单元的核苷酸序列结合,经计算机模拟进行本文提供的汇集或文库的抗体组分的重组。该过程可无需计算机而以手工进行,但是计算机提供速度的便利。

[0436] "数据库"是指一批数据项。对于本文的目的,提及数据库通常涉及抗体数据库,它提供一批序列和抗体基因和序列的结构信息。示例性抗体数据库包括但不限于IMGT®,国际ImMunoGeneTics信息系统(imgt.cines.fr;参见例如Lefranc等(2008)Briefings in Bioinformatics,9:263-275)、国立生物技术信息中心(NCBI)、Kabat数据库和Tomlinson VBase数据库(Lefranc (2003)Nucleic Acids Res.,31:307-310;Martin等,Bioinformatics Tools for Antibody Engineering in Handbook of Therapeutic Antibodies,Wiley-VCH (2007),第104-107页)。数据库还可由用户创建以包括任何所需序列。可创建数据库,使得序列以所需格式输入(例如在特定的读框中;缺乏终止密码子;缺乏信号序列)。还可创建数据库以包括抗体序列以外的序列。

[0437] "筛选"是指根据抗体或其部分的活性或性质的测定,从抗体和/或其部分的汇集或文库中鉴定或选择抗体或其部分。可以各种方式的任一种,包括例如通过评价抗体与目标蛋白质的直接结合(例如结合亲和力)或通过评价调节目标蛋白质活性的功能测定法,进行筛选。

[0438] "对于目标蛋白质的活性"是指目标蛋白质的结合特异性和/或功能活性的调节,或反映抗体或其部分对于目标蛋白质的活性的其它测量。

[0439] "目标蛋白质"是指被抗体或其部分特异性识别和/或其活性受抗体或其部分调节的候选蛋白质或肽。目标蛋白质包括含有用于抗体识别的表位的任何肽或蛋白质。目标蛋白质包括由于表达或活性而涉及疾病或病症的病因学的蛋白质。本文描述了示例性目标蛋白质。

[0440] "命中"是指在筛选测定法中鉴定、识别或选择的具有活性的抗体或其部分。

[0441] 有关筛选的"重复性"意指筛选重复多次,例如2、3、4、5次或更多次,直到"命中"是与之前的重复相比其活性被优化或改进的鉴定。

[0442] "高通量"是指允许操作大量分子或化合物,一般10种到100种到1000 种化合物的大规模方法或工艺。例如,可高通量地提供纯化和筛选的方法。高通量方法可手工进行。然而一般而言,高通量方法包括自动化、机器人技术或软件。

[0443] 基础局部比对搜索工具(BLAST)是由Altschul等人(1990)开发,以例如根据序列同一性分别搜索蛋白质或DNA数据库的搜索算法。例如,blastn 是以核苷酸序列数据库(例如GenBank)为标准比较核苷酸查询序列的程序。BlastP是以蛋白质序列数据库为标准比较氨基酸查询序列的程序。

[0444] BLAST比特分是由与各比对序列有关的空位和取代的数目计算的值。评分越高,比对越重要。

[0445] "人蛋白质"是指由存在于人基因组(包括所有等位基因变体及其保守变化)中的核酸分子(例如DNA)编码的蛋白质。如果修饰以人蛋白质的野生型或主要序列为基础,则蛋白质的变体或修饰是人蛋白质。

[0446] “天然存在的氨基酸”是指存在于多肽中的20种L-氨基酸。所述残基是存在于自然界的20种α-氨基酸，其在人中通过负载tRNA分子与其关联 mRNA密码子的特异性识别而掺入蛋白质中。

[0447] “非天然存在的氨基酸”是指非遗传编码的氨基酸。例如，非天然氨基酸是具有类似于天然氨基酸的结构但在结构上被修饰以模拟天然氨基酸的结构和反应性的有机化合物。非天然存在的氨基酸因此包括例如20种天然存在的氨基酸以外的氨基酸或氨基酸的类似物，包括但不限于氨基酸的D-等排体(isostereomer)。示例性非天然氨基酸为本领域技术人员所知。

[0448] “核酸”包括DNA、RNA及其类似物，包括肽核酸(PNA)及其混合物。核酸可为单链或双链。当提及任选标记的，例如具有可检测标记，例如荧光或放射性标记的探针或引物时，考虑了单链分子。这类分子通常具有某一长度，使得其靶标在统计上是独特的或具有低拷贝数(通常小于5，一般小于3)用于探测或引发文库。探针或引物一般含有与目标基因互补或相同的序列的至少14、16或30个连续核苷酸。探针和引物的长度可为10、20、 30、50、100个或更多个核酸。

[0449] “肽”是指长度为2-40个氨基酸的多肽。

[0450] 存在于本文提供的不同氨基酸序列中的氨基酸可按照其已知的三字母或一字母缩略语识别(表1)。存在于不同核酸片段中的核苷酸用本领域常用的标准单字母名称命名。

[0451] “氨基酸”是含有氨基和羧酸基团的有机化合物。多肽含有两个或更多个氨基酸。对于本文的目的，氨基酸包括20种天然存在的氨基酸、非天然氨基酸和氨基酸类似物(即，其中α-碳具有侧链的氨基酸)。

[0452] “氨基酸残基”是指多肽在其肽键上被化学消化(水解)时形成的氨基酸。假设本文所述氨基酸残基呈“L”异构形式。未如此指定的呈“D”异构形式的残基，可代替任何L-氨基酸残基，只要多肽保留所需的功能性质。NH2是指存在于多肽氨基端的游离氨基。COOH是指存在于多肽羧基端的游离羧基。与J.Biol.Chem.，243:3552-3559(1969)所述和所采用的37 C.F.R.§§ 1.821-1.822的标准多肽命名法一致，氨基酸残基的缩略语见下：

[0453]

符号		
1-字母	3-字母	氨基酸
Y	Tyr	酪氨酸
G	Gly	甘氨酸
F	Phe	苯丙氨酸
M	Met	甲硫氨酸
A	Ala	丙氨酸
S	Ser	丝氨酸
I	Ile	异亮氨酸
L	Leu	亮氨酸
T	Thr	苏氨酸
V	Val	缬氨酸
P	Pro	脯氨酸
K	Lys	赖氨酸
H	His	组氨酸
Q	Gln	谷氨酰胺
E	Glu	谷氨酸
Z	Glx	Glu 和/或 Gln
W	Trp	色氨酸
R	Arg	精氨酸
D	Asp	天冬氨酸
N	Asn	天冬酰胺
B	Asx	Asn 和/或 Asp
C	Cys	半胱氨酸
X	Xaa	未知或其它

[0454] 应注意，本文通过式所表示的所有氨基酸残基序列具有以氨基端到羧基端的常规方向自左到右取向。此外，短语“氨基酸残基”广义定义为包括对应表(表1)中所列的氨基酸和修饰和不常见氨基酸，例如37 C.F.R.§§ 1.821-1.822中提及的氨基酸，并通过引用结合到本文中。此外，应注意，氨基酸残基序列开始或结束时的短线表示与一个或多个氨基酸残基的另一个序列、与氨基端基团例如NH2或羧基端基团例如COOH的肽键。除非另有说明，否则任何保护基、氨基酸和其它化合物的缩略语按照其普通用法、公认的缩略语或IUPAC-IUB生物化学命名委员会(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)(参见，(1972)Biochem.11:1726)。各天然存在的L-氨基酸通过标准三字母代码(或单字母代码)或带有前缀“L-”的标准三字母代码(或单字母代码)识别；前缀“D-”表示氨基酸的立体异构形式为D。

[0455] “免疫缀合物”是指与一个或多个异源分子缀合的抗体，包括但不限于细胞毒性剂。免疫缀合物可包括非抗体序列。

[0456] 通用技术

[0457] 本公开内容依赖于重组遗传学领域的常规技术。揭示用于本公开内容的通用方法的基础教科书包括Sambrook和Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual第3版.(2001);Kriegler,Gene Transfer and Expression:A Laboratory Manual(1990);以及Ausubel等,Current Protocols in Molecular Biology(1994)。

[0458] 对于核酸,以千碱基(Kb)或碱基对(bp)给出大小。这些是从琼脂糖或聚丙烯酰胺凝胶、从测序的核酸或从已公开的DNA序列推导的估值。对于蛋白质,以千道尔顿(kD)或氨基酸残基数给出大小。蛋白质大小从凝胶电泳、从测序的蛋白质、从推导的氨基酸序列或从公开的蛋白质序列估算。

[0459] 可按照最先描述于Beaucage和Caruthers,Tetrahedron Letters, 22:1859-1862(1981)的固相亚磷酸酰胺三酯方法,按Van Devanter等, Nucleic Acids Res.,12:6159-6168(1984)所述,采用自动合成仪,化学合成非市购可获得的寡核苷酸。寡核苷酸的纯化通过天然聚丙烯酰胺凝胶或通过 Pearson和Reanier,J.Chrom.,255:137-149(1983)所述阴离子交换层析法。采用例如Wallace等,Gene,16:21-26(1981)用于双链模板测序的链终止方法,在克隆后,验证克隆基因和合成寡核苷酸的序列。

[0460] 可在转化入用于复制和/或表达的原核或真核细胞之前,将本公开内容的编码重组多肽的核酸克隆至中间载体中。中间载体可以是原核生物载体,例如质粒或穿梭载体。

[0461] 具有超长CDR3序列的人源化抗体

[0462] 迄今为止,牛(cattle)是其中已鉴定出超长CDR3序列的唯一物种。然而,其它物种,例如其它反刍动物,也可具有含超长CDR3序列的抗体。

[0463] 包含在牛中鉴定的超长CDR3序列的示例性抗体可变区序列包括命名为以下的那些:BLV1H12(参见SEQ ID NO:22)、BLV5B8(参见SEQ ID NO:23)、BLV5D3(参见SEQ ID NO:24)和BLV8C11(参见SEQ ID NO:25) (参见例如Saini,等(1999)Eur.J.Immunol.29:2420-2426;以及Saini和 Kaushik(2002)Scand.J.Immunol.55:140-148);BF4E9(参见SEQ ID NO: 26)和BF1H1(参见SEQ ID NO:27)(参见例如Saini和Kaushik(2002)Scand.J.Immunol.55:140-148);以及F18(参见SEQ ID NO:28)(参见例如Berens,等(1997)Int.Immunol.9:189-199)。

[0464] 在一个实施方案中,鉴定了牛抗体,并使之人源化。存在鉴定抗体的多种技术。

[0465] 可针对具有所需一种或多种活性的抗体,通过筛选组合文库,分离本公开内容的抗体。例如,本领域已知用于产生噬菌体展示文库和针对具有所需结合特征的抗体筛选所述文库的多种方法。有关所述方法的综述参见例如Methods in Molecular Biology 178:1-37(O′Brien等编辑,Human Press, Totowa,N.J.,2001),并进一步描述于例如McCafferty等,Nature 348:552-554;Clackson等,Nature 352:624-628(1991);Marks等,J.Mol.Biol. 222:581-597(1992);Marks和Bradbury,载于Methods in Molecular Biology 248:161-175(Lo编辑,Human Press,Totowa,N.J.,2003);Sidhu等,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093 (2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);以及Lee等,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)。

[0466] 在某些噬菌体展示方法中,通过聚合酶链式反应(PCR)分别克隆VH和 VL基因的全部成分,并且在噬菌体文库中重新结合,然后按Winter等,Ann. Rev.Immunol.,12:433-455

(1994)所述,针对抗原结合噬菌体进行筛选。噬菌体通常展示抗体片段,或作为单链Fv(scFv)片段或作为Fab片段。来自免疫来源的文库提供抗免疫原的高亲和力抗体而不需要构建杂交瘤。牛抗体的噬菌体展示文库可以是牛抗体基因序列的来源,包括超长CDR3序列。

[0467] 通常,非人抗体被人源化以降低人的免疫原性,同时保持亲代非人抗体的特异性和亲和力。一般而言,人源化抗体包含其中CDR(或其部分)来源于非人抗体、FR(或其部分)来源于人抗体序列的一个或多个可变结构域。人源化抗体任选还可包含人恒定区的至少一部分。在一些实施方案中,人源化抗体的一些FR残基被来自非人抗体(例如CDR残基来源于其中的抗体) 的相应残基取代例如以恢复或改进抗体特异性或亲和力。

[0468] 有关人源化抗体及其制备方法的综述参见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008),并且进一步描述于例如Riechmann等, Nature 332:323-329(1988);Queen等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利号5,821,337、7,527,791、6,982,321和 7,087,409;Kashmiri等,Methods 36:25-34(2005)(描述SDR(a-CDR)移植); Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述"表面重建(resurfacing)"); Dall'Acqua等,Methods 36:43-60(2005)(描述"FR改组");和Osbourn等, Methods 36:61-68(2005);Klimka等,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述 FR改组的"引导选择"方法);以及Studnicka等,美国专利号5,766,886。

[0469] 可用于人源化的人可变区构架序列包括但不限于:采用"最佳拟合"方法选择的构架序列(参见例如Sims等,J.Immunol.151:2296(1993));来源于轻链或重链可变区特殊亚群的人抗体共有序列的构架测序(参见例如Carter等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);和Presta等,J.Immunol., 151:2623(1993));人成熟(体细胞突变的)构架序列或人种系构架序列(参见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));和来源于筛选FR文库的构架测序(参见例如Baca等,Biol.Chem.272:10678-10684(1997) 和Rosok等,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0470] 具有超长CDR3序列的人源化抗体还可包括工程改造的非抗体序列(例如细胞因子或生长因子)进入CDR3区,使得所得人源化抗体在例如抑制肿瘤转移是有效的。非抗体序列可包括白介素序列、激素序列、细胞因子序列、毒素序列、淋巴因子序列、生长因子序列、趋化因子序列或其组合。非抗体序列可以是人的、非人的或合成的。在一些实施方案中,细胞因子或生长因子可显示对至少一个细胞群具有抗增殖作用。这类细胞因子、淋巴因子、生长因子或其它造血因子包括M-CSF、GM-CSF、TNF、IL-1、IL-2、 IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、 IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IFN、TNFo1、TNF1、TNF2、G-CSF、 Meg-CSF、GM-CSF、血小板生成素、干细胞因子和红细胞生成素。用于本公开内容的人源化抗体和/或药物组合物的其它生长因子包括:血管生成素、骨形态发生蛋白-1、骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-3、骨形态发生蛋白-4、骨形态发生蛋白-5、骨形态发生蛋白-6、骨形态发生蛋白-7、骨形态发生蛋白-8、骨形态发生蛋白-9、骨形态发生蛋白-10、骨形态发生蛋白-11、骨形态发生蛋白-12、骨形态发生蛋白-13、骨形态发生蛋白-14、骨形态发生蛋白-15、骨形态发生蛋白受体IA、骨形态发生蛋白受体IB、脑衍生神经营养因子、睫状神经营养因子、睫状神经营养因子受体、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子1、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞、趋化因子2、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子2、内皮细胞生长因子、内皮素1、表皮生长因子、上皮衍生嗜中性粒细胞引诱物、成纤维细胞生长

因子4、成纤维细胞生长因子5、成纤维细胞生长因子6、成纤维细胞生长因子7、成纤维细胞生长因子8、成纤维细胞生长因子8b、成纤维细胞生长因子8c、成纤维细胞生长因子9、成纤维细胞生长因子10、酸性成纤维细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、神经胶质细胞系衍生神经营养因子受体-1(glial cell line-derived neutrophic factor receptor-1)、神经胶质细胞系衍生神经营养因子受体-2、生长相关蛋白、生长相关蛋白-1、生长相关蛋白-2、生长相关蛋白-3、肝素结合表皮生长因子、肝细胞生长因子、肝细胞生长因子受体、胰岛素样生长因子I、胰岛素样生长因子受体、胰岛素样生长因子II、胰岛素样生长因子结合蛋白、角质形成细胞生长因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受体-1、神经生长因子、神经生长因子受体、神经营养蛋白-3、神经营养蛋白-4、胎盘生长因子、胎盘生长因子2、血小板衍生内皮细胞生长因子、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子A链、血小板衍生生长因子AA、血小板衍生生长因子AB、血小板衍生生长因子B链、血小板衍生生长因子BB、血小板衍生生长因子受体-1、血小板衍生生长因子受体 -2、前B细胞生长刺激因子、干细胞因子、干细胞因子受体、转化生长因子-1、转化生长因子-2、转化生长因子-1、转化生长因子-1.2、转化生长因子-2、转化生长因子-3、转化生长因子-S、潜伏转化生长因子-1、转化生长因子-1结合蛋白I、转化生长因子-1结合蛋白II、转化生长因子-1结合蛋白 III、肿瘤坏死因子受体I型、肿瘤坏死因子受体II型、纤溶酶原活化受体、血管内皮生长因子和嵌合蛋白及其生物或免疫活性片段。示例性激素序列包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、褪黑激素(MT)、甲状腺素(T4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、肾上腺素(EPI)、去甲肾上腺素(NRE)、多巴胺(DA)、 Antimullerian激素、促肾上腺皮质素(ACTH)、血管紧张素(AGT)、抗利尿激素(ADH)、降钙素(CT)、缩胆囊素(CCK)、促肾上腺皮质素释放素(CRH)、红细胞生成素(EPO)、促卵泡激素(FSH)、促胃液素(GRP)、生长素释放肽、胰高血糖素(GCG)、促性腺激素释放激素(GnRH)、生长激素释放激素 (GNRH)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)、生长激素(GH)、胰岛素(INS)、胰岛素样生长因子(或生长调节素)(IGF)、瘦蛋白(LEP)、促黄体激素(LH)、促黑激素(MSH)、催乳素(OXT)、甲状旁腺素(PTH)、催乳素(PRL)、促胰液素 (SCT)、促生长素抑制素(SRIF)、血小板生成素(TPO)、促甲状腺激素(TSH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、皮质醇、醛固酮、睾酮、脱氢表雄酮(DHEA)、雌二醇(Oestrogen)、孕酮、骨化三醇(1,25-二羟维生素D3)、骨化二醇(25- 羟基维生素D3)、催乳素释放激素(PRH)、促脂解素(LRH)、脑钠肽(BNP)、神经肽Y(NPY)、组胺、内皮缩血管肽、肾素或脑啡肽。示例性毒素序列包括ADWX-1序列、HsTx1序列、OSK1序列、Pi2序列、Hongotoxin(HgTX) 序列、玛格毒素序列、蝎毒素-2序列、Pi3序列、卡利蝎毒素序列、Anuroctoxin 序列、卡律蝎毒素序列、Tityustoxin-K-α序列、莫鲁蝎毒素序列、Ceratotoxin 1(CcoTx1)序列、CcoTx2序列、CcoTx3序列、Phrixotoxin 3(PaurTx3)序列、 Hanatoxin 1序列、Phrixotoxin 1序列、Huwentoxin-IV序列、α-食鱼螺毒素 ImI序列、α-食鱼螺毒素EpI序列、α-食鱼螺毒素PnIA序列、α-食鱼螺毒素 PnIB序列、α-食鱼螺毒素MII序列、α-食鱼螺毒素AuIA序列、α-食鱼螺毒素AuIB序列、α-食鱼螺毒素AuIC序列、食鱼螺毒素κ-PVIIA序列、卡律蝎毒素序列、神经毒素B-IV序列、响尾蛇胺序列、ω-GVIA(食鱼螺毒素) 序列、κ-hefutoxin 1序列、Css4序列、Bj-xtrIT序列、BcIV序列、Hm-1序列、Hm-2序列、GsAF-I(β-theraphotoxin-Gr1b)序列、原毒素I(ProTx-I序列、β-theraphotoxin-Tp1a)序列、原毒素II(ProTx II)序列、Huwentoxin I序列、μ-食鱼螺毒素PIIIA序列、Jingzhaotoxin-III(β-TRTX-Cj1α)序列、GsAF-II (κ-theraphotoxin-Gr2c)序列、ShK

(Stichodactyla毒素)序列、HsTx1序列、Guangxitoxin 1E(GxTx-1E)序列、莫鲁蝎毒素序列、卡律蝎毒素(ChTX)序列、伊比利亚蝎毒素(IbTx)序列、Leiurotoxin 1(scyllatoxin)序列、Tamapin序列、卡利蝎毒素-1(KTX)序列、Purotoxin 1(PT-1)序列或GpTx-1序列、MOKA毒素序列、OSK1(P12,K16,D20)序列、OSK1(K16,D20)序列、HmK序列、 ShK(K16,Y26,K29)序列、ShK(K16)序列、ShK-A(K16)序列、ShK(K16,E30) 序列、ShK(Q21)序列、ShK(L21)序列、ShK(F21)序列、ShK(I21)序列或 ShK(A21)序列。示例性毒素序列包括SEQ ID NO:475-481、599-655、666-698、727-733、808-810和831-835(参见例如图17)。示例性非抗体序列包括白介素8(IL-8、SEQ ID NO:475)、白介素21(IL-21、SEQ ID NO: 480)、CXCL12/SDF-1α(SEQ ID NO:479)、促生长素抑制素(SEQ ID NO: 477)、ProTx-II(SEQ ID NO:481)、氯毒素(SEQ ID NO:478)和齐考诺肽(SEQ ID NO:476)。

[0471] 非人抗体可被人源化以降低对人的免疫原性,同时保留亲代非人抗体的特异性和亲和力。一般而言,人源化抗体包含其中HVR,例如CDR(或其部分)来源于非人抗体,FR(或其部分)来源于人抗体序列的一个或多个可变结构域。人源化抗体任选还可包含人恒定区的至少一部分。在一些实施方案中,人源化抗体的一些FR残基被来自非人抗体(例如HVR残基来源于其中的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或改进抗体特异性或亲和力。

[0472] 包含本文公开的超长CDR3的人源化抗体优选为单克隆。本公开内容的范围还包括包含本文所述超长CDR3的人源化抗体的Fab、Fab′、Fab′-SH 和$F(ab')^2$片段。这些抗体片段可通过传统方法(例如酶消化)产生,或可通过重组技术产生。所述抗体片段可以是嵌合或人源化。这些片段可用于下文所述诊断和治疗目的。

[0473] 单克隆抗体获自基本同源的抗体群,例如,包含各个抗体的群体是相同的,不同的是可能少量存在的可能的天然存在的突变。因此,修饰语“单克隆”表示抗体的特征为不是独立(discrete)抗体的混合物。

[0474] 包含本文公开的超长CDR3的人源化抗体可采用Kohler等,Nature, 256:495(1975)最先描述的基于杂交瘤细胞的方法制备或可通过重组DNA 方法制备。

[0475] 杂交瘤细胞可通过使产生所需抗体的B细胞与永生化细胞系(通常为骨髓瘤细胞系)融合产生,使得所得融合细胞可为分泌特定抗体的永生化细胞系。根据相同原理,骨髓瘤细胞可先用编码种系抗体V区的核酸转染,并可针对种系V区的表达筛选。随后可使具有蛋白水解的轻链表达的最高水平的那些骨髓瘤细胞与产生与具有所需目标蛋白质特异性的抗体的B细胞融合。融合细胞可产生两种类型的抗体:一种是含有与重组种系V区(重链和轻链任一个)有效连接的内源抗体链(重链和轻链任一个)的异源抗体,另一种是亲代B细胞可分泌的相同抗体(例如内源重链和轻链两者)。有效连接的异源重链和轻链可通过常规方法(例如层析法)分离,可通过目标蛋白质结合测定法、鉴定种系多肽的独特标签的测定法或本公开内容的其它部分所述内肽酶活性测定法来证实性质。在某些情况下,其中异源抗体的量是两种抗体类型中的主要类型,可能不需要所述分离。

[0476] 杂交瘤细胞可接种并生长在合适的培养基中,所述培养基优选含有抑制未融合的亲代骨髓瘤细胞的生长或存活的一种或多种物质。例如,如果亲代骨髓瘤细胞缺乏酶次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT或 HPRT),则杂交瘤的培养基通常可包括次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷(HAT培养基),所述物质防止HGPRT缺陷型细胞的生长。

[0477] 优选的骨髓瘤细胞是有效融合的、支持由选定的产抗体细胞稳定、高水平地产生

抗体并且对培养基(例如HAT培养基)敏感的细胞。在这些中,骨髓瘤细胞系可以是鼠骨髓瘤系,例如来源于可获自Salk Institute Cell Distribution Center,San Diego,Calif.USA的MOPC-21和MPC-11小鼠肿瘤的鼠骨髓瘤系和可获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection),Rockville,Md.USA的SP-2或X63-Ag8-653细胞。还描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤瘤细胞系(Kozbor,J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51-63页(Marcel Dekker,Inc.,New York, 1987))。

[0478] 针对包含超长CDR3的人源化抗体的产生测定杂交瘤细胞在其中生长的培养基。例如,可通过免疫沉淀法或通过体外结合测定法,例如酶联免疫吸收测定法(ELISA)测定由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性。

[0479] 例如,可通过Munson等,Anal.Biochem.,107:220(1980)的Scatchard分析测定单克隆抗体的结合亲和力。

[0480] 在鉴定产生所需特异性、亲和力和/或活性的抗体的杂交瘤细胞后,克隆可通过有限稀释程序进行亚克隆,并通过标准方法生长(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice,第59-103页(Academic Press, 1986))。用于此目的的合适培养基包括例如D-MEM或RPMI-1640培养基。此外,可使杂交瘤细胞作为动物的腹水肿瘤在体内生长。

[0481] 通过常规免疫球蛋白纯化程序例如蛋白A-琼脂糖凝胶、羟磷灰石层析法、凝胶电泳、透析或亲和层析法,从培养基、腹水液或血清中适当分离通过亚克隆分泌的单克隆抗体。

[0482] 包含本文公开的超长CDR3的人源化抗体可采用组合文库制备以筛选具有所需的一种或多种活性的合成抗体克隆。例如,通过筛选含有展示与噬菌体外被蛋白融合的抗体可变区的各种片段(例如scFv或Fab)的噬菌体的噬菌体文库,选择合成的抗体克隆。所述噬菌体文库可通过例如针对所需抗原的亲和层析法淘选。表达能够与所需抗原结合的抗体片段的克隆可吸附到抗原上,并因此从文库的非结合克隆中分离出来。结合克隆然后从抗原中洗脱,并且可通过额外的抗原吸附/洗脱循环进一步富集。可通过设计合适的抗原筛选程序以筛选目标噬菌体克隆,接着通过使用来自目标噬菌体克隆的VH和VL(例如来自scFv或Fab的VH和VL)序列和Kabat等, Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,NIH Publication 91-3242,Bethesda Md.(1991),第1-3卷描述的合适的恒定区(Fc)序列构建包含超长CDR3克隆的全长抗体,来获得包含本文公开的超长CDR3的任何人源化抗体。

[0483] 由每个来自轻链(VL)和重链(VH)、两者存在3个超变环或互补决定区 (CDR)的两个可变(V)区形成抗体的抗原结合结构域。按Winter等,Ann.Rev. Immunol.,12:433-455(1994)中所述,使可变结构域或作为单链Fv(scFv,亦称为单链抗体(SCA))片段(其中VH和VL通过短的柔性肽共价连接)或作为Fab片段(其中它们各自与恒定结构域融合,并且非共价地相互作用),在噬菌体上功能性地展示。编码噬菌体克隆的scFv或SCA和编码噬菌体克隆的Fab可分别称为或统称为“Fv噬菌体克隆”或“Fv克隆”。

[0484] 可通过聚合酶链式反应(PCR)分别克隆VH和VL基因的全部成分,并随机在噬菌体文库中重新结合,其然后可按Winter等,Ann.Rev.Immunol., 12:433-455(1994)所述搜索

抗原结合克隆。来自免疫来源的文库提供高抗免疫原的亲和力抗体而无需构建杂交瘤。或者,可按Griffiths等,EMBO J.12: 725-734(1993)所述,在没有任何免疫的情况下,克隆幼稚的全部成分以提供抗大量非自身抗原以及自身抗原的人抗体的单一来源。最后,还可按照 Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所述,通过克隆来自干细胞的非重排的V基因区段,并使用含有编码高度可变的CDR3区的随机序列的PCR引物,并体外完成重排,经合成制备幼稚文库。

[0485] 使用丝状噬菌体通过与较少的外被蛋白pIII融合,展示抗体片段。蛋白质pIII可包括pIII的截短形式。抗体片段可作为单链Fv片段展示,其中 VH和VL结构域通过柔性多肽间隔区在同一多肽链上连接(例如通过Marks 等,J.Mol.Biol.,222:581-597(1991)所述)或可作为Fab片段展示,其中一个链与pIII融合(例如截短的pIII),另一条分泌到细菌宿主细胞周质,其中通过展示野生型外被蛋白的一些而在噬菌体表面展示的Fab-外被蛋白结构进行装配(例如Hoogenboom等,Nucl.Acids Res.,19:4133-4137(1991)所述)。

[0486] 将编码抗体可变基因区段(包括VH和VL区段)的核酸从目标细胞中回收,并且可通过重组DNA技术(例如Kunkel诱变)扩增或制备拷贝。例如,在重排的VH和VL基因文库的情况下,可按照Orlandi等,Proc.Natl.Acad. Sci.(USA),86:3833-3837(1989)所述,通过从淋巴细胞分离基因组DNA或 mRNA,接着通过用匹配重排VH和VL基因5′和3′端的引物的聚合酶链式反应(PCR),获得所需DNA,因此制备各种V基因库用于表达。可按Orlandi 等(1989)和Ward等,Nature,341:544-546(1989)所述,用编码成熟V结构域的外显子5′端处的反向引物和基于J-区段内的正向引物,从cDNA和基因组DNA扩增V基因。对于从cDNA中扩增,还可按Jones等,Biotechnol.,9: 88-89(1991)所述,以前导外显子中的反向引物为基础,并且按Sastry等,Proc. Natl.Acad.Sci.(USA),86:5728-5732(1989)中所述,以恒定区内正向引物为基础。为了提高互补性或使互补性最大化,可按Orlandi等(1989)或Sastry 等(1989)所述将简并性掺入引物中。例如,可按Marks等,J.Mol.Biol.,222: 581-597(1991)的方法所述,或者按照Orum等,Nucleic Acids Res.,21: 4491-4498(1993)的方法所述,通过使用靶向各V基因家族的PCR引物,提高文库多样性或使之最优化,以扩增存在于免疫细胞核酸样品中的可获得的VH和VL重排。对于将扩增的DNA克隆至表达载体中,可按Orlandi 等(1989)所述或按照Clackson等,Nature,352:624-628(1991)所述用加标签的引物进一步PCR扩增,将稀有限制酶切引入PCR引物内作为一端的标签。

[0487] 合成重排的V基因的全部成分可体外来源于V基因区段。已克隆了大部分的人VH基因区段,并测序(例如Tomlinson等,J.Mol.Biol.,227: 776-798(1992)中的报告)和作图(例如Matsuda等,Nature Genet.,3:88-94 (1993)的报告);可按Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992) 中所述,使用这些克隆的区段(包括H1和H2环的所有主要构象),用编码不同序列和长度的H3环的PCR引物产生VH基因库。还可按Barbas等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4457-4461(1992)中所述制备VH库,其全部序列多样性集中在单一长度的长H3环上。已克隆了人Vκ和Vλ区段并测序 (Williams和Winter,Eur.J.Immunol.,23:1456-1461(1993)中的报告),并可用于制备合成轻链库。基于多种VH和VL折叠和L3和H3长度的合成V 基因库可编码相当多的结构多样性的抗体。在扩增编码DNA的V基因后,可按照Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)的方法,体外重排种系V基因区段。

[0488] 可以几种方式使VH和VL基因库结合在一起,来构建抗体片段的全部成分。可在不同的载体中创建各成分,例如按Hogrefe等,Gene,128:119-126 (1993)所述在体外使载体再结合或例如按Waterhouse等,Nucl.Acids Res., 21:2265-2266(1993)所述loxP系统通过组合感染在体内再结合。体内重组方法利用Fab片段的两链性质以克服由大肠杆菌转化效率所强加的对文库大小的限制。将幼稚VH库和VL库分别克隆,一个至噬菌粒中,另一个至噬菌体载体中。然后通过含有噬菌粒的细菌的噬菌体感染将两个文库组合,使得各细胞含有不同的组合,文库大小只受存在的细胞数目(约10^{12}克隆) 限制。两种载体含有体内重组信号,使得VH和VL基因在单一复制子中重组,并在噬菌体病毒粒子共同包装。这些大文库可提供大量不同的具有良好亲和力(K_d^{-1}为约10^{-8}M)的抗体。

[0489] 或者,例如按Barbas等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,88:7978-7982 (1991)所述,将全部成分相继克隆至相同载体中,或例如按Clackson等, Nature,352:624-628(1991)所述,通过PCR装配,然后克隆。也可采用PCR 装配将VH和VL DNA与编码柔性肽间隔区的DNA连接形成单链Fv(scFv) 全部成分。在又一种技术中,可采用“细胞内PCR装配(in cell PCR assembly)”以通过PCR使VH和VL基因在淋巴细胞内组合,然后按Embleton等,Nucl. Acids Res.,20:3831-3837(1992)所述克隆所连接基因全部成分。

[0490] 由幼稚文库(天然或合成任一种)产生的抗体可具有中等亲和力(K_d^{-1}为约10^6-10^7M^{-1}),但还可按Winter等(1994)(同上)所述,通过构建,并从二级文库中重选,体外模拟亲和力成熟。例如,可通过使用Hawkins等,J.Mol. Biol.,226:889-896(1992)的方法或Gram等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:3576-3580(1992)的方法中的易错聚合酶(Leung等,Technique,1:11-15 (1989)中报告),体外随机引入突变。此外,例如在选出的各Fv克隆中,可使用用携带跨越目标CDR的随机序列的引物的PCR,通过使一个或多个 CDR随机突变,进行亲和力成熟,并筛选较高的亲和力克隆。WO 9607754 描述了在免疫球蛋白轻链的互补决定区引入诱变以创建轻链基因文库的方法。另一种有效方法是按Marks等,Biotechnol.,10:779-783(1992)所述,由噬菌体展示选择的VH或VL结构域与获自未免疫供体的天然存在的V结构域变体的全部成分重组,并在几轮链改组中筛选较高的亲和力。该技术允许产生亲和力范围为10^{-9}M的抗体和抗体片段。

[0491] 在适于噬菌体颗粒的至少一部分与吸附剂结合的情况下,使噬菌体文库样品与固定化蛋白质接触。通常选择包括pH、离子强度、温度等条件以模拟生理条件。与固相结合的噬菌体经洗涤,然后例如按Barbas等,Proc. Natl.Acad.Sci.USA,88:7978-7982(1991)所述通过酸或按Marks等,J.Mol. Biol.,222:581-597(1991))所述通过碱或通过抗原竞争(例如类似于Clackson 等,Nature,352:624-628(1991)的抗原竞争方法的相同程序)洗脱。可在单轮选择中富集噬菌体20-1,000倍。此外,富集的噬菌体可在细菌培养物中生长,并经更多轮的选择处理。

[0492] 选择效率取决于许多因素,包括洗涤期间的解离动力学和单一噬菌体中的多个抗体片段是否可同时与抗原结合。可通过采用短暂洗涤、多价噬菌体展示和抗原在固相中的高包被密度,保留具有快解离动力学(和弱结合亲和力)的抗体。高密度不仅通过多价相互作用稳定噬菌体,还有利于已解离的噬菌体再结合。可按Bass等,Proteins,8:309-314(1990)和WO 92/09690 所述通过长时间洗涤和单价噬菌体展示和按Marks等,Biotechnol.,10: 779-783(1992)所述抗原的低包被密度,促进具有慢解离动力学(和良好

结合亲和力)的抗体的选择。

[0493] 采用常规程序(例如通过使用经设计由杂交瘤或噬菌体DNA模板特异性扩增目标重链和轻链编码区的寡核苷酸引物),容易分离本文公开的编码杂交瘤来源的单克隆抗体或噬菌体展示Fv克隆的DNA并测序。一旦分离,可将DNA置于表达载体中,然后将其转染至不另产生免疫球蛋白蛋白质的宿主细胞例如大肠杆菌细胞、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或骨髓瘤细胞中,在重组宿主细胞中获得所需单克隆抗体的合成。Better等,美国专利号6,204,023描述了抗体编码DNA在细菌中的重组表达(另参见例如Skerra等,Curr.Opinion in Immunol.,5:256(1993)和Pluckthun,Immunol. Revs,130:151(1992))。

[0494] 编码本文公开的Fv克隆的DNA可与编码重链和/或轻链恒定区的已知 DNA序列(例如合适的DNA序列可获自Kabat等(同上))组合以形成编码全长或部分重链和/或轻链的克隆。应认识到,可使用任何同种型的恒定区用于此目的,包括IgG、IgM、IgA、IgD和IgE恒定区,并且所述恒定区可获自任何人或动物物种。Fv克隆来源于一种动物(例如人)物种的可变结构域 DNA然后与另一动物物种的恒定区DNA融合形成“杂交”编码序列,本文所用“嵌合”和“杂交”抗体的定义包括全长重链和/或轻链。在一个优选的Fv 克隆实施方案中,来源于人可变DNA的Fv克隆与人恒定区DNA融合形成全人、全长或部分重链和/或轻链的编码序列。

[0495] 例如,也可通过用人重链和轻链恒定结构域的编码序列替换来源于杂交瘤克隆的同源鼠序列(例如Morrison等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81: 6851-6855(1984)中的方法),修饰编码来源于本文公开的杂交瘤的包含超长 CDR3的人源化抗体的DNA。可通过共价连接免疫球蛋白编码序列与非免疫球蛋白多肽编码序列的全部或部分,进一步修饰编码杂交瘤或Fv克隆来源的抗体或片段的DNA。以这种方式,制备具有本文公开的Fv克隆或杂交瘤克隆来源的抗体的结合特异性的“嵌合”或“杂交”抗体。

[0496] 抗体基因和蛋白质

[0497] 本公开内容提供抗体基因和蛋白质,包括例如人源化抗体基因或包含超长CDR3序列和/或CDR3支架的蛋白质。本公开内容还提供可用于制备超长CDR3序列的VH、DH和JH序列。所述序列可包含本文所述基序(例如半胱氨酸基序),包括本文公开的许多实施方案中描述的基序。在一些实施方案中,本文公开的抗体可选择性或特异性结合目标蛋白质的表位。在一些实施方案中,抗体可以是拮抗剂(例如阻断)抗体或激动剂抗体。

[0498] 重链和轻链的可变区由被非编码区或内含子分隔的多个种系基因区段编码,并常常可存在于不同的染色体上。例如,人免疫球蛋白重链区的基因含有约65个可变(VH)基因、27个多样性(DH)基因和6个连接(JH)基因。人kappa(κ)和lambda(λ)轻链也各自由相似数目的VL和JL基因区段编码,但不包括任何D基因区段。WO 2010/054007中给出了示例性VH、DH、JH 和VL(Vκ或Vλ)和JL(Jκ或Jλ)种系基因区段。

[0499] 在B细胞分化期间,种系DNA重排,重链基因座的一个DH和一个 JH基因区段籍此重组,接着通过连接一个VH基因区段形成编码VH链的重排VDJ基因。通过等位基因排除过程,重排只发生在单一重链等位基因中。等位基因排除受VDJ区段的符合读框或“生产性”重组调节,这只发生在1/3的可变重链的VDJ重组中。当所述生产性重组事件先发生在细胞中时,这导致在前B细胞表面得到表达的μ重链产生,并传导信号以关闭其它重链重组,因此防止等位基因的重链基因座表达。表面表达的μ重链还起激活kappa(κ)基因座用于重排的作用。

如果κ重组在两个基因座上是非生产性的,则只激活lambda(λ)基因座用于重排。轻链重排事件类似于重链,不同的是仅VL和JL区段重组。在各自的初级转录前,加入相应的恒定链基因。随后的转录和RNA剪接产生翻译成完整的轻链或重链的mRNA。

[0500] 由于各个种系V、D和J区段的重组事件所致,抗体的可变区赋予抗原结合和特异性,所得的编码可变区结构域的重组核酸序列籍此在抗体间不同,并赋予特定抗体抗原特异性。然而,变化限于存在于重链(H)和轻链(L) 可变区的N端结构域的3个互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3)。CDR间散布有更保守的区域,称为"构架区"(FR)。构架区和CDR的范围被明确界定(参见例如Kabat,E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242和Chothia,C.等(1987)J.Mol.Biol.196:901-917)。各 VH和VL通常由从氨基端到羧基端按以下顺序排列的3个CDR和4个FR 组成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。VL和VH结构域间的序列变化性一般限于CDR,其是形成抗原结合部位的区域。例如,对于重链,VH基因一般编码N端3个构架区、前两个完全CDR和第3个CDR 的前一部分,DH基因编码第3个CDR的中央部分,JH基因编码第3个 CDR的最后部分和第4个构架区。对于轻链,VL基因编码第1个CDR和第2个CDR。第3个CDR(CDRL3)通过连接VL和JL基因区段形成。因此,CDR1和CDR2由种系V基因区段序列专门编码。VH和VL链CDR3 形成Ag结合部位的中心,其CDR1和CDR2形成外边界;FR通过朝向H 和L CDR来支持支架。平均起来,抗原结合部位通常需要至少4个CDR 使之与抗原表位结合,其重链和轻链两者的CDR3是最可变的,并引起对抗原结合的最大特异性(参见例如Janis Kuby,Immunology,第3版,New York,W.H.Freeman and Company,1998,第115-118页)。包括D基因区段的全部的CDRH3,是Ab结合部位的最不同的组分,通常在界定对Ab的特异性中起关键作用。除序列变化以外,重链和轻链间CDR的长度也有变化。

[0501] 另一方面,恒定区由抗体中较保守的序列编码。这些结构域赋予抗体功能性质,例如,与免疫系统和细胞血清蛋白质相互作用的能力以引起感染原清除。抗体的不同类别,例如IgM、IgD、IgG、IgE和IgA,具有不同的恒定区,允许它们起不同效应子功能的作用。

[0502] V、D和J的这些天然重组事件,可提供几乎$2x10^7$种具有高亲和力和特异性的不同抗体。通过在连接区段中引入核苷酸插入和缺失,并且还通过V区的体细胞超突变,引入其它多样性。结果是在个体中存在有约10^{10}种具有不同抗原特异性的抗体。

[0503] 抗体包括牛抗体BLVH12(例如SEQ ID NO:482所示重链可变区和 SEQ ID NO:483所示轻链可变区);和牛抗体BLV5B8(例如SEQ ID NO: 484所示重链可变区和SEQ ID NO: 485所示轻链可变区)。

[0504] 抗体片段

[0505] 本公开内容包括抗体片段。在某些情况下,使用抗体片段而不是完整抗体有优势。较小的片段大小允许快速清除,并可导致对实体瘤的接近改进。抗体片段包括但不限于Fab、Fab‘、Fab‘-SH、F(ab′)2、Fv和scFv片段和本文所述其它片段。有关某些抗体片段的综述参见Hudson等,Nat.Med. 9:129-134(2003)。有关scFv片段的综述参见例如Pluckthun,载于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编辑,(Springer-Verlag,New York),第269-315页(1994);另参见WO 93/16185;和美国专利号5,571,894和5,587,458。有关包含补救受体结合表位残基且体内半寿期延长的Fab和F(ab′)2

片段的论述参见美国专利号5,869,046。

[0506] 双抗体具有可以是二价的或双特异性的两个抗原结合部位的抗体片段。参见例如EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等,Nat.Med.9:129-134 (2003);和Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。三抗体和四抗体另描述于Hudson等,Nat.Med.9:129134(2003)。

[0507] 单一结构域抗体是包含抗体的重链可变结构域的全部或部分或轻链可变结构域的全部或部分的抗体片段。在某些实施方案中,单一结构域抗体是人单一结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,Mass.;参见例如美国专利号 6,248,516)。抗体片段可通过不同技术制备,包括但不限于本文所述的完整抗体的蛋白水解性消化以及通过重组宿主细胞(例如大肠杆菌或噬菌体)产生。

[0508] 已开发出用于产生抗体片段的各种技术。传统上,通过完整抗体的蛋白水解性消化得到这些片段(参见例如Morimoto等,Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117(1992);和Brennan等,Science,229:81 (1985))。然而,这些片段目前可通过重组宿主细胞直接产生。Fab、Fv和 ScFv抗体片段可在大肠杆菌中表达并从中分泌,因此允许容易地产生大量的这些片段(参见例如美国专利号6,204,023)。可如上所述从抗体噬菌体文库分离抗体片段。或者,Fab′-SH片段可从大肠杆菌中直接回收,并化学偶联形成$F(ab')_2$片段(参见例如Carter等,Bio/Technology 10:163-167(1992))。按照另一种方法,$F(ab')_2$片段可从重组宿主细胞培养物中直接分离。体内半寿期延长的Fab和$F(ab')_2$片段包含补救受体结合表位残基(参见例如美国专利号5,869,046)。用于产生抗体片段的其它技术对于技术从业人员而言将是显而易见的。在其它实施方案中,精选的抗体是单链Fv片段(scFv或单链抗体(SCA))。参见WO 93/16185;美国专利号5,571,894和5,587,458。Fv和sFv是具有缺乏恒定区的完整结合部位的唯一物类;因此,在体内使用期间它们适用于降低的非特异性结合。可在sFv的氨基端或羧基端构建sFv 融合蛋白以产生效应蛋白的融合物。参见Antibody Engineering,编辑 Borrebaeck,同上。抗体片段也可为例如美国专利号5,641,870所述的“线性抗体”。所述线性抗体片段可以是单特异性或双特异性的。

[0509] 人源化抗体

[0510] 本公开内容提供包含超长CDR3的人源化抗体。人源化抗体可包括人工程改造抗体(参见例如Studnicka等(1994)Protein Eng..7(6)805-814和美国专利号5,766,886)。用于人源化非人抗体的各种方法是本领域已知的。例如,人源化抗体可具有从是人或非人来源引入抗体中的一个或多个氨基酸残基。可按照Studnicka(参见例如Studnicka等(1994) Protein Eng..7(6) 805-814;和美国专利号5,766,886)的方法进行人源化,包括修饰抗体可变结构域的制备。或者,可按照Winter和同事(Jones等(1986)Nature 321:522-525;Riechmann等(1988)Nature 332:323-327;Verhoeyen等(1988) Science 239:1534-1536)的方法,通过用超变区序列取代人抗体的相应序列,来进行人源化。因此,所述“人源化”或“人工程改造”抗体是嵌合抗体,包括其中基本上小于完整人可变结构域被来自非人物种的相应序列取代或掺入至来自非人物种的相应序列中。例如,人源化抗体可以是人抗体,其中一些超变区残基和可能一些FR残基被来自啮齿动物抗体的类似位点的残基取代。或者,人源化或人工程改造抗体可以是非人(例如啮齿动物)抗体,其中一些残基被来自人抗体类似位点的残基取代(参见例如Studnicka等(1994) Protein Eng..7(6)805-814;和美国专利

号5,766,886)。

[0511] 待用于制备人源化抗体的轻链或重链两者的人可变结构域的选择对降低抗原性是重要的。例如,对于所谓的“最佳拟合”方法,以已知的人可变结构域序列的整个文库为标准,筛选啮齿动物抗体可变结构域的序列。然后接受最接近啮齿动物序列的人序列作为用于人源化抗体的人构架(Sims等 (1993)J.Immunol.151:2296;Chothia等(1987)J.Mol.Biol.196:901)。另一种方法使用来源于轻链或重链特定亚群的全部人抗体共有序列的特定构架。可使用相同构架用于若干不同的人源化抗体(Carter等(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285;Presta等(1993)J.Immunol.,151:2623)。

[0512] 更重要的是被人源化、保留对抗原的高亲和力和其它有利的生物学性质的抗体。为了实现这个目标,按照一种方法,使用亲代和人源化序列三维模型,通过亲代序列的分析过程和各种概念性人源化产物,来制备人源化抗体。三维免疫球蛋白模型是普遍可获得的,并为本领域技术人员所熟知。可获得说明和展示选定候选免疫球蛋白序列的可能的三维构象结构的计算机程序。这些展示的检查允许分析残基在候选免疫球蛋白序列运行中的可能作用,例如,分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力的残基。这样,可从接受序列和输入序列选择并重组FR残基,使得实现所需抗体特征,例如对靶抗原的亲和力增加。一般来说,超变区残基直接并最充分地参与影响抗原结合。

[0513] 在一些实施方案中,包含超长CDR3的人源化抗体可被去免疫化。使抗体或蛋白质去免疫化的方法是本领域众所周知的。治疗性蛋白质(例如抗体)的免疫原性被认为产生于可在CD4+辅助性T细胞中结合MHC II类分子并产生增殖性和细胞因子应答的T细胞表位的存在。这些CD4+辅助细胞然后与B细胞协作以产生针对治疗性蛋白质的抗体应答。除去T细胞表位被认为是在使重组蛋白质去免疫化中关键步骤。可通过鉴定结合MHC所需残基的经计算机模拟算法,预测T细胞表位。或者,可利用外周血单核细胞从人供体群中直接鉴定表位,并当与抗原呈递细胞一起温育时测量其针对治疗性蛋白质的反应。这类经计算机模拟和体外系统是本领域众所周知的 [Jones TD,Crompton LJ,Carr FJ,Baker MP.Methods Mol Biol. 2009;525:405-23,Deimmunization of monoclonal antibodies(单克隆抗体的去免疫化);及Baker M和Jones TD.The identification and removal of immunogenicity in therapeutic proteins(治疗性蛋白质的免疫原性鉴定和去除).Curr.Opin.Drug Discovery Dev.2007;(2007);10(2):219-227]。当鉴定出结合MHC II或以别的方式刺激CD4+细胞活化的肽时,可逐一使肽的残基突变,并针对T细胞活化测试,直到发现破坏MHC II结合和T细胞活化的突变。当存在于各个肽中时,这类突变可直接编码在重组治疗性蛋白质中。使完整蛋白质与抗原呈递细胞一起温育不会诱导显著的CD4+应答,表明了成功的去免疫化。

[0514] 双特异性抗体

[0515] 双特异性抗体是对至少两种不同的抗原具有结合特异性的单克隆、优选人或人源化抗体。例如,结合特异性之一可针对第一抗原,另一个可针对任何其它抗原。示例性双特异性抗体可与相同蛋白质的两个不同的表位结合。还可使用双特异性抗体以将细胞毒性剂定位至表达特定蛋白质的细胞。这些抗体具有对特定蛋白质有特异性的结合臂和结合细胞毒性剂(例如肥皂草蛋白、抗干扰素-α、长春花生物碱、蓖麻毒蛋白A链、甲氨蝶呤或放射性同位素半抗原)的臂。可制备双特异性抗体作为全长抗体或抗体片段 (例如$F(ab')_2$双特异

性抗体)。

[0516] 用于制备双特异性抗体的方法是本领域已知的。传统上,双特异性抗体的重组生产基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中2条重链具有不同的特异性(Milstein和Cuello,Nature,305:537(1983))。因为免疫球蛋白重链和轻链的随机分配,所以这些杂交瘤(四源杂交瘤(quadroma))产生 10种不同抗体分子的可能混合物,其中只有一种具有正确的双特异性结构。通常通过亲和层析步骤进行的正确分子的纯化颇繁杂,产物收率低。类似程序公开于WO 93/08829和Traunecker等,EMBO J.,10:3655(1991)。

[0517] 按照不同的方法,使具有所需结合特异性的抗体可变结构域(抗体-抗原结合部位)与免疫球蛋白恒定结构域序列融合。优选与包含铰链的至少一部分、CH2和CH3区的免疫球蛋白重链恒定结构域融合。优选具有含有存在于融合物的至少一种、用于轻链结合所需位点的第1重链恒定区(CH1)。将编码免疫球蛋白重链融合物和免疫球蛋白轻链(如有需要)的DNA插入单独的表达载体中,并共转染至合适的宿主生物体中。在当用于构建的不等比例的3种多肽链提供最佳收率时的实施方案中,这在调整3种多肽片段彼此的比例时提供灵活性。然而,当至少2条多肽链以等比率表达导致高收率时或当比率不具有特别意义时,可在一个表达载体中插入两个或所有三个多肽链的编码序列。

[0518] 在该方法的一个优选实施方案中,双特异性抗体由在一臂上具有第一结合特异性的杂交免疫球蛋白重链和另一臂中的杂交免疫球蛋白重链-轻链对(提供第二结合特异性)组成。该不对称结构可有利于将所需双特异性化合物从不需要的免疫球蛋白链组合中分离,因为仅一半双特异性分子中免疫球蛋白轻链的存在提供容易的分离方式。该方法公开于WO 94/04690。有关产生双特异性抗体的更多细节参见例如Suresh等,Methods in Enzymology, 121:210(1986)。

[0519] 按照另一种方法,可对一对抗体分子间的界面进行改造以使从重组细胞培养物中回收的异二聚体的百分比最大化。优选的界面包含抗体恒定结构域的C_{H3}结构域的至少一部分。在该方法中,第一抗体分子界面中的一个或多个小的氨基酸侧链被较大的侧链(例如酪氨酸或色氨酸)置换。通过将大的氨基酸侧链用较小的氨基酸侧链(例如丙氨酸或苏氨酸)置换,在第二抗体分子界面上产生与较大侧链相同或相似大小的互补“腔”。相对于其它不需要的终产物例如同二聚体,这提供提高异二聚体收率的机制。

[0520] 双特异性抗体包括交联的或“异缀合(heteroconjugate)”抗体。例如,异缀合中的抗体之一可与抗生物素蛋白偶联,另一个与生物素偶联。例如,已提出这类抗体使免疫系统细胞靶向不需要的细胞(美国专利号4,676,980) 并用于治疗HIV感染(WO 91/00360、WO 92/00373和EP 03089)。异缀合抗体可采用任何便利的交联方法制备。连同多种交联技术一起,合适的交联剂是本领域众所周知的,并公开于美国专利号4,676,980。

[0521] 文献中还描述了用于从抗体片段产生双特异性抗体的技术。例如,双特异性抗体可采用化学连接制备。B Brennan等,Science,229:81(1985)描述了其中蛋白水解性切割完整抗体产生$F(ab')_2$片段的程序。在二巯基络合剂亚砷酸钠存在下,这些片段被还原以稳定连位二硫基,并防止分子间二硫键形成。所产生的Fab′片段然后转化成硫代硝基苯甲酸盐(TNB)衍生物。Fab′-TNB衍生物之一然后通过用巯基乙胺还原再转化成Fab′-硫醇基,并与等摩尔量的其它Fab′-TNB衍生物混合形成双特异性抗体。所产生的双特异性抗体可用作用于酶的选择性固定的作用剂。

[0522] 最新进展有利于Fab′-SH片段从大肠杆菌中直接回收，其可被化学偶联以形成双特异性抗体。Shalaby等，J.Exp.Med.，175:217-225(1992)描述了完全人源化双特异性抗体$F(ab')_2$分子的产生。各Fab′片段分别从大肠杆菌中分泌，并进行体外定向化学偶联形成双特异性抗体。由此形成的双特异性抗体能够与过量表达HER2受体的细胞和正常的人T细胞结合，以及引发人细胞毒性淋巴细胞针对人乳腺肿瘤靶标的溶解活性。

[0523] 已描述了用于制备和从重组细胞培养物中直接分离双特异性抗体片段的各种技术。例如，使用亮氨酸拉链产生双特异性抗体。参见例如Kostelny 等，J.Immunol.，148(5):1547-1553(1992)。通过基因融合，使来自Fos和Jun 蛋白的亮氨酸拉链肽与两种不同抗体的Fab′部分连接。使抗体同二聚体在铰链区还原形成单体，然后再氧化形成抗体异二聚体。该方法还可用来产生抗体同二聚体。Hollinger等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA，90:6444-6448 (1993)描述的“双抗体”技术提供了用于制备双特异性抗体片段的备选机制。所述片段包含通过接头与轻链可变结构域(VL)连接的重链可变结构域 (VH)，所述接头太短，不允许两个结构域在相同链上配对。因此，一个片段的VH和VL结构域被迫与另一片段的互补VL和VH结构域配对，因此形成两个抗原结合部位。还报告了通过使用单链Fv(sFv)二聚体用于制备双特异性抗体片段的另一种策略。参见Gruber等，J.Immunol.，152:5368 (1994)。

[0524] 考虑了具有超过现价价的抗体。例如，可制备三特异性抗体。参见例如Tutt等，J.Immunol.147:60(1991)。

[0525] 多价抗体

[0526] 多价抗体可比二价抗体更快地被表达抗体与之结合的抗原的细胞内化 (和/或代谢)。本公开内容的抗体可以是具有三个或更多个抗原结合部位(例如四价抗体)的多价抗体(其非IgM类别)，这可通过重组表达编码抗体多肽链的核酸产生。多价抗体可包含二聚化结构域和三个或更多个抗原结合部位。优选的二聚化结构域可包含Fc区或铰链区(或由Fc区或铰链区组成)。在这种情况下，抗体可包含Fc区和氨基端与Fe区的三个或更多个抗原结合部位。优选的多价抗体可包含3个-约8个、但优选4个抗原结合部位(或由之组成)。多价抗体包含至少一个多肽链(优选两个)，其中一个或两个多肽链包含两个或更多个可变结构域。例如，一个或两个多肽链可包含 VD1-(X1)n-VD2-(X2)n-Fc，其中VD1为第一可变结构域，VD2为第二可变结构域，Fc为Fc区的一个多肽链，X1和X2表示氨基酸或多肽，n为0或 1。例如，一个或两个多肽链可包含:VH-CH1-柔性接头-VH-CH1-Fc区链;或VH-CH1-VH-CH1-Fc区链。多价抗体优选还可包含至少两个(优选4个) 轻链可变结构域多肽。例如，多价抗体可包含约2个-约8个轻链可变结构域多肽。轻链可变结构域多肽可包含轻链可变结构域，任选还包含CL结构域。

[0527] 抗体变体

[0528] 在一些实施方案中，考虑了包含本文所述超长CDR3的人源化抗体的氨基酸序列修饰。例如，改进抗体的结合亲和力和/或其它生物学性质将是可取的。通过将合适的核苷酸变化引入抗体核酸，或通过肽合成，来制备抗体的氨基酸序列变体。这类修饰包括例如抗体氨基酸序列内的残基的缺失和/或插入和/或取代。进行缺失、插入和取代的任何组合以得到最终的构建体，条件是最终的构建体具有所需特征。在产生序列时，可将氨基酸改变引入主题抗体氨基酸序列中。

[0529] 鉴定是用于诱变的优选位置的抗体的某些残基或区的有用方法称为“丙氨酸扫描

诱变”,如Cunningham和Wells(1989)Science,244:1081-1085 所述。在此,鉴定靶残基的残基或基团(例如带电荷的残基例如arg、asp、 his、lys和glu),并用中性或带负电荷的氨基酸(最优选丙氨酸或聚丙氨酸) 置换以影响氨基酸与抗原的相互作用。然后通过在取代部位或朝向取代部位引入更多变体或其它变体,对取代显示功能敏感性的这些氨基酸位置进行精修。因此,虽然用于引入氨基酸序列变化的部位是预定的,但突变本身的性质不必是预定的。例如,为了分析给定部位处突变的性能,在靶密码子或靶区进行ala扫描或随机诱变,针对所需活性筛选表达的免疫球蛋白。

[0530] 氨基酸序列插入包括长度范围为1个残基至含有100或更多个残基的多肽的氨基端和/或羧基端融合物以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N端甲硫氨酰基残基的抗体或与细胞毒性多肽融合的抗体。抗体分子的其它插入变体包括与抗体的N端或C端与酶(例如对于ADEPT)的融合物或延长抗体的血清半寿期的多肽。

[0531] 多肽的糖基化通常为N-联或O-联。N-联是指糖部分与天冬酰胺残基的侧链连接。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸(其中X为脯氨酸以外的任何氨基酸)是糖部分与天冬酰胺侧链酶促连接的识别序列。因此,多肽中这些三肽序列任一个的存在产生可能的糖基化位点。O-联糖基化是指糖N-乙酰半乳糖胺(aceylgalactosamine)、半乳糖或木糖之一与羟基氨基酸(最常见的丝氨酸或苏氨酸)连接,虽然也可使用5-羟脯氨酸或5-羟赖氨酸。

[0532] 通过改变氨基酸序列,使得它含有上述三肽序列的一个或多个,便利地实现将糖基化位点加入抗体中(对于N-联糖基化位点)。也可通过将一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基加入原始抗体的序列中或用一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基取代,来实现改变(对于O-联糖基化位点)。

[0533] 在抗体包含Fc区时,还可改变与之连接的糖。例如,描述了具有缺乏与抗体的Fc区连接的岩藻糖的成熟糖结构的抗体(参见例如US 2003/0157108,US 2004/0093621)。描述了具有在与抗体的Fc区连接的糖中的二分N-乙酰氨基葡萄糖(GlcNAc)的抗体(参见例如WO 2003/011878和美国专利号6,602,684)。具有与抗体Fc区连接的寡糖中的至少一个半乳糖残基的抗体WO 1997/30087;另参见WO 1998/58964和WO 1999/22764,涉及具有与其Fc区连接的改变的糖的抗体)。描述了具有修饰的糖基化的抗原结合分子(参见例如WO 99/54342、美国专利号6,602,684和7,517,670和 US 2004/0072290;另参见例如美国专利号7,214,775和7,682,610)。

[0534] 本文优选的糖基化变体包含Fc区,其中与Fc区连接的糖结构缺乏岩藻糖。这类变体具有改进的ADCC功能。任选Fc区在其中还包含进一步改进ADCC的一个或多个氨基酸取代,例如,Fc区298、333和/或334位处的取代(残基的Eu编号)。有关“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺陷型”抗体的出版物的实例包括:US 2003/0157108、WO 2000/61739、WO 2001/29246、US 2003/0115614(现为美国专利号6,946,292)、US 2002/0164328(现为美国专利号7,064,191)、US 2004/0093621、US 2004/0132140、US 2004/0110704、 US 2004/0110282(现为美国专利号7,749,753)、US 2004/0109865、WO 2003/085119、WO 2003/084570、WO 2005/035586、WO 2005/035778、 WO2005/053742;Okazaki等,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括缺乏蛋白质岩藻糖基化的Lec13 CHO细胞(Ripka等,

Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US 2003/0157108 A1,Presta,L;以及WO 2004/056312 A1,Adams等,尤其在实施例11中)和敲除细胞系,例如α-1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除 CHO细胞(Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004))。

[0535] 另一种变体的类型是氨基酸取代变体。这些变体在抗体分子中具有被不同残基置换的至少一个氨基酸残基。对于取代诱变最大利益的位点包括超变区,但也考虑了FR改变。在表2中以"优选取代"的标题显示了保守取代。如果这类取代导致生物活性的变化,则可引入更实质性的变化,称为"示例性取代",或有关氨基酸类别如下进一步描述,并筛选产物。

[0536]

原始残基	示例性取代	优选取代
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

[0537] 通过选择在其对保持以下方面的作用中显著不同的取代,来完成抗体的生物学性质的重要修饰:(a)在取代区域中多肽骨架的结构,例如作为片层或螺旋构象,(b)靶位点处分子的电荷或疏水性,或(c)侧链的体积(bulk)。根据常见的侧链性质,将天然存在的残基分成以下组:(1)疏水性:正亮氨酸、met、ala、val、leu、ile;(2)中性亲水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln; (3)酸性:asp、glu;(4)碱性:his、lys、arg;(5)影响链方向的残基:gly、 pro;和(6)芳香性:trp、tyr、phe。

[0538] 非保守取代将需要这些类别之一的成员与另一类别交换。

[0539] 取代变体的一个类型包括取代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个超变区残基。一般而言,相对于其从中产生的亲本抗体,选择用于进一步开发的所得变体可具

有改进的生物学性质。产生所述取代变体的合适方法包括使用噬菌体展示的亲和力成熟。简单地说，使几个超变区位点(例如6-7位点)突变以在各位点产生所有可能的氨基酸取代。从丝状噬菌体颗粒中展示由此产生的抗体作为包装在各颗粒内的与M13的基因III产物的融合物。然后按照本文所公开的，针对其生物活性(例如结合亲和力)筛选噬菌体展示的变体。为了鉴定用于修饰的候选超变区位点，可进行丙氨酸扫描诱变以鉴定显著促进抗原结合的超变区残基。备选或另外，分析抗原-抗体复合物的晶体结构以鉴定抗体和抗原间的接触点可能是有益的。这类接触残基和邻近残基是用于按照本文详细说明的技术取代的候选残基。一旦产生这类变体，则按本文所述，对变体群进行筛选，并可在一个或多个相关测定法中选择具有优良性质的抗体用于进一步开发。

[0540] 通过本领域已知的各种方法，制备编码抗体的氨基酸序列变体的核酸分子。这些方法包括但不限于从天然来源分离(在天然存在的氨基酸序列变体的情况下)或抗体的较早制备的变体或非变体形式的寡核苷酸介导的(或位点定向)诱变、PCR诱变和盒诱变制备。

[0541] 可能需要将一个或多个氨基酸修饰引入本文公开的免疫球蛋白多肽的 Fc区中，因此产生Fc区变体。Fc区变体可包含在一个或多个氨基酸位置(包括铰链半胱氨酸的位置)处包含氨基酸修饰(例如取代)的人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区)。

[0542] 按照该描述和本领域的教导，预期在一些实施方案中，与野生型对应抗体相比，用于本文公开的方法的抗体在例如Fc区可包含一个或多个改变。与其野生型对应物相比，这些抗体仍可保持治疗应用所需的基本相同的特征。例如，按例如WO99/51642所述，认为可在Fc区中进行某些改变，这可导致C1q结合和/或依赖补体的细胞毒性(CDC)改变(例如改进或减弱)。有关Fc区变体的其它实例另参见Duncan和Winter Nature 322:738-40(1988)。US2005/0014934(Hinton等)描述了半寿期延长的抗体变体，WO 2004/056312描述了与FcR结合改进或减弱的抗体变体。另参见Shields等，J. Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。US2005/0014934(Hinton等)描述了半寿期延长和与新生儿Fc受体(FcRn)结合改进的抗体，所述新生儿Fc受体负责母体IgG转移到胎儿(Guyer等，J.Immunol.117:587(1976)和Kim等，J. Immunol.24:249(1994))。这些抗体包含具有其中改进Fc区与FcRn结合的一个或多个取代的Fc区。美国专利号6,194,551、WO99/51642中描述了Fc 区氨基酸序列改变和C1q结合能力增加或降低的多肽变体。另参见Idusogie 等，J.Immunol.164:4178-4184(2000)。

[0543] 在某些实施方案中，本公开内容考虑了具有一些但非全部效应子功能的抗体变体，对于其中抗体体内半寿期是重要的但某些效应子功能(例如补体和ADCC)是不必要或有害的应用，这使之成为可取的候选物。可进行体外和/或体内细胞毒性测定法以证实CDC和/或ADCC活性的降低/耗尽。例如，可进行Fc受体(FcR)结合测定法以确保抗体缺乏FcγR结合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn结合能力。介导ADCC的原代细胞，NK细胞，只表达FcγRIII，而单核细胞表达FcγRI、FcγRII和FcγRIII。造血细胞中的FcR表达概括于Ravetch和Kinet，Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991) 第464页的表3中。评价目标分子的ADCC活性的体外测定法的非限制性实例描述于美国专利号5,500,362(参见例如Hellstrom，I.等，Proe.Nat'l Acad. Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom，I等，Proe.Nat'l Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985)；5,821,337(参见Bruggemann，M.等，Exp.Med. 166:1351-1361(1987))。或者，可采用非放射性测定方法(参见例如用于流式细胞术的ACTITM非放射性细胞毒性测定法(CellTecl1r1ology，Inc. Mountain View，Calif.)；和

CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定法 (Promega,Madison,Wis.)。用于所述测定法的有用的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。备选或另外,可在体内,例如在动物模型中,例如在公开于Clynes等,Proe.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)的模型中,评价目标分子的ADCC活性。还可进行C1q结合测定法以证实抗体不能够结合C1q,因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评价补体活化,可进行CDC测定法(参见例如Gazzano-Santoro等,Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg,M.S.等,Blood 101:1045-1052(2003);以及 Cragg,M.S和M.J.Glennie,Blood 103:27382743(2004))。还可采用本领域已知方法进行FcRn结合和体内清除率/半寿期测定(参见例如Petkova,S.B. 等,Int'l Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0544] 效应子功能降低的抗体包括Fc区残基238、265、269、270、297、327 和329的一个或多个被取代的抗体(美国专利号6,737,056)。这类Fc突变体包括氨基酸位置265、269、270、297和327处两个或更多个被取代的Fc 突变体,包括残基265和297取代成为丙氨酸的所谓"DANA"Fc突变体(美国专利号7,332,581)。

[0545] 描述了与FcR的结合改进或减弱的某些抗体变体(参见例如美国专利号 6,737,056;WO 2004/056312和Shields等,Biol.Chem.9(2):6591-6604 (2001))。

[0546] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有改进ADCC的一个或多个氨基酸取代的Fc区,例如,Fc区的298、333和/或334位的取代(残基的EU编号)。

[0547] 在一些实施方案中,在Fc区进行导致C1q结合和/或依赖补体的细胞毒性(CDC)改变(即改进或减弱)的变化,例如描述于美国专利号6,194,551、 WO 99/51642和Idusogie等,Immunol.164:41784184(2000)。

[0548] 半寿期延长和与新生儿Fc受体(FcRn)结合改进的抗体描述于 US2005/0014934A1(Hinton等),所述新生儿Fc受体负责母体IgG转移至胎儿中(Guyer等,Immunol.117:587(1976)和Kim等,Immunol.24:249(1994))。这些抗体包含其中具有改进Fc区与FcRn结合的一个或多个取代的Fc区。所述Fc变体包括在Fc区残基以下一处或多处具有取代的变体:238、256、 265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、 376、378、380、382、413、424或434,例如Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0549] 有关Fc区变体的其它实例另参见Duncan和Winter,Nature 322:738-40 (1988)、美国专利号5,648,260、美国专利号5,624,821和WO 94/29351。

[0550] 抗体衍生物

[0551] 可进一步修饰包含本文公开的超长CDR3的人源化抗体以含有是本领域已知的和可容易获得的其它非蛋白质性部分。优选适于抗体衍生化的部分为水溶性聚合物。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/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚1,3-二氧杂环戊烷、聚1,3,6-三氧杂环己烷、乙烯/马来酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)和葡聚糖或聚(n-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在制备中可具有优势。聚合物可具有任何分子量,并且可为支链或非支链。与抗体连接的聚合物的数目可改变,如果连接一个以上的聚合物,则它们可以是相同或不同的分子。一般来说,可根据以下考虑,包括但不

限于待改进抗体的具体性质或功能，来确定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型，不论抗体衍生物是否将用于规定条件下的疗法中。

[0552] 载体、宿主细胞和重组方法

[0553] 对于本文公开的抗体或其片段的重组生产，分离其编码核酸，并插入可复制的载体中用于进一步克隆(DNA的扩增)或用于表达。编码抗体的 DNA容易被分离，并采用常规程序测序(例如通过使用能够与编码抗体重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。在一个示例性实施方案中，分离编码包含超长CDR3的人源化抗体、包含超长CDR3的可变区或超长 CDR3的核酸，并插入可复制的载体中用于进一步克隆(DNA的扩增)或用于表达。许多载体是可获得的。载体的选择部分取决于待使用的宿主细胞。一般而言，优选的宿主细胞是原核或真核(一般为哺乳动物)来源的。应认识到，可使用任何同种型的恒定区用于此目的，包括IgG、IgM、IgA、IgD和 IgE恒定区，且所述恒定区可获自任何人或动物物种。

[0554] 含有来自真核病毒的调节元件的表达载体通常用于真核表达载体，例如SV40载体、乳头状瘤病毒载体和来源于埃巴病毒的载体。其它示例性真核载体包括pMSG、pAV009/A+、pMT010/A+、pMAMneo-5、杆状病毒 pDSVE和在CMV启动子、SV40早期启动子、SV40晚期启动子、金属硫蛋白启动子、鼠乳腺肿瘤病毒启动子、劳斯肉瘤病毒启动子、多角体蛋白启动子或在真核细胞中对于表达显示有效的其它启动子指导下表达蛋白质的任何其它载体。

[0555] 一些表达系统具有提供基因扩增的标志物(例如胸苷激酶和二氢叶酸还原酶)。或者，不包括基因扩增的高产表达系统也是合适的，例如在昆虫细胞中使用具有在多角体蛋白启动子或其它强杆状病毒启动子指导下编码部分人超长CDR3抗体链的核酸序列的杆状病毒载体。

[0556] a.使用原核或真核宿主细胞产生抗体：

[0557] i.载体构建

[0558] 编码本文公开的抗体的多肽组分的多核苷酸序列可采用标准重组技术获得。所需多核苷酸序列可从产生抗体的细胞(例如杂交瘤细胞)中分离并测序。或者，可采用核苷酸分析仪或PCR技术合成多核苷酸。一旦获得，将编码多肽的序列插入能够在原核宿主中复制和表达异源多核苷酸的重组载体中。可获得的本领域已知的许多载体可用于本公开内容的目的。合适载体的选择将主要取决于待插入载体的核酸的大小和待用载体转化的特定宿主细胞。各载体含有不同的组分，这取决于其功能(异源多核苷酸的扩增或表达或两者)及其与其所驻留的具体宿主细胞的相容性。载体组分一般包括但不限于：复制起点、选择标志基因、启动子、核糖体结合部位(RBS)、信号序列、异源核酸插入和转录终止序列。此外，包含超长CDR3的V区可任选与C-区融合以产生包含恒定区的抗体。

[0559] 一般来说，将含有来源于与宿主细胞相容的物种的复制子和控制序列的质粒载体与这些宿主联用。载体通常携带复制位点以及能够在转化细胞中提供表型选择的标记序列。例如，大肠杆菌通常使用pBR322(一种来源于大肠杆菌菌种的质粒)转化。pBR322含有编码氨苄西林(Amp)和四环素 (Tet)抗性的基因，因此提供用于鉴定转化细胞的简易手段。pBR322、其衍生物或其它微生物质粒或噬菌体还可含有或经修饰以含有可被微生物生物体用于表达内源蛋白质的启动子。已描述了用于表达特定抗体的pBR322 衍生物的实例(参见例如美国专利号5,648,237)。

[0560] 此外，含有与宿主微生物相容的复制子和控制序列的噬菌体载体可用作与这些宿

主有关的转化载体。例如，可在制备重组载体时利用噬菌体例如λGEM™-11，所述重组载体可用于转化易感宿主细胞，例如大肠杆菌 LE392。

[0561] 本文公开的表达载体可包含两个或更多个启动子-顺反子对，其编码多肽组分的每一个。启动子是位于顺反子上游(5′)、调节其表达的非翻译调节序列。原核启动子通常落入两个类别，诱导型和组成型。诱导型启动子是在响应培养条件(例如营养物存在与否或温度变化)的变化时在其控制下启动高水平的顺反子转录的启动子。

[0562] 被各种可能的宿主细胞识别的大量启动子是众所周知的。可通过限制酶切酶消化从源DNA中取出启动子，并将分离的启动子序列插入本文公开的载体中，使选择的启动子与编码轻链或重链的顺反子DNA有效连接。天然启动子序列和许多异源启动子两者可用来指导靶基因的扩增和/或表达。在一些实施方案中，使用异源启动子，因为与天然靶多肽启动子相比，它们一般允许表达的靶基因的较大转录和较高收率。

[0563] 适于与原核宿主一起使用的启动子包括：ara B启动子、PhoA启动子、β-galactamase和乳糖启动子系统、色氨酸(trp)启动子系统和杂交启动子例如 tac或trc启动子。然而，在细菌中有功能的其它启动子(例如其它已知的细菌或噬菌体启动子)也是合适的。已公布了其核苷酸序列，因此使技术工作人员能够使用接头或衔接物以提供任何所需的限制位点，将其与编码靶轻链和重链的顺反子连接(例如Siebenlist等(1980)Cell 20:269)。

[0564] 合适的细菌启动子是本领域众所周知的，全部描述于科学文献例如 Sambrook和Russell，同上，和Ausubel等，同上。在例如大肠杆菌、芽孢杆菌(Bacillus sp.)和沙门氏菌属(Salmonella)中可获得用于表达重组催化性多肽的抗体链的细菌表达系统(Palva等，Gene，22:229-235(1983)；Mosbach 等，Nature，302:543-545(1983))。

[0565] 在本文公开的一个方面，重组载体内的各个顺反子包含分泌指导表达的多肽跨膜转运的信号序列组分。一般来说，信号序列可以是载体的组分，或可以是插入载体中的靶多肽DNA的一部分。信号序列应是被宿主细胞识别和加工(例如被信号肽酶切割)的信号序列。对于不识别和加工对异源多肽是天然的信号序列的原核宿主细胞，信号序列被所选择的原核信号序列代替，例如PelB、OmpA、碱性磷酸酶、青霉素酶、Ipp或耐热肠毒素II(STII) 前导序列、Lamb、PhoE和MBP。在本文公开的一个实施方案中，用于表达系统的两种顺反子的信号序列是STII信号序列或其变体。

[0566] 另一方面，本公开内容的免疫球蛋白的产生可发生在宿主细胞的胞质中，因此在各顺反子内不需要分泌信号序列的存在。在此方面，免疫球蛋白轻链和重链经表达、折叠和装配以在胞质内形成功能性免疫球蛋白。某些宿主菌种(例如大肠杆菌trxB菌种)提供有利于二硫键形成的胞质条件，因此允许表达的蛋白质亚基适当折叠和装配(参见例如Proba和Pluckthun Gene，159:203(1995))。

[0567] 用于编码抗体的载体的克隆或表达的合适宿主细胞包括本文所述原核或真核细胞。在一个实施方案中，宿主细胞是真核的，例如中国仓鼠卵巢 (CHO)细胞、人胚肾(HEK)细胞或淋巴细胞(例如YO、NSO、Sp20细胞)。例如，特别当不需要糖基化和Fc效应子功能时，可在细菌中产生抗体。对于在细菌中表达抗体片段和多肽，参见例如美国专利号5,648,237、5,789,199 和5,840,523。(另参见Charlton，Methods in Molecular Biology，第248卷(B.K.C.Lo编辑，Humana Press，Totowa，N.J.，2003)，第245-254页，描述了抗体片段在大肠

杆菌中的表达)。在表达后,可从细菌细胞糊中分离可溶部分中的抗体,并可进一步纯化。除原核生物以外,真核微生物例如丝状真菌或酵母是用于编码抗体的载体的合适的克隆或表达宿主,包括其糖基化途径已被“人源化”的真菌和酵母菌株,导致具有部分或完全人糖基化方式的抗体的产生。参见Gemgross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004)和Li等,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。用于表达糖基化抗体的合适的宿主细胞也来源于多细胞生物体(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。已鉴定了可与昆虫细胞联用,特别用于转染草地贪夜蛾 (Spodoptera frugiperda)细胞的很多杆状病毒毒株。这些实例是说明性的而非限制性的。用于构建具有规定基因型的上述细菌的任一种的衍生物的方法是本领域已知的,并描述于例如Bass等,Proteins,8:309-314(1990)。考虑到细菌细胞中复制子的可复制性,一般需要选择合适的细菌。当使用众所周知的质粒例如pBR322、pBR325、pACYC177或pKN410提供复制子时,可将例如大肠杆菌、沙雷氏菌属(Serratia)或沙门氏菌属菌种适宜地用作宿主。通常宿主细胞可分泌少量蛋白水解酶,且可能需要将其它蛋白酶抑制剂掺入细胞培养物中。

[0568] 植物细胞培养物也可用作宿主。参见,例如美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述了用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIESTM技术)。脊椎动物细胞也可用作宿主。例如,适于生长在悬液中的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其它实例为由SV40转化的猴肾CV1系(COS-7);人胚肾系(描述于例如Graham等,Gen VlI'01.36:59(1977)的293或293细胞);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠支持细胞(描述于例如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980) 的TM4细胞);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(V ERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK;buffalo rat肝细胞(BRL 3A);人肺细胞 (W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);描述于例如 Mather等,Annals NI'.Acad.Sci.383:44-68(1982)的TR1细胞;MRC 5细胞和FS4细胞。其它有用的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,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216 (1980))和骨髓瘤细胞系例如YO、NSO和Sp2/0。有关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,N.].),第255-268 页(2003)。

[0569] 在一个这样的实施方案中,宿主细胞包含(例如被以下转化):(1)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的载体,或(2)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸的第一载体和包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的第二载体。

[0570] ii.抗体产生

[0571] 对于部分人超长CDR3抗体的重组生产,将编码包含超长CDR3的人源化抗体的核酸插入一个或多个表达载体中用于在宿主细胞进一步克隆和/ 或表达。所述核酸可容易地分离,并采用常规程序测序(例如通过使用能够与编码抗体重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。宿主细胞用所述表达载体转化,并且培养在适当时改进的常规培养基中用于诱导启动子、选择转化子或扩增编码所需序列的基因。

[0572] 转化意指将DNA导入原核宿主中,使得作为染色体外元件或通过染色体整合子,DNA是可复制的。根据所用的宿主细胞,采用适于所述细胞的标准技术进行转化。采用氯化钙的钙处理一般用于含有大量细胞壁屏障的细菌细胞。用于转化的另一种方法使用聚乙二

醇/DMSO。所用的又一种技术是电穿孔。

[0573] 使用于产生本文公开的多肽的原核细胞在本领域已知的适于培养所选宿主细胞的培养基中生长。合适培养基的实例包括luria broth(LB)加必需营养补充剂。在一些实施方案中,培养基还含有根据表达载体构建选择的选择剂,以选择性地允许含有表达载体的原核细胞生长。例如,将氨苄西林加入培养基中用于表达氨苄西林抗性基因的细胞生长。

[0574] 除碳、氮和无机磷酸盐来源以外,还可包括以合适的浓度单独或作为与其它补充剂或介质的混合物(例如复合物氮源)一起引入的任何必需补充剂。任选培养基可含有选自以下的一种或多种还原剂:谷胱甘肽、半胱氨酸、胱胺、巯基乙酸酯、二硫赤藓醇和二硫苏糖醇。

[0575] 在合适的温度下培养原核宿主细胞。例如,对于大肠杆菌生长,优选温度的范围为约20℃-约39℃,更优选约25℃-约37℃,甚至更优选约30℃。培养基的pH可以是范围约5-约9的任何pH,这主要取决于宿主生物体。对于大肠杆菌,pH优选为约6.8-约7.4,更优选约7.0。

[0576] 如果在本文公开的表达载体中使用诱导型启动子,则在适于激活启动子的条件下诱导蛋白质表达。例如,ara B或phoA启动子可用于控制多肽转录。如本领域已知,可按照所用的载体构建体,使用各种诱导剂。

[0577] 本公开内容的表达的多肽分泌进入宿主细胞的周质并从中回收或转移到培养基中。从周质回收的蛋白质通常包括破坏微生物,一般通过例如渗压震扰、超声处理或溶解等方法。一旦细胞遭破坏,可通过离心或过滤除去细胞碎片或完整细胞。可通过例如亲和树脂层析法进一步纯化蛋白质。或者,可从培养基中分离出转移到其中的蛋白质。从培养物和经过滤和浓缩的培养上清液中除去细胞以进一步纯化所产生的蛋白质。可采用通常已知的方法(例如聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)和蛋白质印迹测定法)进一步分离并鉴定表达的多肽。

[0578] 抗体生产可通过发酵过程大批量进行。可获得各种大规模分批补料发酵程序用于产生重组蛋白。大规模发酵至少具有1000升的容量,优选约 1,000-100,000升的容量。这些发酵罐使用搅拌器叶轮分送氧气和营养物,尤其葡萄糖(优选的碳/能源)。小规模发酵一般是指在容量不超过约100升,且范围可为约1升-约100升的发酵罐中发酵。

[0579] 在发酵过程中,通常在细胞在合适条件下生长至所需密度后开始诱导蛋白质表达,所述密度例如约180-220的OD550,此时细胞周期为早期静止期。如本领域已知和上文所述,可按照所用的载体构建体,使用各种诱导剂。在诱导前,可使细胞生长较短时间。通常诱导细胞持续约12-50小时,尽管可使用较长或较短的诱导时间。

[0580] 为了改进本文公开的多肽的生产率和生产量,可改进各种发酵条件。例如,为了改进分泌的抗体多肽的适当装配和折叠,可使用过量表达伴侣蛋白例如Dsb蛋白(DsbA、DsbB、DsbC、DsbD和/或DsbG)或FkpA(具有蛋白伴侣活性的肽基脯氨酰反式,顺式-异构酶)的其它载体共转化宿主原核细胞。已表明伴侣蛋白促进细菌宿主细胞中产生的异源蛋白质的适当折叠和溶解性(参见例如Chen等(1999)J Bio Chem 274:19601-19605;美国专利号6,083,715;美国专利号6,027,888;Bothmann和Pluckthun(2000)J.Biol. Chem.275:17100-17105;Ramm和Pluckthun(2000)J.Biol.Chem. 275:17106-17113;Arie等(2001)Mol.Microbiol.39:199-210)。

[0581] 为了使表达的异源蛋白质的蛋白酶解降到最低(尤其对蛋白水解敏感的那些),蛋

白水解酶的某些宿主株缺陷型可用于本公开内容。例如,可修饰宿主细胞株以在编码例如蛋白酶III、OmpT、DegP、Tsp、蛋白酶I、蛋白酶Mi、蛋白酶V、蛋白酶VI及其组合等已知细菌蛋白酶的基因中实现遗传突变。一些大肠杆菌蛋白酶缺陷株是可获得的(参见例如Joly等(1998),同上;美国专利号5,264,365;美国专利号5,508,192;Hara等,Microbial Drug Resistance,2:63-72(1996))。

[0582] 蛋白水解酶缺陷型和用过量表达一个或多个伴侣蛋白的质粒转化的大肠杆菌菌株可在本文公开的表达系统中用作宿主细胞。

[0583] iii.抗体纯化

[0584] 可采用本领域已知的标准蛋白质纯化方法。下列程序是示例性的合适的纯化程序:免疫亲和或离子交换柱上的分级分离、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶层析法或阳离子交换树脂例如DEAE、色谱聚焦、SDS-PAGE、硫酸铵沉淀和使用例如Sephadex G-75的凝胶过滤。

[0585] 一方面,将固定在固相上的蛋白A用于本文公开的全长抗体产物的免疫亲和纯化。蛋白A是来自以高亲和力与抗体的Fc区结合的金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureas)的41kD细胞壁蛋白质(参见例如Lindmark等 (1983)J.Immunol.Meth.62:1-13)。蛋白A与之固定的固相优选为包含玻璃或二氧化硅表面的柱,更优选受控微孔玻璃柱或硅酸柱。在一些应用中,柱被试剂(例如甘油)涂覆,以期防止污染物的非特异性粘附。

[0586] 作为纯化的第一步,将来源于上文所述细胞培养物的制备物施加到蛋白A所固定的固相上以允许目标抗体与蛋白A特异性结合。然后洗涤固相以除去与固相非特异性结合的污染物。最后通过洗脱从固相中回收目标抗体。

[0587] b.使用真核宿主细胞产生抗体:

[0588] 载体组分一般包括但不限于下列的一个或多个:信号序列、复制起点、一个或多个标记基因、增强子元件、启动子和转录终止序列。

[0589] (i)信号序列组分

[0590] 用于真核宿主细胞的载体还可含有在成熟蛋白质或目标多肽N端具有特异性切割位点的信号序列或其它多肽。选择的异源信号序列优选为被宿主细胞识别和加工的序列(例如被信号肽酶切割)。在哺乳动物细胞表达中,可获得哺乳动物信号序列以及病毒分泌前导序列,例如单纯疱疹gD信号。

[0591] 这类前体区的DNA符合读框地与编码抗体的DNA连接。

[0592] (ii)复制起点

[0593] 一般而言,复制起点组分不是哺乳动物表达载体所必需的。例如,可只使用SV40起点,因为它含有早期启动子。

[0594] (iii)选择基因组分

[0595] 表达和克隆载体可含有选择基因,亦称选择标记。典型的选择基因编码以下蛋白质:(a)赋予抗生素或其它毒素(例如氨苄西林、新霉素、甲氨蝶呤或四环素)抗性,(b)适当时,补充营养缺陷型,或(c)供应从复合培养基中无法获得的关键营养物。

[0596] 选择方案的一个实例利用药物抑制宿主细胞的生长。被异源基因成功转化的那些细胞产生赋予药物抗性的蛋白质,因此经历选择方案后存活下来。这类优势选择的实例利用药物新霉素、菌酚酸和潮霉素。

[0597] 哺乳动物细胞的合适的选择标记的另一个实例是能够鉴定有能力摄取抗体核酸

例如DHFR、胸苷激酶、金属硫蛋白-I和-II、优选灵长类动物金属硫蛋白基因、腺苷脱氨酶、鸟氨酸脱羧酶等的细胞的那些选择标记。

[0598] 例如，首先通过将所有的转化子在含有甲氨蝶呤(Mtx)(一种DHFR的竞争拮抗剂)的培养基中培养，鉴定用DHFR选择基因转化的细胞。当使用野生型DHFR时，合适的宿主细胞是DHFR活性缺陷型的中国仓鼠卵巢 (CHO)细胞系(例如ATCC CRL-9096)。

[0599] 或者，可通过将细胞在含有针对选择标记例如氨基糖苷类抗生素，例如卡那霉素、新霉素或G418的选择剂的培养基中生长，来选择用编码抗体、野生型DHFR蛋白和其它选择标记(例如氨基糖苷3′-磷酸转移酶(APH))的 DNA序列转化或共转化的宿主细胞(特别是含有内源DHFR的野生型宿主)。参见美国专利号4,965,199。

[0600] (iv)启动子组分

[0601] 表达和克隆载体一般含有被宿主生物体识别且与抗体多肽核酸有效连接的启动子。已知真核生物的启动子序列。几乎所有的真核基因具有位于转录起始位点上游约25-30个碱基的AT富集区。存在的许多基因转录起始点上游70-80个碱基的另一个序列是其中N可为任何核苷酸的CNCAAT 区。在大部分真核基因的3′端是可为将聚A尾添加至编码序列3′端的信号的AATAAA序列。适宜将这些序列的全部插入真核表达载体中。

[0602] 在哺乳动物宿主细胞中，抗体多肽自载体的转录受例如获自病毒例如多瘤病毒、鸟痘病毒、腺病毒(例如腺病毒2)、牛乳头状瘤病毒、鸟肉瘤病毒、巨细胞病毒、反转录病毒、乙型肝炎病毒和猿猴病毒40(SV40)的基因组的启动子、获自异源哺乳动物启动子例如肌动蛋白启动子或免疫球蛋白启动子、热激启动子控制，条件是这类启动子与宿主细胞系统相容。

[0603] SV40病毒的早期和晚期启动子适宜作为还含有SV40病毒复制起点的 SV40限制酶切片段获得。人巨细胞病毒的立即早期启动子适宜作为HindIII E限制酶切片段获得。使用牛乳头状瘤病毒作为载体在哺乳动物宿主中表达 DNA的系统公开于美国专利号4,419,446。该系统的改进描述于美国专利号 4,601,978。或者，劳斯肉瘤病毒长末端重复序列可用作启动子。

[0604] (v)增强子元件组分

[0605] 通过将增强子序列插入载体中，通常提高编码本公开内容的抗体多肽的DNA通过高等真核生物的转录。现已知许多增强子序列来自哺乳动物基因(珠蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、甲胎蛋白和胰岛素)。也可使用来自真核细胞病毒的增强子。实例包括复制起点晚期侧(late side)上的SV40增强子(bp 100-270)、巨细胞病毒早期启动子增强子、复制起点晚期侧上的多瘤病毒增强子和腺病毒增强子。有关用于激活真核启动子的增强元件另参见Yaniv, Nature 297:17-18(1982)。可将增强子在抗体多肽编码序列的5′或3′位置处剪接至载体中，但优选位于启动子的位置5′处。

[0606] (vi)转录终止组分

[0607] 用于真核宿主细胞的表达载体通常还可含有终止转录和稳定mRNA所必需的序列。所述序列通常可获自真核或病毒DNA或cDNA的5′非翻译区、偶尔获自3′非翻译区。这些区含有在编码抗体的mRNA的非翻译部分中作为聚腺苷酸化片段转录的核苷酸区段。一个有用的转录终止组分是牛生长激素聚腺苷酸化区。参见WO94/11026和本文公开的表达载体。

[0608] (vii)宿主细胞的选择和转化

[0609] 本文用于克隆或表达载体中的DNA的合适的宿主细胞包括本文所述高等真核生物细胞，包括脊椎动物宿主细胞。脊椎动物细胞在培养(组织培养)中的增殖成为例行程序。有用的哺乳动物宿主细胞系的实例为用SV40 转化的猴肾CV1系(COS-7，ATCC CRL 1651)；人胚肾系(用于生长在悬浮培养中的亚克隆293或293细胞，Graham等，J.Gen Virol.36:59(1977))；幼仓鼠肾细胞(BHK，ATCC CCL 10)；中国仓鼠卵巢细胞/-DHFR(CHO，Urlaub等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980))；小鼠支持细胞 (TM4，Mather，Biol.Reprod.23:243-251(1980))；猴肾细胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲绿猴肾细胞(VERO-76，ATCC CRL-1587)；人宫颈癌细胞 (HELA，ATCC CCL 2)；犬肾细胞(MDCK，ATCC CCL 34)；buffalo rat肝细胞(BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人肺细胞(W138，ATCC CCL 75)；人肝细胞(Hep G2，HB 8065)；小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562，ATCC CCL51)；TRI细胞(Mather等，Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982))； MRC 5细胞；FS4细胞和人肝细胞瘤系(Hep G2)。

[0610] 可采用用于将外来核苷酸序列导入宿主细胞的任何众所周知的方法。这些包括使用磷酸钙转染、聚凝胺(polybrene)、原生质体融合、电穿孔、生物射弹(biolistics)、脂质体、显微注射、等离子体载体、病毒载体和用于将克隆的基因组DNA、cDNA、合成DNA或其它外来遗传物质导入宿主细胞中的任何其它众所周知的方法(参见例如Sambrook和Russell，同上)。唯一需要的是能够将至少两个基因成功导入能够表达种系抗体多肽的宿主细胞所采用的特定的遗传工程方法。

[0611] 宿主细胞用上述表达或克隆载体转化用于抗体生产，并且在适当时经改进的常规培养基中培养用于诱导启动子、选择转化子或扩增编码所需序列的基因。

[0612] (viii)培养宿主细胞

[0613] 可将用于产生本公开内容的抗体的宿主细胞在各种培养基中培养。市购可获得的培养基例如Ham′s F10(Sigma)、最小必需培养基(MEM) (Sigma)、RPMI-1640(Sigma)和Dulbecco改良Eagle培养基((DMEM)，Sigma) 适于培养宿主细胞。此外，描述于Ham等，Meth.Enz.58:44(1979)；Barnes 等，Anal.Biochem.102:255(1980)；美国专利号4,767,704、4,657,866、 4,927,762、4,560,655或5,122,469、WO 90/03430、WO 87/00195或美国再公告专利30,985中的任何培养基可用作宿主细胞的培养基。需要时，这些培养基的任一种可以补充激素和/或其它生长因子(例如胰岛素、运铁蛋白或表皮生长因子)、盐(例如氯化钠、钙、镁和磷酸盐)、缓冲剂(例如HEPES)、核苷酸(例如腺苷和胸苷)、抗生素(例如GENTAMYCIN™药物)、痕量元素 (定义为通常以微摩尔范围的终浓度存在的无机化合物)和葡萄糖或相当的能源。还可包括可为本领域技术人员所知的合适浓度的任何其它必需补充剂。培养条件例如温度、pH等，是之前用于表达所选的宿主细胞采用的条件，对于领域普通技术人员而言是显而易见的。

[0614] (ix)抗体的纯化

[0615] 当采用重组技术时，可胞内产生抗体，或直接分泌到培养基中。如果抗体在胞内产生作为第一步，则通过例如离心或超滤除去颗粒碎片，或宿主细胞或裂解片段。在抗体分泌到培养基中时，一般先采用市购可获得的蛋白质浓缩过滤器，例如Amicon或Millipore Pellicon®超滤装置，浓缩来自这类表达系统的上清液。任何前述步骤中可包括蛋白酶抑制剂例如PMSF 以抑制蛋白酶解，并可包括抗生素以防止外来污染物的生长。

[0616] 由细胞制备的抗体组合物可采用例如羟磷灰石层析法、凝胶电泳、透析和亲和层

析法纯化，其中亲和层析法为优选的纯化技术。蛋白A作为亲和配体的适合性取决于存在于抗体中的任何免疫球蛋白Fc结构域的种类和同种型。蛋白A可用于纯化基于人γ1、γ2或γ4重链的抗体(Lindmark等，J. Immunol.Meth.62:1-13(1983))。对于所有小鼠同种型和人γ3，建议使用蛋白G(Guss等，EMBO J.5:15671575(1986))。亲和配体与之连接的基质最常见的是琼脂糖，但是可获得其它基质。机械上稳定的基质例如受控微孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯允许以比用琼脂糖可获得的较快的流速和较短的处理时间。在抗体包含CH3结构域时，Bakerbond ABX™树脂(J.T.Baker， Phillipsburg,N.J.)可用于纯化。还可获得蛋白质纯化的其它技术例如离子交换柱上的分级分离、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶层析法、阴离子或阳离子交换树脂(例如聚天冬氨酸柱)上的肝素SEPHAROS™层析法、色谱聚焦、 SDS-PAGE和硫酸铵沉淀，这取决于待回收的抗体。

[0617] 存在于胞质或从周质间隙释放的抗体或片段的可溶形式可采用本领域已知方法进一步纯化，例如Fab片段通过渗压震扰技术从细菌周质间隙中释放。

[0618] 如果形成包含抗体或片段的包含体，则它们常常与内细胞膜和/或外细胞膜结合，因此在离心后将主要存在于沉淀物质中。然后将沉淀物质在极端pH下处理，或在还原剂(例如二硫苏糖醇)存在下在碱性pH下用例如洗涤剂、胍、胍衍生物、脲或脲衍生物等处理或在酸性pH下用三羧乙基膦处理，以释放、分解和增溶包含体。可溶性抗体或片段然后可采用凝胶电泳、免疫沉淀法等进行分析。如果需要分离增溶的抗体或抗原结合片段，则分离可采用例如下文提供和Marston等((Meth.Enz.,182:264-275(1990))中的标准方法完成。

[0619] 在任何初步纯化步骤之后，可在约2.5-4.5之间的pH下使用洗脱缓冲液，对包含目标抗体和污染物的混合物进行低pH疏水相互作用层析法处理，优选在低盐浓度(例如约0-0.25M盐)下进行。

[0620] 在某些情况下，在分离时抗体或片段可能在生物学上无活性。用于“重折叠”或将多肽转化成其三级结构并产生二硫键的各种方法可用于恢复生物活性。所述方法包括将增溶的多肽暴露于一般高于7的pH和存在的特定浓度的离液剂中。离液剂的选择非常类似于用于包含体增溶的选择，但是离液剂通常以较低浓度使用，并且不必与用于增溶的离液剂相同。在大多数情况下，重折叠/氧化溶液还可含有还原剂或特定比率的还原剂加其氧化形式以产生特定的氧化还原电位，允许二硫键改组发生在形成蛋白质的半胱氨酸桥时。常用的氧化还原对的一些包括半胱氨酸/胱胺、谷胱甘肽(GSH)/ 联硫基双GSH、氯化铜、二硫苏糖醇(DTT)/二噻烷DTT和2-巯基乙醇(bME)/ 二-硫基-b(ME)。在许多情况下，助溶剂可用于提高重折叠的效率，用于此目的的常用试剂包括甘油、不同分子量的聚乙二醇、精氨酸等。

[0621] 免疫缀合物

[0622] 本公开内容还提供免疫缀合物(可互换地称为“抗体-药物缀合物”或“ADC”)，其包含含有与例如化疗剂、药物、生长抑制剂、毒素等细胞毒性剂(例如细菌、真菌、植物或动物来源的酶促活性毒素或其片段)或放射性同位素(例如放射性缀合物)缀合的本文所述超长CDR3的人源化抗体的任一种。

[0623] 用于局部递送细胞毒性或细胞生长抑制剂的抗体-药物缀合物的使用。例如，在癌症治疗中杀死或抑制肿瘤细胞的药物(Syrigos和Epenetos(1999) Anticancer Research 19:605-614;Niculescu-Duvaz和Springer(1997)Adv.Drg Del.Rev.26:151-172;美国专利号4,975,278)允许将药物部分靶向递送至肿瘤并在其中胞内蓄积，其中全身给予这些未缀

合的药剂可能导致对正常细胞以及所寻求清除的肿瘤细胞的不可接受的毒性水平(Baldwin等(1986) Lancet pp.(Mar.15,1986):603-05;Thorpe,(1985)"Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy:A Review(癌症治疗中细胞毒性剂的抗体载体综述),"载于Monoclonal Antibodies'84:Biological And Clinical Applications,A.Pinchera等(编辑),第475-506页)。籍此寻求具有最小毒性的最大功效。据报告多克隆抗体和单克隆抗体两者可用于这些策略 (Rowland等(1986)Cancer Immunol.Immunother.,21:183-87)。用于这些方法的药物包括道诺霉素、多柔比星、甲氨蝶呤和长春地辛(Rowland等(1986),同上)。用于抗体-毒素缀合物的毒素包括细菌毒素例如白喉毒素、植物毒素例如蓖麻毒蛋白、小分子毒素例如格尔德霉素(Mandler等(2000) Jour.of the Nat.Cancer Inst.92(19):1573-1581;Mandler等(2000)Bioorganic&Med. Chem.Letters 10:1025-1028;Mandler等(2002)Bioconjugate Chem. 13:786-791)、美坦生类化合物(EP 1391213;Liu等(1996)Proc.Natl.Acad. Sci.USA 93:8618-8623)和卡奇霉素(Lode等(1998)Cancer Res.58:2928; Hinman等(1993)Cancer Res.53:3336-3342)。毒素可通过包括微管蛋白结合、DNA结合或拓扑异构酶抑制的机制发挥其细胞毒性和抑制细胞作用。一些细胞毒性药物当与大的抗体或蛋白质受体配体缀合时往往是无活性的或较少活性的。

[0624] ZEVALIN® (替伊莫单抗,Biogen/Idec)是由针对存在于正常和恶性B 淋巴细胞表面的CD20抗原的鼠IgG1κ单克隆抗体和被硫脲接头-螯合剂结合的^{111}In或^{90}Y放射性同位素组成的抗体-放射性同位素缀合物(Wiseman 等(2000)Eur.Jour.Nucl.Med.27(7):766-77;Wiseman等(2002)Blood 99(12):4336-42;Witzig等(2002)J.Clin.Oncol.20(10):2453-63;Witzig等 (2002)J.Clin.Oncol.20(15):3262-69)。虽然ZEVALIN具有针对B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的活性,但是给药在大多数患者中导致严重的和长时间的血细胞减少。MYLOTARG™(吉妥珠单抗奥佐米星,Wyeth Pharmaceuticals),一种与卡奇霉素连接的huCD33抗体组成的抗体药物缀合物,在2000年经批准用于通过注射治疗急性髓细胞白血病(Future(2000) 25(7):686;美国专利号4,970,198、5,079,233、5,585,089、5,606,040、5,693,762、 5,739,116、5,767,285、5,773,001中的药物)。美坎珠单抗(Immunogen,Inc.),一种由通过二硫化物接头SPP与美坦生类化合物药物部分DM1连接的 huC242抗体的抗体药物缀合物,开发进入II期试验用于治疗表达CanAg 的癌症,例如结肠癌、胰腺癌胃和其它癌症。MLN-2704(Millennium Pharm., BZL Biologics,Immunogen Inc.),一种由与美坦生类化合物药物部分DM1 连接的抗前列腺特异性膜抗原(PSMA)单克隆抗体组成的抗体药物缀合物,正在研发中用于前列腺肿瘤的潜在治疗。多拉司他汀的合成类似物auristatin 肽、auristatin E(AE)和monomethylauristatin(MMAE)与嵌合单克隆抗体 cBR96(对癌上的Lewis Y有特异性)和cAC10(对血液恶性肿瘤上的CD30 有特异性)(Doronina等(2003) Nature Biotechnology 21(7):778-784)缀合,并且在治疗研发中。

[0625] 本文描述了可用于产生免疫缀合物的化疗剂。可使用的有酶促活性的毒素和其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、塑莲根毒蛋白A链、α-帚曲霉素、油桐蛋白(Aleurites fordii)、石竹素蛋白、美洲商陆(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜(momordica charantia)抑制剂、麻风树毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草

(sapaonaria officinalis)抑制剂、多花白树毒蛋白、丝林霉素(mitogellin)、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素和单端孢菌霉素(tricothecenes)。参见例如1993 年10月28日公布的WO 93/21232。可获得各种radionuclides用于生产放射性缀合抗体。实例包括^{212}Bi、^{131}I、^{131}In、^{90}Y和^{186}Re。抗体和细胞毒性剂的缀合物可使用以下各种双官能蛋白质偶联剂制备:例如N-琥珀酰亚胺基 -3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)、亚氨基噻烷(IT)、亚氨基酯的双官能衍生物(例如己二(亚胺酸)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)己二胺、双-重氮衍生物(例如双-(对重氮苯甲酰)-乙二胺)、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,可按Vitetta 等,Science,238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14-标记的1-异硫氰酰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于放射性核苷酸与抗体缀合的示例性螯合剂。参见WO94/11026。

[0626] 本文还考虑了抗体和一种或多种小分子毒素例如卡奇霉素、美坦生类化合物、多拉司他汀、aurostatins、单端孢菌霉素和CC1065的缀合物和具有毒素活性的这些毒素的衍生物。

[0627] a.美登素和美坦生类化合物

[0628] 在一些实施方案中,免疫缀合物包含与一个或多个美坦生类化合物分子缀合的包含本文公开的超长CDR3的人源化抗体(全长或片段)。

[0629] 美坦生类化合物是通过抑制微管蛋白聚合起作用的有丝分裂抑制剂。美登素最早自东非灌木美登木(Maytenus serrata)中分离(美国专利号 3,896,111)。随后发现,某些微生物也产生美坦生类化合物,例如美登木醇和C-3美登木醇酯(美国专利号4,151,042)。合成美登木及其衍生物和类似物公开于例如美国专利号4,137,230、4,248,870、4,256,746、4,260,608、 4,265,814、4,294,757、4,307,016、4,308,268、4,308,269、4,309,428、4,313,946、 4,315,929、4,317,821、4,322,348、4,331,598、4,361,650、4,364,866、4,424,219、 4,450,254、4,362,663和4,371,533。

[0630] 美坦生类化合物药物部分在抗体药物缀合物中是有吸引力的药物部分,因为它们:(i)通过发酵或发酵产物的化学修饰、衍生化相对容易地制备,(ii)适于用适用于通过非二硫化物接头与抗体缀合的官能团衍生化,(iii) 在血浆中稳定,和(iv)对于各种肿瘤细胞系有效。

[0631] 含有美坦生类化合物的免疫缀合物、制备所述抗体的方法及其治疗应用公开于例如美国专利号5,208,020、5,416,064和EP 0 425 235。Liu等,Proc. Natl.Acad.Sci.USA 93:8618-8623(1996)描述了针对人结肠直肠癌的包含与单克隆抗体C242连接的美坦生类化合物(名为DM1)的免疫缀合物。发现该缀合物对培养的结肠癌细胞有高度的细胞毒性,并在体内肿瘤生长测定法中显示抗肿瘤活性。Chari等,Cancer Research 52:127-131(1992)描述了免疫缀合物,其中美坦生类化合物通过二硫化物接头与在人结肠癌细胞系中结合抗原的鼠抗体A7缀合或与结合HER-2/neu癌基因的另一种鼠单克隆抗体TA.1缀合。在体外在每个细胞表达3x10^{5}HER-2个表面抗原的人乳腺癌细胞系SK-BR-3中,测试了TA.1-美坦生类化合物缀合物的细胞毒性。该药物缀合物实现与游离美坦生类化合物药物类似的细胞毒性程度,这可通过增加每抗体分子美坦生类化合物分子的数目来提高。A7-美坦生类化合物缀合物在小鼠中显示低的全身细胞毒性。

[0632] 通过在不显著降低抗体或美坦生类化合物分子的生物活性的情况下使抗体与美坦生类化合物分子化学连接，来制备抗体-美坦生类化合物缀合物。参见例如美国专利号5,208,020。每抗体分子缀合的平均3-4个美坦生类化合物分子在提高靶细胞的细胞毒性中显示出功效而又不消极地影响抗体的功能或溶解性，然而可预期相对于使用裸抗体，甚至毒素/抗体的一个分子都提高细胞毒性。美坦生类化合物是本领域众所周知的，可通过已知技术合成或自天然来源分离。合适的美坦生类化合物公开于例如美国专利号 5,208,020和上文提供的其它专利和非专利出版物。优选的美坦生类化合物是美登木醇和在芳环或美登木醇分子的其它位置修饰的美登木醇类似物，例如各种美登木醇酯。

[0633] 存在本领域已知的用于制备抗体-美坦生类化合物缀合物的许多连接基团，包括例如公开于美国专利号5,208,020、6,441,163或欧洲专利0 425 235、Chari等，Cancer Research 52:127-131(1992)中的连接基团。可制备包含接头组分MCC的抗体-美坦生类化合物缀合物。连接基团包括如上述专利公开的二硫基、硫醚基、酸不稳定基团、光不稳定基团、肽酶不稳定基团或酯酶不稳定基团，优选二硫基和硫醚基。在本文中还描述和例举了其它的连接基团。

[0634] 抗体和美坦生类化合物的缀合物可使用以下各种双官能蛋白质偶联剂制备：例如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基联硫基)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亚氨基噻烷(IT)、亚氨基酯的双官能衍生物(例如己二(亚胺酸)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)己二胺、双-重氮衍生物(例如双-(对重氮苯甲酰)-乙二胺)、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)。特别优选的偶联剂包括N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基联硫基)丙酸酯(SPDP)(Carlsson等，Biochem.J.173:723-737(1978))和N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基硫基)戊酸酯(SPP)以提供二硫键。

[0635] 接头可以在不同的位置上与美坦生类化合物分子连接，这取决于连接的类型。例如，可采用常规偶联技术通过与羟基反应形成酯键。反应可发生在具有羟基的C-3位、被羟基甲基修饰的C-14位、被羟基修饰的C-15 位和具有羟基的C-20位。在优选的实施方案中，在美登木醇或美登木醇类似物的C-3位形成键。

[0636] b.Auristatins和多拉司他汀

[0637] 在一些实施方案中，免疫缀合物包含与多拉司他汀类或dolostatin肽的类似物和衍生物、auristatins缀合的本文公开的抗体(美国专利号 5,635,483、5,780,588)。已显示多拉司他汀类和auristatins干扰微管动力学、GTP水解和核分裂和细胞分裂(Woyke等(2001)Antimicrob.Agents and Chemother.45(12):3580-3584)，并具有抗癌(美国专利号5,663,149)和抗真菌活性(Pettit等(1998)Antimicrob.Agents Chemother.42:2961-2965)。多拉司他汀或auristatin药物部分可通过肽药物部分的N(氨基)端或C(羧基)端与抗体连接(WO 02/088172)。

[0638] 示例性的auristatin实施方案包括N端连接的monomethylauristatin药物部分DE和DF(参见例如美国专利号7,498,298)。

[0639] 通常，可通过在两个或更多个氨基酸和/或肽片段之间形成肽键来制备基于肽的药物部分。例如，可按照肽化学领域众所周知的液相合成方法(参见例如E.Schroder和

K.Lubke,"The Peptides",第1卷,第76-136页,1965, Academic Press),来制备这类肽键。可按照以下方法制备auristatin/多拉司他汀药物部分:美国专利号5,635,483;美国专利号5,780,588;Pettit等 (1989)J.Am.Chem.Soc.111:5463-5465;Pettit等(1998)Anti-Cancer Drug Design 13:243-277;Pettit,G.R.,等,Synthesis,1996,719-725;以及Pettit等 (1996)J.Chem.Soc.Perkin Trans.15:859-863。另参见Doronina(2003)Nat Biotechnol 21(7):778-784;美国专利号7,498,289,(公开了制备与接头缀合的单甲基缬氨酸化合物例如MMAE和MMAF的接头和方法)。

[0640] c.卡奇霉素

[0641] 在其它实施方案中,免疫缀合物包含与一个或多个卡奇霉素分子缀合的本文公开的抗体。抗生素的卡奇霉素家族能够在不足微微摩尔浓度下产生双链DNA断裂。对于卡奇霉素家族的缀合物的制备,参见美国专利号 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001、 5,877,296。可使用的卡奇霉素的结构类似物包括但不限于γ_1^I、α_2^I、α_3^I、N- 乙酰基-γ_1^I、PSAG和θ^I_1(参见例如Hinman等,Cancer Research 53:3336-3342 (1993);Lode等,Cancer Research 58:2925-2928(1998)和上述美国专利)。可缀合抗体的另一种抗肿瘤药物是作为抗叶酸剂的QFA。卡奇霉素和QFA两者具有胞内作用部位,不容易跨过质膜。因此,这些作用剂的细胞吸收通过抗体介导的内化大大提高了它们的细胞毒性作用。

[0642] d.其它细胞毒性剂

[0643] 可与本文公开的抗体缀合的其它抗肿瘤剂包括BCNU、链脲佐菌素(streptozoicin)、长春新碱和5-氟尿嘧啶、美国专利号5,053,394、5,770,710 中描述的统称LL-E33288复合物的作用剂家族以及埃斯波霉素(美国专利号 5,877,296)。

[0644] 可以使用的有酶促活性的毒素及其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌)、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、塑莲根毒蛋白A链、α-帚曲霉素、油桐蛋白、石竹素蛋白、美洲商陆蛋白质(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、麻风树毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草抑制剂、多花白树毒蛋白、丝林霉素、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素和单端孢菌霉素。参见例如1993年10月28公布的WO 93/21232。

[0645] 本公开内容还考虑了在抗体和具有溶核活性的化合物之间形成的免疫缀合物(例如核糖核酸酶或DNA内切核酸酶例如脱氧核糖核酸酶;DNAe)。

[0646] 为了选择性地破坏肿瘤,抗体可包含高放射性原子。可获得各种放射性同位素用于产生放射性缀合抗体。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。在将缀合物用于检测时,它可包含放射性原子用于闪烁显像研究,例如tc^{99m}或I^{123},或自旋标记物用于核磁共振(NMR)成像(亦称为磁共振成像,mri),又例如碘-123、碘 -131、铟-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧气-17、钆、锰或铁。

[0647] 可按已知方式将放射性标记或其它标记掺入缀合物中。例如,肽可经生物合成或可通使用合适的氨基酸前体(包括例如氟-19替换氢),通过化学氨基酸合成进行合成。标记例如tc^{99m}或I^{123}、Re^{186}、Re^{188}和In^{111}可通过肽中的半胱氨酸残基连接。钇-90可通过赖氨酸残基连接。IODOGEN方法 (Fraker等(1978)Biochem.Biophys.Res.Commun.80:49-57)可用于掺入碘 -123。"Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy(免疫闪烁法中的单克隆抗体)"(Chatal,CRC Press 1989)描述了其它方法。

[0648] 抗体和细胞毒性剂的缀合物可使用以下各种双官能蛋白质偶联剂制备:例如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基联硫基)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亚氨基噻烷(IT)、亚氨基酯的双官能衍生物(例如己二(亚胺酸)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)己二胺、双-重氮衍生物(例如双-(对重氮苯甲酰)-乙二胺)、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,蓖麻毒蛋白免疫毒素可按Vitetta等,Science 238:1098(1987)所述制备。碳-14标记的1-异硫氰酰基苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于放射性核苷酸与抗体缀合的示例性螯合剂。参见WO94/11026。接头可以是促进细胞中细胞毒性药物释放的“可裂解接头”。例如,可使用酸不稳定接头、肽酶敏感性接头、光不稳定接头、二甲基接头或含二硫键的接头(Chari 等,Cancer Research 52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。

[0649] 本文公开的化合物明确考虑但不限于用以下交联剂试剂制备的ADC: 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,和市购可获得的SVSB(琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯)(例如来自Pierce Biotechnology,Inc.,Rockford,Ill.,U.S.A)。参见第467-498页,2003-2004 Applications Handbook and Catalog。

[0650] e.抗体药物缀合物的制备

[0651] 在本文公开的抗体药物缀合物(ADC)中,抗体(Ab)通过接头(L)与一个或多个药物部分(D)缀合,例如每抗体约1-约20个药物部分。式I[Ab-(L-D)$_p$] 的ADC可采用本领域技术人员已知的有机化学反应、条件和试剂通过若干途径制备,包括:(1)抗体的亲核基团与二价的接头试剂反应,通过共价键形成Ab-L,接着与药物部分D反应;和(2)药物部分的亲核基团与二价接头试剂反应,通过共价键形成D-L,接着与抗体的亲核基团反应。本文描述了用于制备ADC的其它方法。

[0652] 接头可由一个或多个接头组分组成。示例性接头组分包括6-马来酰亚胺基己酰基(“MC”)、马来酰亚胺基丙酰基(“MP”)、缬氨酸-瓜氨酸(“val-cit”)、丙氨酸-苯丙氨酸(“ala-phe”)、对氨基苄氧基羰基(“PAB”)、4-(2-吡啶基硫基) 戊酸N-琥珀酰亚胺酯(“SPP”)、4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1甲酸N-琥珀酰亚胺酯(“SMCC”)和(4-碘-乙酰基)氨基苯甲酸N-琥珀酰亚胺酯 (“SIAB”)。其它接头组分是本领域已知的,本文公开了-些(参见例如美国专利号7,498,298)。

[0653] 在一些实施方案中,接头可包含氨基酸残基。示例性氨基酸接头组分包括二肽、三肽、四肽或五肽。示例性二肽包括:缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)、丙氨酸-苯丙氨酸(af或ala-phe)。示例性三肽包括:甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸 (gly-val-cit)和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly)。包含氨基酸接头组分的氨基酸残基包括天然存在的氨基酸以及次要氨基酸和非天然存在的氨基酸类似物,例如瓜氨酸。可设计氨基酸接头组分,并且通过特定的酶(例如肿瘤相关蛋白酶、组织蛋白酶B、C和D或纤维蛋白溶酶蛋白酶)在其针对酶促切割的特异性中使之优化。

[0654] 抗体上的亲核基团包括但不限于:(i)N端胺基,(ii)侧链胺基,例如赖氨酸,(iii)侧链硫醇基,例如半胱氨酸,和(iv)其中抗体被糖基化的糖羟基或氨基。胺、硫醇基和羟基是亲核的,能够与接头部分和接头试剂上的亲电子基团反应形成共价键,包括:(i)活性酯

例如NHS酯、HOBt酯、卤代甲酸酯和酰基卤；(ii)烷基和苄基卤例如卤代乙酰胺；(iii)醛、酮、羧基和马来酰亚胺基。某些抗体具有可还原的链间二硫键，例如半胱氨酸桥。可通过用还原剂例如DTT(二硫苏糖醇)处理制备与接头试剂缀合起反应的抗体。因此，各半胱氨酸桥在理论上可形成两个反应性硫醇基亲核体。可通过赖氨酸与2-亚氨基噻烷(Traut试剂)反应导致胺转化成硫醇基，将其它亲核基团引入抗体中。可通过引入1、2、3、4或更多个半胱氨酸残基(例如制备包含一个或多个非天然半胱氨酸氨基酸残基的突变型抗体)，将反应性硫醇基引入抗体(或其片段)中。

[0655] 还可通过修饰抗体以引入可与接头试剂或药物上的亲核取代基反应的亲电子部分，来制备本文公开的抗体药物缀合物。糖基化抗体的糖可用例如高碘酸盐氧化试剂氧化，以形成可与接头试剂或药物部分的胺基反应的醛基或酮基。所得亚胺席夫碱(Schiff base)基可形成稳定的键，或可通过例如硼氢化物试剂还原形成稳定的胺键。在一个实施方案中，糖基化抗体的糖部分与半乳糖(glactose)氧化酶或偏高碘酸钠的反应可在蛋白质中产生可与药物中的合适基团反应的羰基(醛和酮)(Hermanson，Bioconjugate Technique)。在另一个实施方案中，蛋白质含有可与偏高碘酸钠反应的N端丝氨酸或苏氨酸残基，导致醛的产生以替代第一氨基酸(Geoghegan和Stroh， (1992)Bioconjugate Chem.3:138-146;美国专利号5,362,852)。这类醛可与药物部分或接头亲核体反应。

[0656] 同样地，药物部分上的亲核基团包括但不限于：胺、硫醇基、羟基、酰肼、肟、肼、缩氨基硫脲、肼羧酸酯和芳基酰肼基，其能够与包括以下接头部分和接头试剂上的亲电子基团反应形成共价键：(i)活性酯例如NHS 酯、HOBt酯、卤代甲酸酯和酰基卤；(ii)烷基和苄基卤例如卤代乙酰胺；(iii) 醛、酮、羧基和马来酰亚胺基。

[0657] 或者，可通过例如重组技术或肽合成制备包含抗体和细胞毒性剂的融合蛋白。DNA的长度可包含编码可彼此邻接或被编码不破坏缀合物所需性质的接头肽的区域分隔的缀合物的两个部分的各区域。

[0658] 在另外又一个实施方案中，抗体可与“受体”(例如链霉抗生物素)缀合用于肿瘤前打靶(pre-targeting)的应用中，其中将抗体-受体缀合物给予患者，接着使用清洗剂除去循环中未结合的缀合物，然后给予与细胞毒性剂(例如放射性核苷酸)缀合的“配体”(例如抗生物素蛋白)。

[0659] 工程改造的杂交瘤

[0660] 杂交瘤细胞可通过使产生所需抗体的B细胞与永生化细胞系(通常为骨髓瘤细胞系)融合来产生，使得所得融合细胞可为分泌特定抗体的永生化细胞系。根据相同原理，骨髓瘤细胞可先用编码种系抗体V区的核酸转染，并可针对种系V区的表达筛选。随后可使具有蛋白水解的轻链表达的最高水平的那些骨髓瘤细胞与产生与具有所需目标蛋白质特异性的抗体的B细胞融合。融合细胞可产生两种类型的抗体：一种是含有与重组种系V区(重链和轻链任一个)有效连接的内源抗体链(重链和轻链任一个)的异源抗体，另一种是亲代B细胞可分泌的相同抗体(例如内源重链和轻链两者)。有效连接的异源重链和轻链可通过常规方法(例如层析法)分离，可通过目标蛋白质结合测定法(该测定法鉴定种系多肽的独特标签)或本公开内容的其它部分所述内肽酶活性测定法证实性质。在某些情况下，其中异源抗体是两种抗体类型中在量上占优势的类型，可能不需要所述分离。杂交瘤，包括牛杂交瘤，可为牛抗体基因序列(包括超长CDR3序列)的来源。

[0661] 转基因哺乳动物

[0662] 可将编码本公开内容的种系抗体多肽的核酸序列引入非人哺乳动物以产生表达种系抗体多肽的转基因动物。更常见的转基因动物模型不同，由本公开内容的转基因哺乳动物表达的转基因在体细胞重组后不必置换负责抗体可变区链的内源编码序列的至少一个等位基因。由于等位基因排除所致，种系V区DNA的外源、体细胞重排后形式的存在将抑制体细胞重排前 V小基因的内源等位基因进行体细胞重排和对该哺乳动物可产生的抗体链的构成产生影响。因此，当暴露于特定抗原时，哺乳动物可产生包含一个内源重排的抗体链和一个是既定重排的转基因的异源抗体。这类异源抗体在研究中和在治疗活的受试者的某些病况中是十分重要的。另一方面，指导转基因整合到内源等位基因的基因座中的方法也将全部用于实施本公开内容的目的。

[0663] 产生转基因动物的通用方法已充分确立并经常实施。有关用于产生转基因动物的综述和方案和遗传操作的相关方法参见例如Mansour等，Nature 336:348-352(1988)；Capecchi等，Trends Genet.5:70-76(1989)；Capecchi, Science 244:1288-1292(1989)；Capecchi等，Current Communications in Molecular Biology，第45-52页，Capecchi，M.R.(编辑)，Cold Spring Harbor Press，Cold Spring Harbor，N.Y.(1989)；Frohman等，Cell 56:145-147 (1989)；Brinster等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:4438-4442(1985)；Evans 等，Nature 292:154-156(1981)；Bradley等，Nature 309:255-258(1984)；Gossler等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 83:9065-9069(1986)；Robertson等，Nature 322:445-448(1986)；Jaenisch Science 240:1468-1474(1988)；以及 Siedel,G.E.,Jr.,″Critical review of embryo transfer procedures with cattle(牛的胚泡移植程序的评论性综述)”载于Fertilization and Embryonic Development in Vitro，第323页，L.Mastroianni,Jr.和J.D.Biggers编辑，Plenum Press，New York，N.Y.(1981)。

[0664] 本公开内容的示例性转基因动物是小鼠，而也可采用相同的通用方法产生多种其它的转基因动物。这些动物包括但不限于：兔、绵羊、牛和猪 (Jaenisch Science 240:1468-1474(1988)；Hammer等，J.Animal.Sci.63:269 (1986)；Hammer等，Nature 315:680(1985)；Wagner等，Theriogenology 21:29 (1984))。

[0665] 药物组合物

[0666] 可将本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体配制在组合物中、尤其是配制在药物组合物中。具有包含超长CDR3的人源化抗体的这类组合物包含与合适载体，例如药学上可接受的作用剂混合的治疗或预防有效量的本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体。通常，本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体在配制在药物组合物中之前被充分纯化用于给药。

[0667] 用于本发明药物组合物的药学上可接受的作用剂包括载体、赋形剂、稀释剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂、矫味剂和稀释剂、乳化剂、助悬剂、溶剂、填充剂、膨胀剂、缓冲剂、递送载体、张度剂、助溶剂、润湿剂、络合剂、缓冲剂、抗微生物剂和表面活性剂。

[0668] 中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是示例性的合适载体。药物组合物可包括抗氧化剂，例如抗坏血酸；低分子量多肽；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吡咯烷酮；氨基酸例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖及其它糖包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，例如EDTA；糖醇，例如甘露糖醇

或山梨糖醇;成盐反荷离子例如钠;和/或非离子型表面活性剂,例如 Tween、pluronics或聚乙二醇(PEG)。另举例来说,合适的张力增强剂包括碱金属卤化物(优选氯化钠或氯化钾)、甘露糖醇、山梨糖醇等。合适的防腐剂包括苯扎氯铵、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸等。过氧化氢也可用作防腐剂。合适的助溶剂包括甘油、丙二醇和PEG。合适的络合剂包括咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、β-环糊精或羟基-丙基-β-环糊精。合适的表面活性剂或润湿剂包括山梨坦酯、聚山梨醇酯例如聚山梨醇酯80、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、四丁酚醛等。缓冲剂可以是常规缓冲剂,例如乙酸盐、硼酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐或Tris-HCl。乙酸盐缓冲液可为约pH 4-5.5,Tris缓冲液可为约pH 7-8.5。Remington′s Pharmaceutical Sciences,第18版,A.R.Gennaro编辑,Mack Publishing Company,1990给出了其它药剂。

[0669] 组合物可呈液体形式或冻干或冷冻干燥形式,可包括一种或多种冻干保护剂(lyoprotectant)、赋形剂、表面活性剂、高分子量结构添加剂和/或膨胀剂(参见例如美国专利号6,685,940、6,566,329和6,372,716)。在一个实施方案中,包括冻干保护剂,其是非还原糖例如蔗糖、乳糖或海藻糖。一般包括冻干保护剂的量,使得在复溶时,所得制剂将是等渗的,虽然高渗或略低渗制剂也可能是合适的。此外,冻干保护剂的量应足以防止在冻干时蛋白质的不可接受的量的降解和/或聚集。预冻干制剂中糖(例如蔗糖、乳糖、海藻糖)的示例性冻干保护剂浓度为约10mM-约400mM。在另一个实施方案中,包括表面活性剂,例如非离子型表面活性剂和离子表面活性剂例如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80);泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188);聚(乙二醇)苯基醚(例如Triton);十二烷基硫酸钠(SDS);月桂基硫酸钠;辛基糖苷钠(sodium octyl glycoside);月桂基-磺基甜菜碱、肉豆蔻基- 磺基甜菜碱、亚油基-磺基甜菜碱或硬脂基-磺基甜菜碱;月桂基-肌氨酸、肉豆蔻基-肌氨酸、亚油基-肌氨酸或硬脂基-肌氨酸;亚油基-甜菜碱、肉豆蔻基-甜菜碱或鲸蜡基-甜菜碱;月桂酰氨基丙基-甜菜碱、椰油酰氨基丙基- 甜菜碱、亚油酰氨基丙基-甜菜碱、肉豆蔻酰氨基丙基-甜菜碱、棕榈酰氨基丙基(palmidopropyl)-甜菜碱或异硬脂酰氨基丙基-甜菜碱(例如月桂酰氨基丙基);肉豆蔻酰氨基丙基-二甲胺、棕榈酰氨基丙基-二甲胺或异硬脂酰氨基丙基-二甲胺;甲基椰油酰基-牛磺酸钠或甲基油酰-牛磺酸二钠;和 MONAQUAT™系列(Mona Industries,Inc.,Paterson,N.J.)、聚乙二醇 (polyethyl glycol)、聚丙二醇(polypropyl glycol)和乙烯和丙二醇共聚物(例如 Pluronics,PF68等)。可存在于预冻干制剂中的表面活性剂的示例性量为约 0.001-0.5%。高分子量结构添加剂(例如填充剂、粘合剂)可包括例如阿拉伯树胶、白蛋白、藻酸、磷酸钙(二代)、纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、葡聚糖、糊精、葡萄糖结合剂、蔗糖、甲基纤维素、预胶化淀粉、硫酸钙、直链淀粉、甘氨酸、膨润土、麦芽糖、山梨糖醇、乙基纤维素、磷酸氢二钠、磷酸二钠、焦亚硫酸二钠、聚乙烯醇、明胶、葡萄糖、瓜尔胶、液体葡萄糖、可压糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、聚氧化乙烯、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮、藻酸钠、西黄蓍胶、微晶纤维素、淀粉和玉米醇溶蛋白。高分子量结构添加剂的示例性浓度为0.1%-10%重量。在其它实施方案中,可包括膨胀剂(例如甘露糖醇、甘氨酸)。

[0670] 组合物可适于胃肠外给药。示例性组合物适于通过技术人员可获得的以下任何途径注射或输注给动物:例如关节内、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、大脑内(实质内)、脑室内、肌内、眼内、动脉内或损害内途径。胃肠外制剂通常可为无菌、无热原、等渗的水性溶液剂,

任选含有药学上可接受的防腐剂。

[0671] 无水溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油例如橄榄油和注射用有机酯例如油酸乙酯。水性载体包括水、醇/水性溶液、乳液或混悬液，包括盐水和缓冲培养基。胃肠外载体包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖(Ringers′ dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸盐林格氏液或固定油。静脉内载体包括流体和营养物补充物、电解质补充物，例如基于林格氏葡萄糖的那些等。还可存在防腐剂及其它添加剂，例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。一般参见Remington′s Pharmaceutical Science，第16版，Mack编辑，1980。

[0672] 可配制本文所述药物组合物用于以提供产品的局部浓度(例如推注、贮库作用)和/或特定的局部环境中稳定性或半寿期延长的方式受控递送或延缓递送。组合物可包括本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体与例如聚乳酸、聚乙醇酸等聚合化合物的微粒制备物以及以下作用剂的制剂：例如生物可降解基质、注射用微球体、微囊粒子、微囊体、生物可蚀解颗粒珠粒、脂质体，和提供然后可作为长效注射剂递送的活性剂的控释或缓释的可植入递送装置。用于配制这类延缓递送或受控递送工具的技术是已知的，已开发并使用各种聚合物以受控释放和递送药物。这类聚合物通常是生物可降解的和生物相容性的。对于提供药物贮库作用，可能需要聚合物水凝胶，包括通过对映体聚合物或多肽区段络合形成的聚合物水凝胶和具有温度或pH敏感性质的水凝胶，因为参与俘获生物活性蛋白质作用剂(例如包含超长CDR3的人源化抗体)的温和和水性条件。参见例如WO 93/15722中用于递送药物组合物的控释多孔聚合微粒的描述。

[0673] 用于该目的的合适材料包括聚丙交酯(参见例如美国专利号 3,773,919)、聚(a-羟基羟基羧酸)聚合物例如聚D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)、L-谷氨酸和γ乙基-L-谷氨酸共聚物(Langer等，J.Biomed.Mater. Res.，15:167-277(1981)和Langer，Chem.Tech.，12:98-105(1982))、乙烯乙酸乙酯或聚D(-)-3-羟基丁酸。其它生物可降解聚合物包括聚(内酯)、聚(缩醛)、聚(原酸酯)和聚(原碳酸酯)。缓释组合物还可包括可通过本领域已知的几种方法的任一种制备的脂质体(参见例如Eppstein等，Proc.Natl.Acad.Sci. USA，82:3688-92(1985))。载体本身或其降解产物在靶组织中就是无毒的，并且不应进一步恶化病况。如果在正常动物中无法获得目标病症模型，则这可通过在这类目标病症动物模型中的例行筛选来确定。

[0674] 已用人生长激素(rhGH)、干扰素-(rhIFN-)、白介素-2和MN rgp120成功地进行了用于缓释的重组蛋白微囊化。Johnson等，Nat.Med.，2:795-799 (1996)；Yasuda，Biomed.Ther.，27:1221-1223(1993)；Hora等， Bio/Technology.8:755-758(1990)；Cleland，″Design and Production of Single Immunization Vaccines Using Polylactide Polyglycolide Microsphere Systems (使用聚丙交酯聚乙交酯微球体系统的单一免疫疫苗的设计与生产)，″载于 Vaccine Design:The Subunit and Adjuvant Approach，Powell和Newman编辑 (Plenum Press:New York，1995)，第439-462页；WO 97/03692、WO 96/40072、WO 96/07399；以及美国专利号5,654,010。由于其生物相容性和广泛的生物可降解性质，使用聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)聚合物开发了这些蛋白质的缓释制剂。在人体内，PLGA的降解产物乳酸和乙醇酸可被快速清除。此外，该聚合物的降解性可取决于共分子量和组合物。Lewis，″Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymer(生物活性剂自丙交酯/乙交酯聚合物中的控释)，″载于：

M.Chasin和R.Langer(编辑),Biodearadable Polymers as Drug Delivery Systems (Marcel Dekker:New York,1990),第1-41页。缓释组合物的其它实例包括例如EP 58,481A、美国专利号3,887,699、EP 158,277A、加拿大专利号1176565;U.Sidman等,Biopolymers 22,547[1983];R.Langer等,Chem.Tech.12,98[1982];Sinha 等,J.Control.Release 90,261[2003];Zhu等,Nat.Biotechnol.18,24 [2000];以及Dai等,Colloids Surf B Biointerfaces 41,117[2005]。

[0675] 还考虑了生物粘附聚合物用于本公开内容的组合物中或与本公开内容的组合物一起作用。生物粘附剂是能够长时间粘附在生物基质上的合成和天然存在的材料。例如,卡波普和聚卡波非均为聚(丙烯酸)的合成交联的衍生物。基于天然存在的物质的生物粘附递送系统包括例如透明质酸,亦称为乙酰透明质酸。透明质酸是一种天然存在的粘多糖,由D-葡糖醛酸和N- 乙酰基-D-葡糖胺的残基组成。透明质酸存在于脊椎动物的胞外组织基质中,包括存在于结缔组织以及滑液和眼的玻璃状液和水状液中。透明质酸的酯化衍生物已被用来生产用于递送的是生物相容性和生物可降解的微球体(参见例如Cortivo等,Biomaterials(1991)12:727-730;EP 517,565;WO 96/29998;Illum等,J.Controlled Rel.(1994)29:133-141)。示例性的本公开内容的含有透明质酸的组合物以包含超长CDR3的人源化抗体:透明质酸聚合物为约0.1%:约40%(w/w)的量,包含透明质酸酯聚合物。

[0676] 生物可降解和生物不可降解的聚合物基体两者均可用来递送本公开内容的组合物,并且这类聚合物基体可包含天然或合成的聚合物。优选生物可降解基质。释放发生期间的时间基于聚合物的选择。通常,介于几小时和3-12个月时间之间的释放是最可取的。可用于形成生物可降解递送系统的示例性合成聚合物包括:乳酸-乙醇酸聚合物、聚酰胺、聚碳酸酯、聚亚烷基类、聚亚烷基二醇、聚环氧烷、聚对苯二甲酸亚烷基酯、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚乙烯卤化物、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙交酯、聚硅氧烷、聚酐、聚氨酯及其共聚物、聚(丁酸)、聚(戊酸)、烷基纤维素、羟基烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝酸纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸的聚合物、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧乙基纤维素、三醋酸纤维素、纤维素硫酸钠盐、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷基酯)、聚乙烯、聚丙烯、聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)、聚(对苯二甲酸亚乙酯)、聚(乙烯醇)、聚乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚苯乙烯和聚乙烯吡咯烷酮。示例性的天然聚合物包括藻酸盐及其它多糖包括葡聚糖和纤维素、胶原、其化学衍生物(例如烷基、亚烷基、羟化、氧化等化学基团的取代、添加及本领域技术人员常规进行的其它修饰)、白蛋白及其它亲水蛋白质、玉米醇溶蛋白及其它醇溶谷蛋白和疏水蛋白质、共聚物及其混合物。一般来说,这些材料通过酶促水解或体内暴露于水中、通过表面或整体降解而降解。聚合物任选呈在水中可吸收高达其重量的约 90%、还任选与多价离子或其它聚合物交联的水凝胶的形式(参见例如WO 04/009664、WO 05/087201、Sawhney,等,Macromolecules,1993,26,581-587)。

[0677] 递送系统还包括非聚合物系统,其是包括以下在内的脂质:甾醇例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸或中性脂肪例如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系

统;基于肽的系统;蜡涂层;使用常规粘合剂和赋形剂的压制片;部分融合的移植物等。具体实例包括但不限于:(a) 侵蚀系统,其中以例如描述于美国专利号4,452,775、4,675,189和5,736,152 基质内的形式包含所述产品,和(b)扩散系统,其中产品以受控速率从例如描述于美国专利号3,854,480、5,133,974和5,407,686的聚合物中渗透。脂质体含有可通过以下已知方法制备的产品,例如例如(DE 3,218,121;Epstein 等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,82:3688-3692(1985);Hwang等,Proc.Natl. Acad.Sci.USA,77:4030-4034(1980);EP 52,322;EP 36,676;EP 88,046;EP 143,949;EP 142,641;JP 83-118008;美国专利号4,485,045和4,544,545;和EP 102,324)。

[0678] 备选或另外,可通过将其上吸附或包封本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体的膜、海绵或其它合适的材料植入受累部位,来局部给予组合物。在使用植入装置时,可将装置植入任何合适的组织或器官中,并且通过推注,或通过连续给药,或通过使用连续输注的导管,可直接通过该装置递送本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体。

[0679] 可配制包含本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体的药物组合物例如作为干粉剂用于吸入法。还可在液化抛射剂中配制吸入溶液用于气雾剂递送。在又一种制剂中,可使溶液成雾状。用于肺部给药的其它药物组合物包括描述于例如WO 94/20069中的那些,其公开了肺部递送化学修饰的蛋白质。对于肺部递送,粒径应适于递送至远端肺。例如,粒径可为1μm-5μm;然而,例如,如果各颗粒是充分多孔的,则可使用较大的颗粒。

[0680] 可以口服给予含有本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体的某些制剂。可在有或没有常用于配混固体固体剂型(例如片剂和胶囊剂)的载体的情况下,配制以这种方式给予的制剂。例如,可设计胶囊剂以在使生物利用度最大化且使体循环前降解最小化时将制剂的活性部分释放胃肠道的点上。还可包括其它作用剂以促进选择性结合剂的吸收。还可使用稀释剂、矫味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、助悬剂、片剂崩解剂和粘合剂。

[0681] 另一种制剂可包括有效量的本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体、抗体片段、核酸或载体以及适于制备片剂的无毒赋形剂。通过将片剂溶于无菌水或另一种合适的载体中,可以单位剂量形式制备溶液剂。合适的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙;或结合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶;或润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0682] 鉴于本公开内容和制剂技术常识,可根据既定的给药途径、递送方式和所需剂量,来确定合适的和/或优选的药物制剂。无论给药方式如何,可根据患者体重、体表面积或器官大小,计算有效剂量。计算用于确定涉及本文描述的各制剂的合适剂量的进一步求精在本领域是按常规实现的,并且落入本领域常规进行的任何的范围内。可通过使用合适的剂量反应数据,确定合适的剂量。

[0683] 在一些实施方案中,提供具有修饰的Fc区的包含超长CDR3的人源化抗体或其片段,其中对天然存在的Fc区进行修饰以延长生物环境中抗体或片段的半寿期,例如,通过体外测定法测量的血清半寿期或半寿期。用于改变IgG的Fc区的原始形式的方法还描述于美国专利号6,998,253。

[0684] 在某些实施方案中，为了延长其血清半寿期，可能需要修饰抗体或片段，例如将分子例如PEG或其它水溶性聚合物(包括多糖聚合物)加到抗体片段中以延长半寿期。这也可通过例如将补救受体结合表位掺入抗体片段来实现(例如通过抗体片段合适区域的突变，或通过将表位掺入肽标签中，然后例如通过DNA或肽合成在末端或中部使肽标签与抗体片段融合)(参见国际公布号WO96/32478)。补救受体结合表位是指负责延长IgG分子的体内血清半寿期的IgG分子(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)的Fc区的表位。

[0685] 补救受体结合表位可包括其中来自Fc结构域的1个或2个环的任1个或多个氨基酸残基被转移到抗体片段的类似位置上的区域。甚至更优选来自Fc结构域的1个或2个环的3个或更多个残基被转移。仍更优选，从Fc 区(例如IgG的Fc区)的CH2结构域提取表位，并转移到抗体的CH1、CH3 或VH区或这类区域的一个以上中。或者，从Fc区的CH2结构域提取表位，并转移到抗体片段的C_L区或V_L区或两者上。另参见描述Fc区变体处其与补救受体相互作用的WO 97/34631和WO 96/32478。

[0686] 受体结合部位内残基的突变可导致效应子功能改变，例如ADCC或 CDC活性改变或半寿期改变。可能的突变包括一个或多个残基的插入、缺失或取代，包括被丙氨酸取代、保守取代、非保守取代或被来自不同IgG 亚类的相同位置上的相应氨基酸残基置换(例如IgG1残基被该位置上相应的IgG2残基置换)。例如，据报告，使IgG4中241的氨基酸位置处的丝氨酸突变成脯氨酸(存在于IgG1和IgG2的该位置)导致均质抗体的产生，以及与原来的嵌合IgG4相比，延长血清半寿期，并改进组织分布。(Angal等，Mol. Immunol.30:105-8，1993)。

[0687] 药盒/制造品

[0688] 作为另一方面，本公开内容包括药盒，其包含以有利于其实施本公开内容的方法的应用的方式包装的一种或多种化合物或组合物。在一个实施方案中，这类药盒包括容器中包装的本文所述化合物或组合物(例如包含仅含有超长CDR3的人源化抗体或与第二作用剂组合的组合物)与描述化合物或组合物在实施该方法中的用途的附于容器上的标签或包装说明书。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器等。容器可由各种材料(例如玻璃或塑料)构成。容器可具有无菌接口(例如容器可以是静脉内溶液袋或具有用皮下注射针可刺穿的瓶塞的小瓶)。制造品可包含(a)其中含有组合物的第一容器，其中组合物包含本文公开的包含超长CDR3的人源化抗体；和(b)其中含有组合物的第二容器，其中组合物包含其它治疗剂。本文公开的该实施方案的制造品还可包含表明可用于治疗特定病况的第一和第二组合物的包装说明书。备选或另外，制造品还可包含第二(或第三)容器，其含有药学上可接受的缓冲液，例如注射用抑菌水(BWFI)、磷酸缓冲盐水、林格氏液和葡萄糖溶液。还可包括从商业和用户观点看是所需的其它材料，包括其它缓冲剂、稀释剂、过滤器、针和注射器。优选化合物或组合物以单位剂型包装。药盒还可包括适于按照具体给药途径给予组合物或用于实施筛选测定法的装置。优选药盒含有描述使用包含超长CDR3的人源化抗体组合物的标签。

[0689] 下面是本公开内容的方法和组合物的实例。要了解，考虑上文提供的概述，可以实行各种其它实施方案。

实施例

[0690] 实施例1.

[0691] 包含牛源的超长CDR3的至少7个抗体重链可变区序列是可公开获取的。图1中的比对显示了这些序列。如图1所示，存在于这些可变区序列内超长CDR3的长度范围为56-61个氨基酸。引人注目的是，序列比对表明位于CDR3的N末端的氨基酸残基是特别保守的。在这些可变区序列每个中的第一半胱氨酸残基之后，发现了“TTVHQ”氨基酸序列模式及其变体。这是独特的，因为大多数物种的大部分重链可变区以氨基酸序列“CAK”或“CAR”结束。这种独特的序列基序(例如“TTVHQ”)可为超长CDR3的特有结构。

[0692] 此外，搜索黄牛基因组，在抗体基因座中发现编码“CTTVHQ”基序(例如SEQ ID NO：1)的未被描述的重链可变区DNA序列。该可变区序列在本文命名为VH-UL(SEQ ID NO:29)。在搜索牛基因组时首次发现的该序列基序，在包含超长CDR3的抗体中是重要的。

[0693] 为了产生包含超长CDR3的人源化抗体，鉴定了与牛来源的VH-UL序列(SEQ ID NO：29)同源的接纳体人构架的人可变区。人VH4家族的几个成员被鉴定为与VH-UL序列同源，然而VH4家族成员无一含有“CTTVHQ”基序。序列VH4-34*02(SEQ ID NO:33)、VH4-39(SEQ ID NO:31)和 VH4-59*03(SEQ ID NO:32)与VH-UL序列最同源(参见例如图5B)。

[0694] 在产生包含超长CDR3的人源化抗体的第一个示例性方法中，使用 VH4-39人接纳体构架(SEQ ID NO:31)。从VH4-39人接纳体构架中除去编码VH4-39的最后两个氨基酸残基(例如“AR”)的核苷酸，并在编码VH4-39 人接纳体构架的第2个半胱氨酸残基的核苷酸之后(例如在编码SEQ ID NO：31的氨基酸第97位的核苷酸之后)，将编码“TTVHQ”基序的核苷酸加到编码VH4-39人接纳体构架的DNA序列的3’端。接下来，使编码来自BLV1H12 的超长CDR3的一部分(例如在BLV1H12中的第一个谷氨酸残基(E)开始的超长CDR3的一部分；ETKKYQSCPDGYRERSDCSNRPACGTSDCCRVSVFGNCLTTLPVSYSYT YNYEWHVD)的DNA与编码“TTVHQ”基序的多核苷酸的3’端融合。最后，将编码以J区序列共有的保守色氨酸残基开始的部分人JH4区的DNA加至来源于BLV1H12的超长CDR3序列的一部分的3’端。得到编码包含超长 CDR3的部分人抗体的以下抗体基因：

cagctgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcactgtctct
ggtggctccatcagcagtagtagttactactggggctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggatt
gggagtatctattatagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatccgtagacacgtc
caagaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcagacacggctgtgtattactgt**actactgtgcac**
cagGAAACAAAAAAATACCAAAGTTGTCCTGATGGGTATAGAGAA
CGTTCGGATTGTAGTAACAGACCTGCTTGTGGTACTAGTGATTGT
TGTCGTGTTAGTGTTTTTGGTAATTGTCTTACTACTCTTCCTGTG
AGTTATAGTTATACTTACAATTACGAATGGCACGTCGATGTC*TGG*
GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG (SEQ ID NO: 377)

[0695] -普通字体-来源于人VH4-39

[0696] -带下划线-来源于VH-UL

[0697] -粗体-超长CDR3，来源于牛BLVH12

[0698] -斜体-来源于人JH4

[0699] 由该部分人可变区基因翻译的氨基酸序列为：

[0700]

cagctgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctc
Q L Q L Q E S G P G L V K P S E T L S L
acctgcactgtctctggtggctccatcagcagtagtagttactactggggctggatccgc
T C T V S G G S I S S S S Y Y W G W I R
cagcccccagggaaggggctggagtggattgggagtatctattatagtgggagcacctac
Q P P G K G L E W I G S I Y Y S G S T Y
tacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatccgtagacacgtccaagaaccagttc
Y N P S L K S R V T I S V D T S K N Q F
tccctgaagctgagctctgtgaccgccgcagacacggctgtgtattactgtactactgtg
S L K L S S V T A A D T A V Y Y **C** T T V
caccaggaaacaaaaaaatatccaaagttgtcctgatgggtatagagaacgttcggattgt
H Q E T K K Y Q S C P D G Y R E R S D C
agtaacagacctgcttgtggtactagtgattgttgtcgtgttagtgtttttggtaattgt
S N R P A C G T S D C C R V S V F G N C
cttactactcttcctgtgagttatagttatacttacaattacgaatggcacgtcgatgtc
L T T L P V S Y S Y T Y N Y E W H V D V
tggggccagggaaccctggtcaccgtctcctcag (SEQ ID NO: 377)
W G Q G T L V T V S S (SEQ ID NO: 378)

[0701] 在一个实施方案中，使该人源化VH序列符合读框地与人重链恒定区重组融合，并与用于重组抗体产生的轻链配对。

[0702] 在产生包含超长CDR3的人源化抗体的另一个示例性方法中，将来源于BLV5B8的超长CDR3(SEQ ID NO:7)掺入VH4-34人接纳体构架(例如 4-34*02(SEQ ID NO:33)或4-34*09(SEQ ID NO:34)以及人JH2区的一部分中以产生包含超长CDR3的人源化抗体。接下来，从VH4-34人接纳体构架中除去编码VH4-34人接纳体构架的最后两个氨基酸残基(例如“AR”)的核苷酸，在编码VH4-34人接纳体构架中的第二个保守半胱氨酸残基的核苷酸之后(例如在编码SEQ ID NO:33或34的氨基酸第95位的核苷酸之后)，将核苷酸编码“TTVHQ”基序加至VH4-34人接纳体构架的3’端。最后，将编码以J区序列共有的保守色氨酸残基开始的部分人JH2区的DNA加至来源于BLV5B8的超长CDR3序列的一部分的3’端。因此，提供编码包含超长CDR3的人源化抗体可变区的下列序列：

[0703]

caggtgcagctacaacagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatg
gtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccccagggaaggggctggagtggattggggaa
atcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaaga
accagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgt**Actactgtgcaccag**G
AAACCAGAAAAACCTGTTCTGATGGTTATATGGCTGTAGATAGTTGTG
GTCGTGGTCAGAGTGATGGTTGTGTCAATGATTGCAATTGTTGTTATTA
TGGTTGGCGGAACTGTCGCAGGCAGCCTGCAATTCAAAGTTACGAAT
TTCACGTCGATGCC*CTGGGGCCGTGGCACCCTGGTCACTGTCTCCTCAG*
(SEQ ID NO: 379)

[0704] -普通字体-来源于人VH4-39

[0705] -带下划线-来源于VH-UL

[0706] -粗体-超长CDR3，来源于牛BLVH12

[0707] -斜体-来源于人JH2

[0708] 由该部分人可变区基因翻译的氨基酸序列为：

[0709]

```
caggtgcagctacaacagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctc
 Q  V  Q  L  Q  Q  W  G  A  G  L  L  K  P  S  E  T  L  S  L
acctgcgctgtctatggtgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccc
 T  C  A  V  Y  G  G  S  F  S  G  Y  Y  W  S  W  I  R  Q  P
ccagggaaggggctggagtggattggggaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaac
 P  G  K  G  L  E  W  I  G  E  I  N  H  S  G  S  T  N  Y  N
ccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccagttctccctg
 P  S  L  K  S  R  V  T  I  S  V  D  T  S  K  N  Q  F  S  L
aagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtactactgtgcaccag
 K  L  S  S  V  T  A  A  D  T  A  V  Y  Y  C  T  T  V  H  Q
gaaaccagaaaaacctgttctgatggttatatggctgtagatagttgtggtcgtggtcag
 E  T  R  K  T  C  S  D  G  Y  M  A  V  D  S  C  G  R  G  Q
agtgatggttgtgtcaatgattgcaattgttgttattatggttggcggaactgtcgcagg
 S  D  G  C  V  N  D  C  N  C  C  Y  Y  G  W  R  N  C  R  R
cagcctgcaattcaaagttacgaatttcacgtcgatgcctggggccgtggcaccctggtc
 Q  P  A  I  Q  S  Y  E  F  H  V  D  A  W  G  R  G  T  L  V
Actgtctcctcag (SEQ ID NO: 379)
 T  V  S  S   (SEQ ID NO: 380)
```

[0710] 在一个实施方案中,然后将该人源化VH序列符合读框地与人重链恒定区重组融合,并与用于重组抗体产生的轻链配对。

[0711] 因此,任何重链可变区都可与轻链可变区配对以产生重组抗体。含有超长VH CDR3的牛抗体通常与限定的一组(restricted set)λ轻链配对。几个人VL序列可用于与来源于黄牛的λ区同源的上述序列配对,包括VL1-47、VL1-40、VL1-51、VL2-18。

[0712] 实施例2:

[0713] 编码包含超长CDR3的抗体的多核苷酸的文库可通过本领域已知的任何方法构建。所述多核苷酸文库可存在于多种载体(例如载体文库)中,包括例如存在于多种宿主细胞(例如宿主细胞文库)中的载体。文库可以任何已知方式存在,包括以空间寻址方式存在(参见例如WO 11/056997;和Mao等 (2010)Nat Biotech 28:1195-1202)。

[0714] 在示例性方法中,牛脾和淋巴结获自Animal Technologies(Tyler,TX) 或Texas A&M University。使用TRIzol试剂(Invitrogen,Carlsbad,CA, USA),从来自3种不同的牛(MID1、MID10和MID 11)的牛组织中分离总 RNA,接着使用RNeasy Mini Kit(Qiagen, Valencia,CA,USA),进行 DNA的柱消化。或者,cDNA可获自用抗原(例如BVDV)免疫的牛的淋巴结。接下来,按照生产商的方案,用Nanodrop(Thermal Scientific)、Qubit RNA 和Agilent 2100 Bioanalyzer(Agilent,Santa Clara,CA,USA)评价RNA的数量和质量。使用总RNA作为通过Superscript II(Invitrogen)催化的cDNA 合成的模板。

[0715] 然后对扩增的抗体可变区的文库进行深度测序。简单地说,使用3种牛(MID1、MID10和MID11)每种的bar-coded引物(表1)自牛脾cDNA扩增 V_H。

[0716] 表1.用于深度测序的Bar-coded引物

[0717]

引物#	同种型	引物
MID1 FW	IgG	CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGACGAGT GCGTTTGAGCGACAAGGCTGTAGGCTG (SEQ ID NO: 381)
MID1 RV	IgG	CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGACGAGT GCGTCTTTCGGGGCTGTGGTGGAGGC (SEQ ID NO: 382)
MID10 FW	IgM	CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGTCTCTAT GCGTTGAGCGACAAGGCTGTAGGCTG (SEQ ID NO: 383)
MID10 RV	IgM	CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGTCTCTAT GCGAGTGAAGACTCTCGGGTGTGATTCAC (SEQ ID NO: 384)
MID11	IgM	CCTATCCCCTGTGTGCCTTGGCAGTCTCAGTGATACG

[0718]

FW		TCTTTGAGCGACAAGGCTGTAGGCTG (SEQ ID NO: 385)
MID11 RV	IgM	CCATCTCATCCCTGCGTGTCTCCGACTCAGTGATACG TCTAGTGAAGACTCTCGGGTGTGATTCAC (SEQ ID NO: 386)

[0719] 接下来,按照Roche 454 GS FLX说明书,将V_H的扩增子自2%琼脂糖凝胶纯化并深度测序。用MUSCLE算法进行多重比对(Edgar(2004)Nucleic Acids Research 32:1792-1797)。执行MUSCLE以产生多个长CDR H3核苷酸比对,由于序列中观察到的大量异质性所致,其具有相对高的空位开放 (gap open)(-20.0)和空位延伸(gap extend)(-10.0)罚分。应用Smith-Waterman 算法以下列设置执行局部比对:匹配评分=2.0,错配罚分=-1.0,空位开放罚分=-2.0,和空位延伸罚分=-0.5。CDR H3的定义为构架3中保守半胱氨酸之后第3个残基至构架4中紧接保守色氨酸之前的残基。通过BLAST搜索经深度测序鉴定的多个超长V_H序列的牛基因组(装配Btau_4.6.1),来鉴定 V_HBUL。深度测序鉴定了共11,728个长度介于44和69个氨基酸残基的超长CDR3序列。深度测序的结果概括于下表2。

[0720] 表2.来自牛脾的深度测序结果的汇总

[0721]

来源(条形码)	牛#1 (MID1)	牛#1 (MID10)	牛#2 (MID11)
Ig类别	IgG	IgM	IgM
CDR H3长度范围	44-66	44-68	44-69
独特半胱氨酸模式的数目	655	449	847
独特的长CDR H3序列的总数	5633	1639	4456

[0722] 深度测序的结果还显示超长CDR3包含含有介于3和12个之间的半胱氨酸残基的半胱氨酸基序(例如半胱氨酸残基的形式)。针对3种不同的牛 (MID1、MID10和MID11)运行的深度测序以及其运行中的丰度显示了半胱氨酸形式的代表性实例(表3-5)。超长CDR3区中的半胱氨酸用符号“C”表示。2个半胱氨酸之间的氨基酸用符号“X_n”表示。图2A-C中提供了自深度测序鉴定的包含半胱氨酸基序的示例性序列。

[0723] 表3.来自MID1的超长CDR3中鉴定的半胱氨酸形式

[0724]

半胱氨酸形式(MID1)	丰度 (%)
$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$	10.44%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{15}C$	8.11%
$CX_{11}CXCX_5C$	5.22%
$CX_{11}CX_5CX_5CXCX_7C$	2.56%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$	1.47%
$CX_{10}CX_5CXCX_4CX_8C$	1.19%
$CX_{10}CX_6CX_6CXCX_7C$	1.08%
$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_8C$	1.05%
$CX_{10}CX_4CX_7CXCX_7C$	0.91%

[0725]

半胱氨酸形式(MID1)	丰度 (%)
$CX_{13}CX_8CX_8C$	0.91%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_7C$	0.59%
$CX_{10}CX_5CX_5C$	0.57%
$CX_{10}CX_5CX_6CXCX_7C$	0.50%
$CX_{10}CX_6CX_5CX_7CX_9C$	0.43%
$CX_9CX_7CX_5CXCX_7C$	0.41%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_9C$	0.36%
$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$	0.32%
$CX_7CX_3CX_6CX_5CXCX_5CX_{10}C$	0.32%
$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$	0.30%
$CX_{16}CX_5CXC$	0.23%

[0726] 表4.来自MID10的超长CDR3中鉴定的半胱氨酸形式

[0727]

半胱氨酸形式(MID10)	丰度(%)
$CX_{10}CXCX_4CX_5CXCX_2CX_3C$	2.87%
$CX_{10}CX_5CX_5C$	0.73%
$CX_{10}CXCX_4CX_5CX_{11}C$	0.67%
$CX_6CX_4CXCX_4CX_5C$	0.61%
$CX_{11}CX_4CX_5CX_6CX_3C$	0.55%
$CX_8CX_2CX_6CX_5C$	0.43%
$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_{10}C$	0.37%
$CX_{10}CXCX_6CX_4CXC$	0.31%
$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_2C$	0.31%
$CX_{14}CX_2CX_3CXCXC$	0.31%
$CX_{15}CX_5CXC$	0.31%
$CX_4CX_6CX_9CX_2CX_{11}C$	0.31%
$CX_6CX_4CX_5CX_5CX_{12}C$	0.31%
$CX_7CX_3CXCXCX_4CX_5CX_9C$	0.31%
$CX_{10}CX_6CX_5C$	0.24%
$CX_7CX_3CX_5CX_5CX_9C$	0.24%
$CX_7CX_5CXCX_2C$	0.24%

$CX_{10}CXCX_6C$	0.18%
$CX_{10}CX_3CX_3CX_5CX_7CXCX_6C$	0.18%
$CX_{10}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$	0.18%

[0728] 表5.来自MID11的超长CDR3中鉴定的半胱氨酸形式

半胱氨酸形式(MID11)	丰度 (%)
$CX_{12}CX_4CX_5CXCXCX_9CX_3C$	1.19%
$CX_{12}CX_4CX_5CX_{12}CX_2C$	0.96%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{11}C$	0.92%
$CX_{16}CX_5CXCXCX_{14}C$	0.70%
$CX_{10}CX_5CXCX_8CX_6C$	0.52%
$CX_{12}CX_4CX_5CX_8CX_2C$	0.49%
$CX_{12}CX_5CX_5CXCX_8C$	0.47%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_4CXCX_9C$	0.45%
$CX_{11}CX_4CX_5CX_8CX_2C$	0.45%
$CX_{10}CX_6CX_5CX_8CX_2C$	0.43%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_8C$	0.36%
$CX_{10}CX_6CX_5C$	0.31%

[0729]

$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_3CX_8CX_2C$	0.29%
$CX_{10}CX_6CX_5CX_3CX_8C$	0.29%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_6CX_5C$	0.25%
$CX_7CX_6CX_3CX_3CX_9C$	0.25%
$CX_9CX_8CX_5CX_6CX_5C$	0.22%
$CX_{10}CX_2CX_2CX_7CXCX_{11}CX_5C$	0.20%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_{13}C$	0.20%
$CX_{10}CX_6CX_5CXCX_2CX_8CX_4C$	0.20%

[0730]

[0731] 使用产生对于超长CDR有偏向的抗体可变区cDNA的文库的引物 5'-TTGAGCGACAAGGCTGTAGGCTG-3'(SEQ ID NO:387)和 5'-CTTTCGGGGCTGTGGTGG-AGGC-3'(SEQ ID NO:388),从实施例9中制备的cDNA扩增牛V_H区。接下来,通过用牛C_H1和人IgG Fc的重叠PCR,装配V_H区的混合物。简单地说,掺入EcoRI和NheI位点以连接至pFUSE 表达载体中,得到全长重链文库以备用于在哺乳动物细胞中表达。将连接产物转化至大肠杆菌中,挑选500个单一大肠杆菌转化子。然后使各转化子在单独的容器中生长过夜,使用Qiagen minprep试剂盒(Qiagen,Inc.),从各菌落中提取DNA,并使用寡核苷酸 5'-AGATCCAAGCTGTGACCGGC-3'(SEQ ID NO:389),通过BATJ,Inc. (San Diego,CA)测序。应用VectorNTI(Invitrogen,Inc.Carlsbad,CA)分析序列。排除重复序列、无插入的序列和编码短于35个残基的CDR的序列。选择含有独特的长CDR重链序列的132个克隆。然后将132个成员文库中的每条重链与编码无变化的牛轻链BLV1H12(SEQ ID NO:412)的pFUSE表达载体同时共转染至293T细胞中,以产生小的空间寻址文库(Mao等(2010) Nat Biotech 28:1195-1202)。将130,000个293T细胞/孔接种在24孔板中,并在37℃和5%CO_2下在含10%FBS(Invitrogen)和青霉素/链霉素/谷氨酰胺 (Invitrogen)的500ul DMEM培养基(Invitrogen)中生长过夜。将0.5μg的Hc-编码pFuse载体和0.5μg的编码Lc的pFuse载体加入25μl optimem (Invitrogen)中。将1μl脂质转染胺2000或293Fectin转染试剂(Invitrogen)加入25μl optimem中,温育5分钟。接下来,将DNA-optimem混合物和转染试剂-optimem混合物合并,并温育15分钟,加入293T细

胞中，允许在细胞上温育4-6小时。然后从孔中吸出培养基，用新鲜培养基更换，并允许细胞生长，且IgG分泌到培养基中持续4天。将含有IgG的细胞培养上清液收获在96孔板式中用于进一步测试。通过检测人F_c的夹心ELISA定量测定嵌合抗体，并通过ELISA针对与BVDV结合进行筛选。

[0732] 抗体然后分泌到培养基中，收获在96孔板式中以产生小的空间寻址文库用于进一步测试，包括通过ELISA针对与BVDV结合进行筛选。例如，进行ELISA以针对与BVDV的结合筛选抗体文库。简单地说，在37℃下将在100μL DPBS中杀死的BVDV(0.2μg)在96孔MaxiSorp ELISA板(Nunc) 中包被1小时。接下来，在37℃下将板用200μL含3％BSA溶液的DPBST、Dulbecco磷酸盐缓冲盐水、0.25％Tween 20封闭1小时。然后在37℃下将样品与含3％BSA的DPBST一起温育1小时。随后，各孔用200μL DPBST 洗涤5次。接下来，在37℃下以1:1,000稀释度将山羊抗人IgG(Fc)-HRP 缀合抗体(KPL Inc.)加入阻断溶液中并温育1小时。各孔然后用200μL DPBST洗涤10次。将100μL QuantaBlu(Pierce)工作液加入各孔中，在室温下温育5分钟后，在SpectraMax M5读板仪中以ex325/em420nm读板。鉴定了几个候选结合剂。克隆H12具有含6个半胱氨酸残基的63个残基 CDR3，并且能够以剂量依赖性方式牢固地结合BVDV。

[0733] 此外，按之前所述(参见例如Njongmeta等(2012)Vaccine 30:1624-1635)，通过转染的人胚肾(HEK)293A细胞(Invitrogen)的免疫血细胞计数分析，评价了嵌合重组抗体与BVDV抗原的结合。简单地说，使用脂质转染胺2000试剂(Invitrogen)，将生长在6孔组织培养板中的HEK 293A 单层培养物用2μg/孔编码BVDV抗原(N^{pro}，E2，或非结构蛋白质NS2-3)的质粒(pCDNA3.3，Invitrogen)转染，并在37℃与5％CO_2下温育48小时。单层培养物用冰冷的100％甲醇固定10分钟，用PBS漂洗，在用含有5％胎牛血清(封闭缓冲液)的PBS封闭1小时后，将单层培养物在封闭缓冲液中与10μg/ml小鼠抗FLAG M2-碱性磷酸酶(AP)-缀合物(Sigma)或与10 μg/ml嵌合重组抗体(H12或B8)一起在室温下温育1小时。还使用空载体转染的单层培养物反应以用作阴性对照，在封闭缓冲液中洗涤后，将用嵌合重组抗体探测的单层培养物在阻断缓冲液中与1/200稀释的AP缀合的山羊抗人IgG(Fc特异性)mAb(Sigma)一起温育1小时。在封闭缓冲液中洗涤后，使用Fast Red AS-MX底物(Sigma)，检测所有孔中的AP活性。使用配备照相机的IS70倒置光学显微镜(Olympus，Japan)，观察染色细胞并拍照。H12 牢固地结合用BVDV的NS2-3非结构蛋白质转染的HEK293A细胞，但是与未转染细胞弱结合，而B8具有与用BVDV的NS2-3非结构蛋白质转染的HEK293A细胞和未转染细胞两者的弱结合。

[0734] 实施例3：

[0735] 可以使用本领域已知的任何载体，或可将载体修饰以用于编码包含超长CDR3的重链可变区的核苷酸序列的克隆和/或表达。这类载体可任选包含，或经修饰以包含与编码包含超长CDR3的重链可变区的核苷酸序列连接的编码人免疫球蛋白(例如IgG)的Fc部分的核苷酸序列。此外，编码包含超长CDR3的重链可变区的核苷酸序列可按照已知方法修饰，使得超长 CDR3可接受编码非牛(例如非抗体或人)序列的核苷酸序列，包括例如通过用限制酶切酶的单向克隆。还可使用本领域已知的任何载体，或载体可经修饰以用于编码轻链可变区的核苷酸序列的克隆和/或表达。

[0736] 在一种示例性的方法中，可通过重组技术修饰载体以包含与编码IgG Fc的核苷酸

序列连接的编码具有超长CDR的重链可变区3的核苷酸序列。简单地说，编码人IgG1的CH1-CH2-CH3的核苷酸序列(SEQ ID NO:390) 通过PCR扩增，并通过链重叠延伸装配。接下来，采用相容的黏端策略以置换含人IgG1的CH1-CH2-CH3的载体pFUSE-hIgG2-Fc2(SEQ ID NO:457，InVivogen，San Diego CA)中编码的人Fc序列，这破坏 pFUSE-hIgG2-Fc2载体中既有的3'NheI位点，在SEQ ID NO:390的5'端产生NheI位点。修饰的pFUSE-hIgG2-Fc2载体("HC pFuse"，SEQ ID NO:458) 允许使用既有的EcoRI位点和新引入的NheI位点将VH片段插入信号序列和编码人IgG1的CH1-CH2-CH3的核苷酸序列之间。例如，来自牛抗体 BLV1H12的VH区(SEQ ID NO:392)通过PCR扩增，并使用EcoRI和NheI 限制性内切酶，在HC pFuse载体中符合读框地亚克隆至信号序列和编码人 IgG1的CH1-CH2-CH3的核苷酸序列之间，产生SEQ ID NO:393。

[0737] 或者，将编码非牛序列的核苷酸序列插入编码BLV1H12重链的CDR3 的核苷酸序列中。简单地说，通过PCR链重叠延伸，将一对BsaI位点引入编码BLV1H12的CDR3的核苷酸序列(SEQ ID NO:395)中。然后使用EcoRI 和NheI限制性内切酶，将BsaI位点掺入BLV1H12的CDR3编码序列内的修饰核苷酸序列符合读框地亚克隆至上述HC pFuse载体中的信号序列和编码人IgG1的CH1-CH2-CH3的核苷酸序列之间。接下来，使用具有BsaI 侧翼序列(BsaI flank)的寡引物(oligoprimer)，通过PCR扩增，修饰非抗体序列，包括编码白介素8(IL-8，SEQ ID NO:475)、白介素21(IL-21，SEQ ID NO:480)和CXCL12/SDF-1α(SEQ ID NO:479)(Origene)的cDNA和编码肽激素促生长素抑制素(SEQ ID NO:477)、毒液肽ProTx-II(SEQ ID NO:481) 和氯毒素(SEQ ID NO:478)和合成食鱼螺毒素肽齐考诺肽(SEQ ID NO:476)(IDTDNA)的寡引物，以包含产生以BsaI侧翼序列插入BLV1H12的CDR3 中的非牛序列的BsaI侧翼序列。接下来，用BsaI切割修饰非抗体序列中的 BsaI侧翼序列，符合读框地与BLV1H12 BsaI消化的载体连接，因此将编码非抗体序列的核苷酸序列插入BLV1H12重链可变区中，置换超长CDR3的一部分(例如富集半胱氨酸的部分)，并与编码BVL1H12可变区和 CH1-CH2-CH3的序列符合读框。

[0738] 同样，通过重组技术修饰载体，以包含编码轻链的核苷酸序列。简单地说，BLV1H12轻链序列(SEQ ID NO:412)通过PCR扩增以引入EcoRI和 NheI端。BLV1H12轻链可变区序列然后用EcoRI和NheI消化，并亚克隆至pFUSE-hIgG2-Fc2中，缺失pFUSE-hIgG2-Fc2编码Fc的一部分，将其用仅轻链序列(SEQ ID NO:459)置换。

[0739] 此外，采用重叠PCR扩增，连接来自BLV1H12轻链可变区和人λ轻链恒定区(SEQ ID NO:474)的序列。这通过PCR扩增以引入EcoRI和NheI 端。与人λ序列的杂交BLV1H12然后用EcoRI和NheI消化，亚克隆至 pFUSE-hIgG2-Fc2中，缺失pFUSE-hIgG2-Fc2编码Fc的一部分，并将其用仅轻链序列置换。

[0740] 实施例4：

[0741] 可通过本领域已知的任何方法在宿主细胞中表达(包括瞬时表达)编码包含超长CDR3的抗体的多核苷酸。

[0742] 在一种示例性的方法中，可将包含实施例2中产生的重链和轻链的载体转染至人胚肾(HEK)293细胞中，例如293T细胞或Freestyle™ 293-F细胞中。

[0743] 例如，将130,000个293T细胞/孔接种在24孔板中，并在37℃和5% CO_2下在含10% FBS(Invitrogen)和青霉素/链霉素/谷氨酰胺(Invitrogen)的 500μl DMEM培养基

(Invitrogen)中生长过夜。接下来,将0.5μg编码重链的pFuse载体(例如实施例2中产生的载体)和0.5μg编码轻链的pFuse载体 (例如实施例2中产生的载体)加入25μl Opti-MEM (Invitrogen)中。随后,将 1μl脂质转染胺2000或293Fectin转染试剂(Invitrogen)加入25μl Opti-MEM 中,并温育5分钟。然后将dna-Opti-MEM溶液和转染试剂-Opti-MEM溶液混合,并温育15分钟,加入293T细胞中,并允许在细胞上温育4-6小时。然后从各孔中吸出培养基,用新鲜培养基更换,允许细胞生长,并分泌IgG 到培养基中持续2-6天。

[0744] 此外,例如,在37℃和5%CO_2下,使1x10^6个293Freestyle悬浮细胞 /ml在Freestyle™293表达培养基(Invitrogen)和青霉素/链霉素/谷氨酰胺 (Invitrogen)中生长过夜。接下来,对于每毫升的细胞,在缓冲PBS中配制包含0.5μg编码重链的pFuse DNA和0.5μg编码Lc的pFuse的30μl溶液。此外,对于每毫升的细胞,将包含1μl 293Fectin转染试剂的溶液加入30μl PBS中,并温育5分钟。随后,将DNA和脂质转染胺溶液混合,并温育 15分钟后,将混合物加入细胞中。然后允许细胞生长,并分泌IgG到培养基中持续2-6天。

[0745] 在293T细胞或Freestyle™ 293-F悬浮细胞的生长期后,收获培养基,通过夹心ELISA,评价分泌到上清液中的IgG。简单地说,将Fc特异性抗人IgG(目录I2136,Sigma-Aldrich)在PBS中1:1000稀释,并包被在maxisorp 板(Nunc)上。接下来,将板用含2%BSA的TBST封闭,洗涤,将IgG分泌的上清液温育1小时。在用TBST洗涤后,将合适的HRP缀合的抗轻链抗体在TBST中1:1000稀释,并温育1小时(抗κ-HRP,目录号A-7164, Sigma-Aldrich;抗λ-HRP,目录号2070-05,Southern Biotech)。在用TBST 洗涤后,用TMB(目录号TMBS-1000-01,BioFX)检测HRP,并用0.6M H_2SO_4中和。随后,测量吸光度(A450),并与已知IgG浓度的标准曲线比较,以测定细胞培养上清液中人抗体的浓度。

[0746] 通过ELISA,测定来自用编码BLV1H12与人CH1-CH2-CH3并置换 CDR3(实施例3中产生的CDR3)的至少一部分(实施例3中产生的CDR3) 的重链构建体和编码BLV1H12 LV-人λLC的轻链构建体转染的细胞的上清液的抗体的收率,并归一化至BLV1H12-IL8的收率(表6)。ELISA表明,与BLV1H12-IL8(最高表达子)相比,用于置换CDR3的一部分的一些序列 (例如齐考诺肽(zinconotide))对抗体的表达具有较少影响,而用于置换CDR3 的一部分的一些序列(例如促生长素抑制素、氯毒素、SDF1(α)、IL21)对抗体表达具有适度影响,其它序列(ProTxII)对抗体表达具有甚至更大的影响 (表6)。

[0747] 表6.具有长CDR3置换物的BLV1H12的表达收率

[0748]

重链V区	轻链	归一化收率(最高表达子的%)
BLV1H12-IL8	BLV1H12-HuλC	100
BLV1H12-齐考诺肽	BLV1H12-HuλC	94.7
BLV1H12-促生长素抑制素	BLV1H12-HuλC	46.5
BLV1H12-氯毒素	BLV1H12-HuλC	39.7
BLV1H12-SDF1(α)	BLV1H12-HuλC	38.9
BLV1H12-IL21	BLV1H12-HuλC	32.3
BLV1H12-ProTxII	BLV1H12-HuλC	2.1

[0749] 实施例5:

[0750] 包含超长CDR3的人种系序列可通过本领域已知的任何方法评价以鉴定允许包含

非牛序列的超长CDR3表达的人种系序列。

[0751] 在一种示例性的方法中，采用重叠PCR将BsaI位点插入人种系可变区 VH1-24、VH1-46、VH1-69、VH3-23、VH4-4和VH4-34中。接下来，采用PCR以将EcoRI和NheI位点引入信号序列和包含实施例2中产生的 BLV1H12的HC pFuse载体的CH1-CH2-CH3区之间用于亚克隆。随后，将 IL-8-GSG盒(SEQ ID NO:399)引入各人种系构建体的BsaI位点中，得到 VH1-24+CDR3-IL8(SEQ ID NO:425)、VH1-46+CDR3-IL8(SEQ ID NO: 426)、VH1-69+CDR3-IL8(SEQ ID NO:427)、VH3-23+CDR3-IL8(SEQ ID NO:428)、VH4-4+CDR3-IL8(SEQ ID NO:429)和VH4-34+CDR3-IL8(SEQ ID NO:430)。接下来，如实施例4所述，将编码人种系重链和CDR3-IL8 构建体的各pFuse载体用编码BLV1H12 LV的pFuse载体(SEQ ID NO:474) 共转染，允许表达IgG并将这些IgG分泌到培养基中。然后如实施例4所述，采用ELISA以测定IgG收率。测定构建体的收率，并归一化至最高表达构建体。出乎意料的是，来自牛的CDR3不易转座到任何人重链可变区中。VH4-4具有最高收率，尽管VH4-34与BLV1H12序列具有最接近的序列同源性(表7)。

[0752] 表7.具有超长CDR3的人源化重链的表达收率(删除具有IgG nM的最后一栏值，只显示归一化值)。

[0753]

重链可变区:	归一化收率(最高表达子的%)
BLV1H12+CDR3IL8	100
BLV1H12	58.4
VH1-24 BLVCDR3IL8	4.4
VH1-46 BLVCDR3IL8	2.4
VH1-69 BLVCDR3IL8	1.4
VH3-23 BLVCDR3IL8	14.7
VH4-4 BLVCDR3IL8	22.5
VH4-34 BLVCDR3IL8	5.4

[0754] 实施例6：

[0755] 可通过针对非牛序列与其结合配偶体的结合的本领域已知的任何方法，包括例如流式细胞术，评价包含具有非牛序列的超长CDR3(例如用非牛序列置换CDR3的至少一部分)的抗体，包括人源化抗体。

[0756] 在一种示例性的方法中，通过流式细胞术，针对与CXCR1表达细胞的结合，评价包含具有IL-8插入序列的CDR3(例如IL-8序列置换CDR3的一部分)的BLV1H12 IgG。简单地说，表达来源于U2OS细胞的功能被证实的CXCR1的细胞系获自DiscoveRx，并按照生产商说明书培养(目录号 93-0226C3，DiscoveRx Corporation，Freemont，CA)。亲代细胞系U2OS获自ATCC，并在与CXCR1细胞相同的条件下培养。然后通过流式细胞术，针对与细胞的结合测试细胞培养上清液。贴壁U2OS或CXCR1-U2OS细胞用Accutase(Innovative Cell Technologies，Inc.，San Diego，CA)解离，用等体积的含有10％血清的培养基中和，以1000g离心，重新悬浮于含2％BSA 的PBS中。接下来，将细胞分配到微量滴定板中以实现30,000-300,000个细胞/孔，再次离心，重新悬浮于含有表达的IgG的细胞培养上清液中，或含IgG的细胞培养上清液的稀释液中。使用荧光缀合的抗人Fc抗体以检测表达的抗体与细胞

的结合。随后，然后通过流式细胞术(例如FACS)，测量细胞荧光，针对所测试的抗体和细胞类型的各种组合，计算任意荧光单位(AFU)中位值，这显示了IgG与所述细胞结合的程度。CXCR1-U2OS细胞与U2OS亲代细胞的荧光中位值的比率(IgG结合)表示包含具有IL-8插入序列的CDR3的BLV1H12IgG对CXCR1具有特异性(表8)。

[0757] 表8.BLV1H12构架与CXCR1 U2OS细胞的结合

[0758]

	ULcowV (任意荧光单位(AFU)中位值)	ULcowV+IL8 (任意荧光单位(AFU)中位值)
亲代 U2OS	4	76
CXCR1-U2OS	4	707

[0759] 此外，通过上文所述流式细胞术，针对与CXCR1表达细胞的结合，评价了描述于实施例5的人种系CDR3-IL8 IgG。通过较高的荧光值表明IgG 与CXCR1-U2OS细胞结合，但也可检测到与U2OS亲代细胞的非特异性结合。对于指定的含CDR3-IL-8的IgG，通过CXCR1-U2OS细胞中的荧光与亲代U2OS细胞中的荧光的比率，揭示了与CXCR1的特异性结合(表9)。虽然BLV1H12支持与CXCR1的强特异性结合(表8)，但是人种系IgG中的IL-8显示与CXCR1的较弱结合，或在与CXCR1-U2OS细胞以及亲代对照细胞两者的强结合中所观察到的非特异性相互作用。用VH4-34观察到在人种系IgG内与IL-8的CXCR1的最大特异性相互作用。

[0760] 表9.具有CDR3-IL8的IgG与CXCR1 U2OS细胞的结合

[0761]

具有 HC V 区的 IgG:	亲代 U2OS	CXCR1-U2OS	CXCR1/亲代之比
BLV1H12	5	9	1.9
VH1-24 +CDR3-IL8	5	23	4.3
VH1-46 +CDR3-IL8	5	6	1.1
VH1-69 +CDR3-IL8	20	78	4.0
VH3-23 +CDR3-IL8	534	1443	2.7
VH4-4 +CDR3-IL8	1007	3079	3.1
VH4-34 +CDR3-IL8	70	648	9.3

[0762] 在另一种示例性的方法中，使用上述CXCR1-U2OS DiscoveRx细胞(目录号93-0226C3，DiscoveRx)，测试了IL-8激活的CXCR1受体。对 DiscoveRx细胞进行改造，使得被配体激活时，所产生的募集至GPCR的β- 抑制蛋白也引起存在于细胞系中的发光报道酶激活。PathHunter检测试剂盒 (目录号93-001，DiscoveRx)中包括溶解试剂和发光底物，所述试剂盒按照生产商说明书使用。以15,000个细胞/孔接种U2OS-CXCR1细胞，并在无血清的EMEM培养基进行血清饥饿过夜。接下来，除去培养基，将细胞在 37℃下与含有IL-8或具有IL-8插入CDR3中IgG的稀释液或对照抗体的80 μl 1:1 EMEM和PBS一起温育1小时。1小时后，加入40μl PathHunter检测试剂混合物。随后，在室温下1小时后，使用发光读板仪测量各孔中的发光。较高的发光信号显示在IL-8或IgG的测试浓度下更多地激活CXCR1 受体。通过按比例放大实施例4的转染方法，按照生产商说明书(目录号 17-1279-03 GE Healthcare)使用蛋白A琼脂糖凝胶从培养基中纯化IgG，并在洗脱后透析至PBS中，来纯化IgG。通过A280和计算的摩尔消光系数求出蛋白质收率。递增浓度的BLV1H12-IL8 IgG激活CXCR1至某种类似于

与用IL-8所观察到的激活程度，而递增浓度的BLV1H12IgG对CXCR1激活无作用(表10)。

[0763] 表10.像可溶细胞因子或CDR3置换一样通过IL-8激活CXCR1

[0764]

nM	IL-8 (平均 RLU)	BLV1H12-IL8 IgG (平均 RLU)	IgG_BVL1H12 IgG (平均 RLU)
500.00	5720	6641	484
166.67	6770	6207	525
55.56	7365	5509	511
18.52	7295	5071	529
6.17	5869	4428	517
2.06	4110	3645	495
0.69	1939	2651	516
0.23	940	1515	455
0.08	504	822	461
0.01	440	435	460

[0765] 此外，针对CXCR1的激活，测试了其中IL-8植入VH4-4人种系可变区中的抗体。将具有VH4-4+CDR3-IL8的IgG(SEQ ID NO:429)与 BLV1H12+CDR3-IL8和IgGVH4-4CDR3BsaI(缺乏IL-8插入序列)(SEQ ID NO:431)进行比较。针对实验功能，测试31.5nM下单一浓度的可溶性IL-8 作为阳性对照，得到55525平均RLU的激活。(表11)。虽然具有IL-8插入人VH4-4可变区的IgG的确激活CXCR1，但不像具有BLV1H12序列的IgG 的等剂量一样有效。

[0766] 表11.通过具有CDR3 IL-8的IgG激活CXCR1

[0767]

IgG (nM)	BLV1H12 +CDR3-IL8 (平均 RLU)	VH4-4 +CDR3-IL8 (平均 RLU)	VH4-4 +CDR3-BsaI (平均 RLU)
261.500	56349	36481	7545
87.167	52128	29623	7139
29.056	47621	24889	7104
9.685	39280	15545	7174
3.228	34544	10233	7034
1.076	23700	8012	7184
0.359	13278	7338	6687
0.120	8867	7513	7331
0.040	7736	7323	6973

[0768]

0.013	7329	6956	7048
0.004	7240	7067	7387
0.001	7437	7142	7500

[0769] 实施例7：

[0770] 可对实施例5中产生的人源化抗体进行修饰以包含重链CDR1和/或 CDR2中的一个或多个氨基酸取代。可在假设与CDR3相互作用的位置处将这类氨基酸取代引入人种系CDR1和CDR2中。

[0771] 在一种示例性的方法中，VH4-34 CDR1和/或CDR2的某些残基用 BLV1H12的相应

CDR1和/或CDR2残基取代。简单地说，通过重叠PCR，修饰编码重链VH4-34 CDR3-IL8的pFuse载体，以将全部CDR1用 BLV1H12的序列(VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛，SEQ ID NO:432)或全部CDR2用BLV1H12的序列(VH4-34+CDR3-IL8_CDR2牛，SEQ ID NO:433) 置换。此外，采用重叠PCR，将点突变G31D和Y32K引入CDR1中 (VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D，Y32K，SEQ ID NO:434)或将点突变E50S引入CDR2中(VH4-34+CDR3-IL8_CDR2 E50S，SEQ ID NO:435)。将这些重链构建体与BLV1H12轻链配对，并按实施例4所述表达。按实施例 6所述测定收率和CXCR1结合(表12)。

[0772] 表12.VH4-34 CDR3-IL8 IgG的CDR1和CDR2修饰

[0773]

重链	IgG 收率归一化	FACS CXCR1/ 亲代比率
BLV1H12	100	1.9
VH4-34+CDR3-IL8	20	9.3
VH4-34+CDR3-IL8 + 牛CDR1	29	2.1
VH4-34+CDR3-IL8 + 牛CDR2	9	8.0
VH4-34+CDR3-IL8 + E31D,Y32K	19	8.1
VH4-34+CDR3-IL8 + E50S	27	4.0

[0774] 实施例8：

[0775] 可将包含超长CDR3的抗体，包括包含其中CDR3的至少一部分被非牛序列置换的超长CDR3的抗体，与人轻链配对。

[0776] 在一种示例性的方法中，通过共转染编码重链BLV1H12+CDR3-IL8的 pFuse载体与编码若干人种系轻链每一个的pFuse载体(例如SEQ ID NO：445-456)或BLV1H12轻链(SEQ ID NO:412)，研究与人种系轻链生产性配对的BLV1H12+CDR3-IL8灵活性。合成这些人种系轻链序列(Genscript， Inc)，与实施例3一样通过PCR扩增用于通过EcoRI和NheI亚克隆至pFUSE LC载体中。如实施例3一样，将编码BLV1H12+CDR3-IL8的pFUSE载体与编码轻链的pFUSE载体共转染。然后如实施例5一样，针对与CXCR1 细胞的特异性结合，通过FACS测试分泌的IgG(表13)。当作为 BLV1H12+CDR3表达时，人种系轻链不易支持IL-8的功能。

[0777] 表1.当与种系人轻链配对时BLV1H12+CDR3-IL8的评价

[0778]

轻链	FACS CXCR1/亲代比率
A20J1	0.8
A27J3	0.9
L6J1	0.8
L25J1	1.3
V1-2J7	0.8
V1-7J1	0.6
V1-11J2	0.8
V1-13J5	2.9

V1-16J6	0.6
V2-13J2	0.9
V2-14J4	1.0
V2-15J7	1.1
V2-17J2	2.0
V3-4J1	1.2
V5-4J2	0.8
BLV1H12	5.0

[0779] 或者,使用BLV1H12轻链可变区作为引导,鉴定具有最接近同源性的人种系序列为V1-47和V1-51。合成具有所需EcoRI和NheI限制位点的这些轻链序列(SEQ ID NO:455,456)(IDTDNA,Inc.)用于亚克隆至pFuse载体中。随后,使编码V1-47或V1-51的pFuse载体与编码具有实施例6中所述CDR1或CDR2修饰的VH4-34+CDR3-IL8、VH4-34+CDR3-IL8的pFuse 载体(SEQ ID NO:432-435)以及编码CDR1和CDR2修饰两者的组合的载体 (例如VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2牛,SEQ ID NO:436; VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2 E50S,SEQ ID NO:437; VH4-34+CDR3-IL8_CDR1G31D,Y32K_CDR2牛,SEQ ID NO:438; VH4-34+CDR3-IL8_CDR1G31D,Y32K_CDR2 E50S,SEQ ID NO:439)配对。使这些IgG表达,通过ELISA测定产生,并通过上文所述流式细胞术,测量CXCR1结合特异性(表14)。

[0780] 表14.具有CDR1和CDR2修饰并与Lc V1-47或V1-51配对的VH4-34 CDR3-IL8 IgG的表达产量和CXCR1特异性

[0781]

HC VH4-34 CDR3-IL8+		nM IgG		CXCR1/亲代比率	
Hc-CDR1	Hc-CDR2	V1-47	V1-51	V1-47	V1-51
G31D Y32K	VH4-34	1	2.5	3.6	3

[0782]

牛	VH4-34	3	8.5	5.1	2.4
VH4-34	VH4-34	1.5	-0.4	2.6	2.9
G31D Y32K	E50S	2	4.6	1.4	3
牛	E50S	---	22.8	2.6	3.1
VH4-34	E50S	3.3	3.3	3.3	1.8
G31D Y32K	牛	-0.1	2.3	2	2.6
牛	牛	0.7	4.9	4.6	3.1
VH4-34	牛	0.6	0.6	2.5	3.9

[0783] 实施例9:

[0784] 人种系轻链,包括可与包含超长CDR3的重链配对的轻链,可通过本领域已知的任何方法修饰。所述修饰可包括人轻链中某些氨基酸残基的取代成为牛轻链序列中相应位置上的那些残基。修饰的轻链可改进包含超长 CDR3的抗体的产量和/或提高其结合特异性。

[0785] 在一种示例性的方法中,如实施例4所述,通过重叠PCR制备V1-51 的变体,并亚克隆至pFuse载体中用于表达。V1-51的工程改造变体具有:i)CDR1中引入的取代I29V和N32G(SEQ ID NO:440),ii)CDR2中的残基 DNN(氨基酸51-53)变为GDT(SEQ ID NO:441),iii)

CDR2中和附近的残基DNNKRP(SEQ ID NO:471变为GDTSRA(SEQ ID NO:472),或iv)使N 端的14残基与具有点突变S2A、T5N、P8S、A12G、A13S和P14L的BLV1H12 轻链的前14个残基相同(SEQ ID NO:443),或v)将ii)和iv)所示变化组合 (SEQ ID NO:444)。使这些V1-51变体与编码VH4-34+CDR3-IL8(SEQ ID NO:430)、VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛(SEQ ID NO:432)、VH4-34+CDR3-IL8_CDR2牛(SEQ ID NO:433)或VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 牛CDR2牛(SEQ ID NO:436)的重链配对。按上文所述进行转染和ELISA,如前所述加以改动,即将细胞重新悬浮于含2%BSA的PBS加2ug/ml硫酸肝素中,采用流式细胞术评价CXCR1结合特异性,并且在细胞中温育期间使IgG归一化至10nM。只有重链和轻链的某些组合支持可检出的表达(表15)。针对CXCR1结合特异性,测试了表达重链和轻链的那些组合(表16)。

[0786] 表15.VH4-34+CDR3-IL8变体和V1-51变体的表达产量(nM IgG)

[0787]

		VH4-34 CDR3-IL8	VH4-34 CDR3-IL8 CDR1-牛	VH4-34 CDR3-IL8 CDR2-牛	VH4-34 CDR3-IL8 CDR1-牛和 CDR2-牛
	Hc				
	CDR1:	人	牛	人	牛
	CDR2:	人	人	牛	牛
V1-51		1	5	0	13
V1-51 CDR1 I29V, N32G		-1	5	0	3
V1-51 CDR2 DNN 至 GDT		-1	23	-1	5
V1-51 CDR2 DNNKRP (SEQ ID NO: 471)至 GDTSRA (SEQ ID NO: 472)		-1	4	1	23
V1-51 S2A,T5N,P8S,A12G,A13S, P14L		0	38	-1	22
V1-51 S2A,T5N,P8S,A12G,A13S, P14L 和 DNN 至 GDT		0	37	0	1

[0788]

[0789] 表16.VH4-34+CDR3-IL8变体和V1-51变体的CXCR1特异性

[0790]

		VH4-34 CDR3-IL8	VH4-34 CDR3-IL8 CDR1-牛	VH4-34 CDR3-IL8 CDR2-牛	VH4-34 CDR3-IL8 CDR1-牛和 CDR2-牛
	Hc				
	CDR1:	人	牛	人	牛
	CDR2:	人	人	牛	牛
V1-51		nt	7.2	nt	11.1
V1-51 CDR1 I29V, N32G		nt	8.9	nt	11.8
V1-51 CDR2 DNN 至 GDT		nt	5.6	nt	16.7
V1-51 CDR2 DNNKRP (SEQ ID NO: 471)至 GDTSRA (SEQ ID NO: 472)		nt	8.0	nt	6.9
V1-51 S2A,T5N,P8S,A12G,A13S,P14L		nt	4.7	nt	12.2
V1-51 S2A,T5N,P8S,A12G,A13S,P14L 和 DNN 至 GDT		nt	6.8	nt	

[0791] 实施例10：

[0792] 可产生在抗体构架(例如重链构架)内包含超长CDR3的文库，包括例如包含超长CDR3的至少一部分的文库。所述文库可包含不同的超长CDR3 序列、位于超长CDR3的半胱氨酸结构域中的一个或多个半胱氨酸残基之间的不同的一个或多个残基，或可在超长CDR3中插入不同的非牛肽(例如置换超长CDR3的一部分)。抗体构架可来源于牛序列例如VH-UL、人种系序列或例如描述于实施例7的修饰的人种系序列。具有不同的超长CDR3 的重链可与牛、人的轻链或修饰的组成(参见例如实施例9)配对用于表达包含不同的超长CDR3的抗体或抗体片段的文库。

[0793] 在一种示例性的方法中，产生文库，其中文库包含不同的超长CDR3 序列(例如存在于含有多个不同超长CDR3序列的文库中的多样性)。例如，多个不同的超长CDR3序列获自由免疫或未免疫的牛的脾和/或淋巴结提取的cDNA。或者，通过例如实施例2所述的测序技术，从cDNA中获取多个不同的超长CDR3序列的信息。然后从分离的cDNA扩增cDNA来源的牛序列或根据cDNA的测序合成，并将不同的CDR3序列插入抗体构架中用于表达具有超长CDR3序列的IgG，产生具有来源于牛的CDR3的IgG 的文库。IgG文库可以任何形式存在，包括作为空间寻址阵列，参见例如 WO 11/056997；和Mao等(2010)Nat Biotech 28:1195-1202)。

[0794] 在另一种示例性的方法中，产生文库，其中文库的成员包含具有某一半胱氨酸结构域或多个半胱氨酸结构域的超长CDR3，其中成员在位于半胱氨酸结构域中的一个或多个半胱氨酸残基之间的一个或多个残基中不同。例如，在序列$CX_{10}CX_5CX_5CXCX_7C$(SEQ ID NO：41)中，靠改变任何X残基或改变X残基的组合产生文库，以产生CDR3内的多样性。通过简并核苷酸合成、易错PCR、基因合成或本领域已知的在核苷酸序列产生变化的任何其它方法引入所述多样性。然后将这些超长CDR3环与编码抗体构架的整合。然后使重链序列与人或修饰的人轻链序列配对用于共转染和表达以包含自牛CDR3工程改造的抗体文库。

[0795] 在另一种示例性的方法中，产生文库，其中文库的成员包含在插入超长CDR3中(例如转换超长CDR3的一部分)的非牛序列中具有多样性的超长 CDR3。超长CDR3容许抗体构架

内大的非牛序列插入(例如细胞因子、肽激素、信号转导结构域和节肢动物毒素或爬行动物毒液的组分蛋白质),包括例如富含半胱氨酸的插入序列,并支持如实施例4和实施例6中表明的由非牛序列编码的肽的独立功能。编码非牛序列的序列通过PCR由cDNA 扩增或合成,并在有或没有接头序列的情况下掺入抗体序列中,使得它们在超长CDR3内表达、替换超长CDR3或置换超长CDR3的至少一部分表达。上面的实施例3给出了将非牛序列插入载体用于表达的示例性方法。然后使重链序列与人或修饰的人轻链配对用于共转染和表达。例如,将非牛序列插入HC pFUSE中,所述HC pFUSE编码来自BLV1H12的具有CDR1 和CDR3修饰的VH4-34*02。简单地说,两侧被超长CDR3(以下带下划线的序列)侧接(flanked)的包含BsaI盒的HC pFuse载体的一部分(参见实施例 3;在以下序列中用粗体表示)被非牛序列置换。

[0796] caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagacgctgtccctcacctgcacagcaag cgggttttcactgagcgacaaggcagtgggatggattcgccagcccccagggaaggggctggagtggattggg gaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtcca agaaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtacctctgtgcaccag gaaactaagaaataccagagc**gagacctactatggttcgggtctc**tcttatacctacaattatgaatggcatgtgg atgtctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc (SEQ ID NO: 472)

[0797] 在BsaI盒用非牛序列置换后,使非牛序列(在下面的序列中称为插入,用粗体文本表示)定位,使得在两侧侧接超长CDR3的一部分。

[0798] qvqlqqwgagllkpsetlsltctasgfslsdkavgwirqppgkglewigeinhsgstnynpslksrvt isvdtsk nqfslklssvtaadtavyyctsvhqetkkyqs-插入-sytynyewhvdvwgqgllvtvssas(SEQ ID NO:473)

[0799] 然后使重链序列与人或修饰的人轻链配对用于共转染和表达。

[0800] 实施例11:

[0801] 人种系轻链,包括可与包含超长CDR3的重链配对的轻链,可通过本领域已知的任何方法修饰。所述修饰可包括人轻链中某些氨基酸残基的取代。

[0802] 使描述于实施例9的轻链V1-51变体通过重叠PCR修饰,并亚克隆至 pFuse载体中以引入K46R和L47T突变。举例来说,对具有点突变S2A、 T5N、P8S、A12G、A13S、P14L、D51G、N52D和N53T的V1-51(SEQ ID NO:444;SEQ ID NO:792)进行修饰以还包括突变K46R和L47T,编码具有点突变S2A、T5N、P8S、A12G、A13S、P14L、K46R、L47T、 D51G、N52D和N53T的V1-51(SEQ ID NO:486;SEQ ID NO:780)。再举例来说,采用重叠PCR以将之前的V1-51点突变类别与K46R和L47T 点突变结合,以产生i)VL1-51S2A、T5N、P8S、A12G、A13S、P14L、 K46R、L47T、D51G、N52D、N53T、K54S、P56A(SEQ ID NO:487; SEQ ID NO:781),ii)VL1-51I29V、N32G、K47R、L47T、D51G、N52D、 N53T(SEQ ID NO:488;SEQ ID NO:782),iii)VL1-51I29V、N32G、K47R、 L47T、D51G、N52D、N53T、K54S、P56A(SEQ ID NO:489;SEQ ID NO: 783)。

[0803] 可对人源化抗体,包括按实施例5所述产生的那些进行修饰,例如以在重链可变区中包含一个或多个氨基酸变化/取代(参见例如实施例7)。在一种示例性的方法中,选择VH-34的某些残基用于取代或修饰。

[0804] 采用重叠PCR,对在CDR1和CDR2中具有不同突变的 VH4-34+CDR3-IL8构建体进行进一步修饰以编码点突变Q5R和Q6E。举例来说,对实施例5中编码VH4-34+CDR3-IL8的构建体(SEQ ID NO:430; SEQ ID NO:793)进行修饰以编码点突变Q5R和Q6E(SEQ ID NO:490; SEQ ID NO:784)。另使具有实施例7所述CDR1或CDR2修饰的相关构建体(SEQ ID NO:432-

435;SEQ ID NO:794-797)突变以编码Q5R和 Q6E,得到i)VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E(SEQ ID NO:491;SEQ ID NO:785),ii) VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-E50S_Q5RQ6E(SEQ ID NO:492;SEQ ID NO:786),iii)VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E(SEQ ID NO:494; SEQ ID NO:788)和iv)VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-牛_Q5RQ6E(SEQ ID NO:495;SEQ ID NO:789)。CDR1-牛是指突变A23T、V24A、Y25S、 G27F、F29L、G31D、Y32K、Y33A、W34V和S35G的组别。CDR2-牛是指点突变I48L、E50S、N52D、H53T、S54G、S56N和N58G的组别。

[0805] 例如,还通过PCR,对如实施例8所述编码CDR1和CDR2修饰两者的组合的载体(SEQ ID NO:436、437和439;SEQ ID NO:798、799、801) 进行修饰以加入点突变Q5R和Q6E,产生i)VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E(SEQ ID NO:493;SEQ ID NO:787),ii)VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛 _CDR2-E50S_Q5RQ6E(SEQ ID NO:496;SEQ ID NO:790)和iii) VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E(SEQ ID NO:497; SEQ ID NO:791)。含有突变Q5R和Q6E的这些新的VH4-34变体概括于表17中。

[0806]

表 17. 具有 Q5R、Q6E 和 CDR1 和/或 CDR2 突变的 VH4-34+CDR3-IL8

核苷酸 SEQID NO:	构建体名称:	CDR1	CDR2
490	VH4-34+CDR3-IL8_Q5RQ6E	人	人
491	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E	G31D,Y32K	人
492	VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-E50S_Q5RQ6E	人	E50S
493	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E	G31D,Y32K	E50S
494	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E	牛	人
495	VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-牛_Q5RQ6E	人	牛
496	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-E50S_Q5RQ6E	牛	E50S
497	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E	牛	牛

[0807] 实施例12

[0808] 包含超长CDR3的人源化种系序列,包括修饰的人种系序列可通过本领域已知的任何方法评价以鉴定和表征允许超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR表达的序列。

[0809] 如实施例4所述,使编码VH4-34+CDR3-IL8的变体的重链构建体 (SEQ ID NO:430、432-437、439;SEQ ID NO:793、794-799、800)与编码V1-51的变体的轻链构建体(SEQ ID NO:440、441、442、443、444、456和486;SEQ ID NO:801、802、803、804、792和780)配对,并在293Freestyle细胞中转染。如实施例4中一样,测定上清液中所得IgG的产量,并在表18中提供。在CDR1或CDR2中没有突变的命名为“人”的重链表示与VH4-34人种系无变化的序列。CDR1-牛是指突变 A23T、V24A、Y25S、G27F、F29L、G31D、Y32K、Y33A、W34V和 S35G的组别。CDR2-牛是指点突变I48L、E50S、N52D、H53T、S54G、 S56N和N58G的组别。还标示了CDR1或CDR2中的点突变(例如G31D、 Y32K;或E50S)。通过IgG表达水平确定每个正方形中的色饱和度:较深色的正方形显示较好的表达。

表 18.

[0810]

轻链 SEQ ID NO:		VH4-34+CDR3-IL8 和 CDR1 和/或 CDR2 中的突变							
	重链 SEQ ID NO:	430	434	435	439	432	433	437	436
	CDR1:	人	G31D,Y32K	人	G31D,Y32K	牛	人	牛	牛
	CDR2:	人	人	E50S	E50S	人	牛	E50S	牛
456	VL1-51	0	0	0	0	0	1	0	0
440	VL1-51 I29V, N32G	1	1	1	1	1	1	1	0
441	VL1-51 D51G, N52D, N53T	1	1	1	19	0	1	3	4
442	VL1-51 D51G, N52D, N53T, K54S, P56A	2	2	3	3	5	2	2	19
443	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L	4	7	7	22	20	3	47	25
444	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, D51G, N52D, N53T	13	29	22	54	56	3	47	90
486	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	37	34	25	88	68	8	81	98
		抗体表达产量(nM IgG)							

[0811] 然后如之前实施例5中所述，使显示IgG表达出科意料地改进的选定 IgG的细胞培养上清液归一化至5nM IgG，并采用流式细胞术评价CXCR1 结合特异性。通过与亲代细胞的荧光中位值相比，比较表达CXCR1的细胞的荧光中位值，评价这些抗体中CDR3内的IL-8特异性结合CXCR1受体的能力。计算这些AFU中位值的比率，并在表19中显示。在CDR1或CDR2 中没有突变的命名为“人”的重链表示与VH4-34人种系无变化的序列。CDR1-牛是指突变A23T、V24A、Y25S、G27F、F29L、G31D、Y32K、 Y33A、W34V和S35G的组别。CDR2-牛是指点突变I48L、E50S、N52D、 H53T、S54G、S56N和N58G的组别。还标示了CDR1或CDR2中的点突变(例如G31D、Y32K;或E50S)。通过CXCR1细胞的AFU中位值与亲代细胞的AFU中位值的比率确定每个正方形的色饱和度:较深色的正方形显示较高的比率和因此较大的特异性结合。

[0812] 表 19.

轻链 SEQ ID NO:		VH4-34+CDR3-IL8 和 CDR1 和/或 CDR2 中的突变							
	重链 SEQ ID NO:	430	434	435	439	432	433	437	436
	CDR1:	人	G31D,Y32K	人	G31D,Y32K	牛	人	牛	牛
	CDR2:	人	人	E50S	E50S	人	牛	E50S	牛
443	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L		4	4	5	4		5	11
444	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, D51G, N52D, N53T	3		2	17	4	4	6	10
486	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	12	15	5	18	10	3	6	13
		特异性结合: (CXCR1 细胞 AFU 中位值/亲代细胞 AFU 中位值)							

[0813] 实施例13

[0814] 包含超长CDR3的人源化种系序列,包括修饰的人种系序列可通过本领域已知的任何方法评价以鉴定和表征允许超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR表达的序列。

[0815] 轻链V1-51S2A、T5N、P8S、A12G、A13S、P14L、D51G、 N52D、N53T(SEQ ID NO:444)外加突变K46R和L47T以产生VL1-51 S2A、T5N、P8S、A12G、A13S、P14L、K46R、L47T、D51G、 N52D、N53T(SEQ ID NO:486;SEQ ID NO:780)当与实施例12中所测的若干重链配对时出乎意料地显示IgG表达和特异性抗体结合两者的改进。我们检查了实施例11所述其它V1-51变体轻链的K46R和L47T突变对(SEQ ID NO:487-489;SEQ ID NO:781-783)。我们还检查了实施例11,表17所述VH4-34+CDR3-IL-8变体重链中Q5R、Q6E突变对的加入(SEQ ID NO:490-497;SEQ ID NO:784-791)。使编码具有突变Q5R和 Q6E的VH4-34+CDR3-IL8的变体的重链构建体(SEQ ID NO:490-497; SEQ I D NO:784-791)与编码V1-51的变体的轻链构建体配对,轻链构建体的一些具有突变K46R和L47T(SEQ ID NO:444、486-489;SEQ ID NO:792、780-783)。如实施例4所述,将这些重链和轻链对在 293Freestyle细胞中转染。如实施例4中一样,测定上清液中所得IgG的产量,并在表20表示。在CDR1或CDR2中没有突变的命名为“人”的重链表示与VH4-34人种系无变化的序列。CDR1-牛是指突变A23T、V24A、 Y25S、G27F、F29L、G31D、Y32K、Y33A、W34V和S35G的组另。 CDR2-牛是指点突变I48L、E50S、N52D、H53T、S54G、S56N和N58G 的组别。还标示了CDR1或CDR2中的点突变(例如Q5R、Q6E;G31D, Y32K;或E50S)。通过IgG表达水平确定每个正方形中的色饱和度:较深色的正方形显示较好的表达。

表 20.

[0816]

轻链 SEQ ID NO:		重链 SEQ ID NO:	VH4-34+CDR3-IL8，Q5R、Q6E 和 CDR1 和/或 CDR2 中的突变							
			490	491	492	493	494	495	496	497
		CDR1：	人	G31D,Y32K	人	G31D,Y32K	牛	人	牛	牛
		CDR2：	人	人	E50S	E50S	人	牛	E50S	牛
444	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，D51G，N52D，N53T		7	19	8	25	4	2	32	18
486	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T		18	5	6	28	77	11	13	8
487	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T，K54S，P56A		18	13	20	31	52	12	38	23
488	VL1-51 I29V，N32G，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T		2	0	3	12	30	1	19	11
489	VL1-51 I29V，N32G，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T，K54S，P56A		2	1	5	7	31	1	29	2
			表达产量，nM IgG							

[0817] 然后如之前实施例5中所述，使出乎意料地显示IgG表达改进的选定 IgG的细胞培养上清液归一化至5nM IgG，并采用流式细胞术评价CXCR1 结合特异性。通过与亲代细胞的荧光中位值相比，比较表达CXCR1的细胞的荧光中位值，评价这些抗体中CDR3内的IL-8特异性结合CXCR1受体的能力。如之前表19所示，计算这些AFU中位值的比率。在CDR1或CDR2 中没有突变的命名为“人”的重链表示与VH4-34人种系无变化的序列。 CDR1-牛是指突变A23T、V24A、Y25S、G27F、F29L、G31D、Y32K、 Y33A、W34V和S35G的组别。CDR2-牛是指点突变I48L、E50S、N52D、 H53T、S54G、S56N和N58G的组别。还标示了CDR1或CDR2中的点突变(例如G31D、Y32K;或E50S)。通过CXCR1细胞的AFU中位值与亲代细胞的AFU中位值的比率，确定每个正方形的色饱和度:较深色的正方形显示较高的比率并因此较大的特异性结合。

[0818]

表 21.

轻链 SEQ ID NO:		VH4-34+CDR3-IL8，Q5R、Q6E 和 CDR1 和/或 CDR2 中的突变							
	重链 SEQ ID NO:	490	491	492	493	494	495	496	497
	CDR1:	人	G31D,Y32K	人	G31D,Y32K	牛	人	牛	牛
	CDR2:	人	人	E50S	E50S	人	牛	E50S	牛
444	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，D51G，N52D，N53T		2		1			2	4
486	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T	10			4	10	5	2	
487	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T，K54S，P56A	3	2	1	3	3	1	2	2
488	VL1-51 I29V，N32G，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T				1	1		1	1
489	VL1-51 I29V，N32G，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T，K54S，P56A					2		2	
		特异性结合: (CXCR1 细胞 AFU 中位值/ 亲代细胞 AFU 中位值)							

[0819] 实施例14

[0820] 可通过针对非抗体序列与其结合配偶体的结合(例如通过流式细胞术) 和/或针对激活(例如通过基于细胞的发光测定法)的本领域已知的任何方法，评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体。

[0821] 在一种示例性的方法中，使用上述CXCR1-U2OS DiscoveRx细胞(目录号93-0226C3,DiscoveRx)，测试IL-8激活的CXCR1受体。对 DiscoveRx细胞进行改造，使得被配体激活时，所产生的募集至GPCR的β-抑制蛋白也引起存在于细胞系中的发光报道酶激活。PathHunter检测试剂盒(目录号93-001,DiscoveRx)中包括溶解试剂和发光底物，所述试剂盒按照生产商说明书使用。以15,000个细胞/孔接种U2OS-CXCR1细胞，并在无血清的EMEM培养基进行血清饥饿过夜。接下来，除去培养基，将细胞在37℃下与含有IL-8或具有IL-8插入CDR3中IgG的稀释液或对照抗体的80μl 1:1 EMEM和PBS一起温育1小时。1小时后，加入40μl PathHunter检测试剂混合物。随后，在室温下1小时后，使用发光读板仪测量各孔中的发光。较高的发光信号显示在IL-8或IgG的测试浓度下更多地激活CXCR1受体。通过按比例放大实施例4的转染方法，按照生产商说明书(目录号17-1279-03 GE Healthcare)使用蛋白A琼脂糖凝胶从培养基中纯化IgG，并在洗脱后透析至PBS中，来纯化IgG。通过A280和计算的摩尔消光系数求出蛋白质收率。使表22中的人源化抗体表达，并针对 CXCR1的激活测试。

[0822] 表22.

[0823]

BID#	HC SEQ ID NO:	重链:	LC SEQ ID NO:	轻链
34	432	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛	443	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L
35	436	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛	456	VL1-51
36	436	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛	443	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L
37	439	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K _CDR2-E50S	486	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T
38	493	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K _CDR2-E50S_Q5RQ6E	486	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T
39	436	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛	486	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T

[0824]

43	494	VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E	486	VL1-51 S2A，T5N，P8S，A12G，A13S，P14L，K46R，L47T，D51G，N52D，N53T
42	393	BLV1H12 Hc	474	牛ULVL，人λC

[0825] 如表23和24所示，将细胞用递增浓度的IL-8处理，IL-8作为游离的 IL-8对照或作为上述抗体CDR3中的IL-8。由CDR3-IL8激活的CXCR1 组成的IgG显著大于无CDR3-IL8的IgG。绘制IL-8处理的浓度，要了解含CDR3-IL-8的各IgG提供2个IL-8结构域。

[0826] 表23.通过具有CDR3-IL-8的人源化IgG激活CXCR1

[0827]

		BID #				
		37	38	39	(IL-8)	42
	IgG nM	VH4-34 MutC IL-8 31D32K50S	VH4-34 MutE IL-8 5R6E31D32K50S	VH4-34 MutD IL-8 CDR1 牛 CDR2牛	IL-8	BLV1H12
nM IL-8结构域	100	15490 ± 7356	25920 ± 10105	21618 ± 5915	70182 ± 19176	5732
	25	11187 ± 2377	21049 ± 4878	15446 ± 2884	50500 ± 5922	5729
	6.25	7162 ± 1128	13509 ± 2708	10246 ± 252	28583 ± 3700	5776
	1.6	5712 ± 552	8161 ± 570	7398 ± 432	12230 ± 273	5820
	0.4	5419 ± 270	6188 ± 560	6307 ± 622	6527 ± 245	6485

[0828] 表24.通过具有CDR3-IL-8的人源化IgG激活CXCR1

[0829]

		BID #			
		36	43	42	(IL-8)
	IgG nM	VH4-34 MutB IL-8 CDR1 牛 CDR2牛	VH4-34 MutF IL-8 5R6E CD1 牛	BLV1H12	IL-8
nM IL-8结构域	100	12253 ± 5812	18038 ± 9947	4347 ± 601	53969 ± 20263
	25	9552 ± 2569	14550 ± 4095	4747 ± 747	42188 ± 12385
	6.25	6166 ± 1377	10524 ± 1991	4546 ± 105	22259 ± 6430
	1.6	4991 ± 97	6407 ± 1086	4497 ± 437	8729 ± 1731
	0.4	4974 ± 398	5187 ± 468	4641 ± 698	4926 ± 760

[0830] 实施例15

[0831] 包含超长CDR3的人源化种系序列,包括修饰的人种系序列可通过本领域已知的任何方法评价以鉴定和表征允许超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR表达的序列。

[0832] 如实施例3所述,通过PCR链重叠延伸将具有一对BsaI位点的核苷酸序列(SEQ ID NO:768)引入编码BLV1H12的CDR3的核苷酸序列中 (SEQ ID NO:395)。然后使用EcoRI和NheI限制性内切酶,将序列符合读框地亚克隆在HC pFuse载体中的信号序列和编码人IgG1的 CH1-CH2-CH3的核苷酸序列之间(SEQ ID NO:458)。含有BsaI位点的核苷酸序列位于表达CDR3的上行茎部分(ascending stalk portion)(SEQ ID NO:498)和CDR3的下行茎部分(SEQ ID NO:499)的密码子之间,允许与 CDR3内的上行或下行茎符合读框地进一步插入核苷酸序列。

[0833] 例如,可与CDR3的上行茎或下行茎部分符合读框地亚克隆不同的接头,所述接头序列本身可具有BsaI位点,该位点可再次用来进一步插入例如更精巧的接头、抗体结(knob)文库(例如牛结文库)或非抗体序列。

[0834] 在一个示例性实施方案中,设计序列,用于通过与CDR3的上行茎或下行茎部分符合读框地定向克隆至BsaI位点,在编码在CDR3中具有BsaI 位点的BLV1H12的重链载体(SEQ ID NO:395)的BsaI位点间插入。合成核苷酸(IDTDNA,Inc.)以编码接头序列,所述接头序列侧接一对新的内部 BsaI位点可用于随后在新接头之间插入。将这些接头-BsaI-接头序列引入 CDR3中具有BsaI位点的BLV1H12(SEQ ID NO:395)中以产生 BLV1H12-CDR3-接头-

BsaI载体(SEQ ID NO:757-767)用于在CDR3内进一步插入。在一个实例中,含有BsaI的核苷酸序列为GAGACCTACTATGGTTCGGGTCTC(SEQ ID NO:768)。在另一个实例中,含有BsaI的核苷酸序列为GAGACCTACTATGGTTCAGGGTCTC (SEQ ID NO:769)。在CDR3的上行茎部分(SEQ ID NO:498)和CDR3的下行茎部分(SEQ ID NO:499)之间产生表25所列的BsaI位点附近的接头。

[0835] 表25.具有用于在IgG的CDR3中插入功能结构域的BsaI位点的BLV1H12 CDR3中的接头。

[0836]

BLV1H12-CDR3-接头-BsaI 载体		上行接头		BsaI 对	下行接头	
SEQ ID NO:	接头名称	SEQ ID NO:	氨基酸序列	SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	氨基酸序列
757	GGS1:1	579	GGS	768	579	GGS
758	GGS1:2	579	GGS	768	580	GGS GGS
759	GGS2:1	580	GGS GGS	768	579	GGS
760	GGS2:2	580	GGS GGS	768	580	GGS GGS
761	GGS2:3	580	GGS GGS	768	581	GGS GGS GGS
762	GGS2:4	580	GGS GGS	768	582	GGS GGS GGS GGS
763	GGS3:2	581	GGS GGS GGS	768	580	GGS GGS
764	GGS3:3	581	GGS GGS GGS	768	581	GGS GGS GGS
765	GGS4:2	582	GGS GGS GGS GGS	768	580	GGS GGS
766	G4Sx1	723	GGGGS GG	769	575	GGGGS
767	G4Sx3	724	GGGGS GGGGS GGGGS GG	769	577	GGGGS GGGGS GGGGS

[0837]

[0838] 将编码MOKA毒素的序列(SEQ ID NO:727;SEQ ID NO:806)插入 BLV1H12-CDR3-接头-BsaI载体的GGS1:1、GGS1:2、GGS2:1、 GGS2:2、GGS3:3形式(SEQ ID NO:757-760、764)中以产生表达具有各种接头的CDR3中的MOKA毒素的BLV1H12重链载体(SEQ ID NO: 770-774)。如实施例4所述,使在BLV1H12的CDR3中的这些MOKA和接头组合与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:807)配对用于 IgG表达。发现所有形式都良好地表达(参见例如表26和27中的Moka构建体),并且如实施例4所述,使GGS3:3接头形式(SEQ ID NO:774)与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:807)配对用于大规模转染,并如实施例6和14所述纯化(参见例如图20,BID#33)。

[0839] 表26.BLV1H12的CDR3中具有毒素结构域的抗体的表达产量

[0840]

BID#	BLV1H12中的CDR3插入:	nM
201	GGS1:1 ProTxII	1.0
202	GGS1:2 ProTxII	0.7
203	GGS2:1 ProTxII	-0.1
208	GGS1:1 GG-ProTxII-GG	1.0
209	GGS1:2 GG-ProTxII-GG	1.1
210	GGS2:1 GG-ProTxII-GG	3.4

204	GGS1:1 Moka	30.5
205	GGS1:2 Moka	47.9
206	GGS2:1 Moka	28.4

[0841] 表27.BLV1H12的CDR3中具有毒素结构域和接头组合的抗体的表达产量

[0842]

BID #	BLV1H12 中 的 CDR3 插入:	上行接头	毒素	下行接头	nM
201	GGS 1:1 ProTxII	GGS	ProTxII	GGS	-2
202	GGS 1:2 ProTxII	GGS	ProTxII	GGSGGS	-1
203	GGS 2:1 ProTxII	GGSGGS	ProTxII	GGS	-2
204	GGS 1:1 Moka	GGS	G-Moka	GGS	106
205	GGS 1:2 Moka	GGS	G-Moka	GGSGGS	74
206	GGS 2:1 Moka	GGSGGS	G-Moka	GGS	99
207	GGS 3:3 Moka	GGSGGSGGS	G-Moka	GGSGGSGGS	81
208	GGS 1:1 GG-ProTxII-GG	GGSGG	ProTxII	GGGGS	-1
209	GGS 1:2 GG-ProTxII-GG	GGSGG	ProTxII	GGGGSGGS	-2

[0843]

210	GGS 2:1 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGG	ProTxII	GGGGS	-1
211	GGS 2:2 ProTxII	GGSGGS	ProTxII	GGSGGS	-1
212	GGS 2:4 ProTxII	GGSGGS	ProTxII	GGSGGSGGSGGS	-1
213	GGS 4:2 ProTxII	GGSGGSGGSGGS	ProTxII	GGSGGS	3
214	GGS 2:2 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGG	ProTxII	GGGGSGGS	0
215	GGS 2:3 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGG	ProTxII	GGGGSGGSGGS	-1
216	GGS 2:4 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGG	ProTxII	GGGGSGGSGGSGGS	0
217	GGS 3:2 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGGSGG	ProTxII	GGGGSGGS	-1
218	GGS 3:3 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGGSGG	ProTxII	GGGGSGGSGGS	0
219	GGS 4:2 GG-ProTxII-GG	GGSGGSGGSGGSGG	ProTxII	GGGGSGGS	4
42	BLV1H12	n/a	n/a	n/a	76

[0844] 将编码ShK毒素(SEQ ID NO:648;SEQ ID NO:808)、ProTx11(SEQ ID NO:640;SEQ ID NO:809)、GPTX毒素(SEQ ID NO:655;SEQ ID NO:810)、具有突变P12,K16,D20的OSK1毒素(SEQ ID NO:728;SEQ ID NO:811)和具有突变K16和D20的OSK1毒素(SEQ ID NO:729;SEQ ID NO:812)的序列引入BLV1H12-CDR3-G4Sx3-BsaI(SEQ ID NO:767) 的BsaI位点中以产生侧接$(G_4S)_3$接头的BLV1H12的CDR3中这些毒素的每一种(SEQ ID NO:775-779)。使这些重链与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO: 474;SEQ ID NO:807)配对,并如实施例4所述转染。如实施例4中一样,测定上清液中所得IgG的产量,并在表27中提供。利用链重叠延伸,修饰BLV1H12-

CDR3-G4Sx3-BsaI(SEQ ID NO:767),将牛的J区用最类似的人J区(类似于SEQ ID No.14和15)置换。将编码ShK毒素(SEQ ID NO:648;SEQ ID NO:808)、ProTxll(SEQ ID NO:640;SEQ ID NO: 809)、GPTX毒素(SEQ ID NO:655;SEQ ID NO:810)、具有突变 P12,K16,D20的OSK1毒素、(SEQ ID NO:782;SEQ ID NO:811)和具有突变K16和D20的OSK1毒素(SEQ ID NO:729;SEQ ID NO:812)的序列引入BLV1H12-人J-CDR3-G4Sx3-BsaI (caggtccagctgagagagagcgg cccttcactggtcaagccatcccagacactgagcctgacat gcacagcaagcgggttttcactgagcgacaaggc agtgggatgggtccgacaggcaccaggaa aagccctggaatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagg gtacaatcccggactga agagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaagtcaggtgtcactgagcgtgag ctccgtca ccacagaggatagtgcaacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagc g gtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcggaggatgagacctactat ggttcagggtct ctggaggtggtggatctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttatac ctacaattatgaatggcatg tggatgtctggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcagctagc (SEQ ID NO:957))的BsaI位点以产生在具有人J并侧接(G4S)3接头(图 21和22的BID No 220-224)的BLV1H12的CDR3中的这些毒素的每一种。使这些重链与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:807)配对,并如实施例4所述转染。如实施例4中一样,测定上清液中所得IgG 的产量,并在表28中提供。如实施例4所述,使无人J修饰的BLV1H12 CDR3毒素构建体(SEQ ID NO:775-779)与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO: 474;SEQ ID NO:807)配对用于大规模转染,并如实施例6和14所述纯化。

[0845] 表28.在BLV1H2的CDR3中具有毒素、长接头和J区的抗体的表达产量

[0846]

BID#	BLV1H12中的CDR3插入:	J区	nM IgG
220	3xG4S ProTxII	人	10.7
221	3xG4S ShK毒素	人	18.1
222	3xG4S OSK1(K16,D20)	人	26.1
223	3xG4S OSK1(P12,K16,D20)	人	33.4
224	3xG4S GPTX	人	34.2
227	1:2GGS G-Moka	牛	54.2
228	3xG4S ProTxII	牛	22.4
229	3xG4S ShK毒素	牛	32.7
230	3xG4S OSK1(K16,D20)	牛	19.5
231	3xG4S OSK1(P 12,K16,D20)	牛	27.9
232	3xG4S GPTX	牛	36.9
42	BLV1H12	牛	50.9

[0847] 利用例如重叠PCR,可将BLV1H12中的毒素插入序列植入所述 VH4-34重链的变体的任一个中,或其它所需的人VH或修饰的人VH区中用于人源化抗体中的这些毒素的表达和测试。

[0848] 实施例16

[0849] 可通过本领域已知的任何方法(例如通过基于细胞的抑制测定法),评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列(例如毒素)的超长CDR的抗体。

[0850] 表达ShK毒素(SEQ ID NO:779)或MOKA毒素(SEQ ID NO:774)的抗体采用实施例4所述方法在实施例15中表达,并如实施例6和14所述纯化。据报告,这些毒素均抑制KV1.3,

其活性是T细胞刺激所需要的。我们试图在IgG的CDR3中表达时评价这些毒素以类似于游离毒素的方式抑制T细胞刺激的能力。

[0851] 为了测定T细胞刺激，从外周血单核细胞中纯化T细胞，并培养。从供体收集人血液到用EDTA预处理的无菌收集管中以防止凝血。每15ml 血液得到约10^7个外周血单核细胞(PBMC)和$5x10^6$个T细胞。然后将15mL 的血样体积转移到含有20mL含2mM EDTA的PBS的50mL管中。将 14mL淋巴细胞分离介质(Lymphocyte Separation Media)(Corning，目录号:25-072-Cl)慢慢移液至管管底部，在稀释的血样下产生整齐的Ficoll层。接下来，将样品在室温下用吊桶式转头以400xg离心35分钟。在离心减速期间，不设置制动，以使缓冲液-Ficoll界面的破坏减到最小，并使PBMC 在该界面上富集。将新分离的PBMC小心地移液到含有30mL含2mM EDTA的PBS的新的50mL圆锥管中。将这些管在室温下以300xg离心 10分钟，除去过量的血小板。向该离心和随后的离心再施加制动。吸出上清液，将沉淀重新悬浮于30mL含2mM EDTA的PBS中。将样品在室温下以200xg离心10分钟，两次除去血小板。吸出上清液，将沉淀重新悬浮于5mL T细胞培养基(T-Cell Media)(含1％100x Pen/Strep/谷氨酰胺、10％热灭活FBS、25mM HEPES 10uM 2-巯基乙醇的RPMI培养基)中，在所得富含PBMC的部分中对细胞计数。

[0852] 为了从PBMC中纯化T细胞，使用基于磁珠的分离试剂盒(Dynabeads Untouched Human T-cells，目录号11344D，Invitrogen)。通过在临床离心机中离心5分钟，使$1x10^7$个PBMC沉淀在15mL圆锥管中。按照生产商说明书，加以改动将细胞保持在4摄氏度下或在冰上，换算成上述细胞计数。将分离的细胞重新悬浮于2.5mL T细胞培养基中，并转移到培养瓶中。

[0853] 为了激活T细胞，将96孔板在4摄氏度下用1ug/ml在PBS中的抗 CD3(Ebiosciences，目录号160037-81)以100ul/孔包被过夜。将板倒空，用含有5％血清的T细胞培养基在37摄氏度下封闭1小时。在另一个板中，在激活前，将T细胞用在CDR3中具有ShK毒素或MOKA毒素的IgG预处理1.5小时。在100ul的最终体积中，将$8x10^4$个细胞/孔在含10％血清的T细胞培养基中与含IgG的PBS 1:1混合。将抗CD28抗体(克隆CD28.6，目录号16-0288-81，Ebiosciences)在T细胞培养基(5％血清)中稀释至10 ug/ml。将10ul转移到用IgG预温育的T细胞的各孔中。将各孔混合，将 100ul T细胞、试验IgG、抗CD28混合物转移到抗CD3包被板中，37C 温育20小时。在温育后，针对以下T细胞活化的标志物测定上清液:分泌的TNFα和IL-2。为了测定T细胞上清液中的TNFα，按照生产商说明书，使用人TNFαELISA Read-SET-Go!(目录号:88-7346-22，eBioscience) 试剂盒。使用小鼠抗hIL-2(目录号MAB602，R&D Systems)俘获抗体、兔抗hIL-2(Abcam，目录号ab9618)检测抗体和使用TMB底物(BioFX Laboratories，目录号:TMBS-1000-01)用于信号检测的山羊抗兔IgG-HRP(Jackson ImmunoResearch，目录号111-035-144)，通过夹心ELISA，测定含IL-2的T细胞上清液。通过分泌到细胞培养基中的TNFα或IL-2的 ELISA，测量T细胞活化。对在不同浓度的CDR3中具有ShK毒素(SEQ ID NO:779)或MOKA毒素(SEQ ID NO.774)的BLV1H12 IgG存在下的T细胞活化结果制图，应用KaleidaGraph(Synergy软件，Reading PA)将数据拟合至4参数S形剂量反应曲线以求出EC_{50}浓度(表29)。实验以一式三份进行，并用多种T细胞供体重复。测试作为阴性对照的未刺激的T细胞，并测试作为阳性对照的无抗体处理的受刺激T细胞。针对各供体、各毒素的TNFα或IL-2的每一种，分别计算EC_{50}浓度。

[0854] 表29.IgG CDR3中的毒素的EC50。

[0855]

			EC_{50} (nM)
ShK 毒素 IgG	TNFα	供体 1	6.5
		供体 2	0.2
	IL-2	供体 1	0.1
		供体 2	0.03
MOKA 毒素 IgG	TNFα	供体 1	19.3
		供体 2	38.2
	IL-2	供体 1	14.4
		供体 2	40.2

[0856] 实施例17

[0857] 包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体可通过本领域已知的任何方法评价。例如,可通过本领域已知的任何方法,在宿主细胞中表达、包括瞬时表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的多核苷酸。表达并表征了包含超长CDR3,包括包含非抗体序列的超长CDR的示例性人源化抗体序列。

[0858] 如实施例15中针对MOKA毒素所述,将编码ProTxII的序列(SEQ ID NO:640;SEQ ID NO:809)插入BLV1H12-CDR3-接头-BsaI载体形式(SEQ ID NO:757-760、762、765)中,以产生表达在具有各种接头的CDR3上的 ProTxII毒素的BLV1H12重链载体(图21的BID 201-203、211-213)。此外,还将编码ProTxII毒素的序列外加n端和c端侧2个甘氨酸残基插入BLV1H12-CDR3-接头-BsaI载体形式(SEQ ID NO:757-765)中,以产生表达具有各种接头(图21的BID 208-210、214-219)的CDR3上的ProTxII毒素的 BLV1H12重链载体。使BLV1H12的CDR3中这些ProTxII和接头组合与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:807,参见图22)配对,并如实施例4所述转染。如实施例4中一样,测定上清液中所得IgG的产量,并在表26和27中提供。

[0859] 实施例18

[0860] 包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体可通过本领域已知的任何方法评价。例如,可通过本领域已知的任何方法,在宿主细胞中表达、包括瞬时表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的多核苷酸。表达并表征了包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的示例性人源化抗体序列。

[0861] 将编码IL-8的序列(SEQ ID NO:475)引入BLV1H12-CDR3-G4Sx3-BsaI (SEQ ID NO:767)和BLV1H12-CDR3-G4Sx1-BsaI(SEQ ID NO:766)的BsaI 位点以产生表达在CDR3中侧接3xG4S或1xG4S接头、具有IL8的 BLV1H12的重链(图21的BID 45和46)。将这些与具有短接头的起始 BLV1H12IL-8比较,后者通过将IL-8(SEQ ID NO:475)插入BLV1H12重链(SEQ ID NO:395)的CDR3的BsaI位点处来制备。将这些IL-8重链的所有3种与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO:474;SEQ ID NO:807)配对,用于如实施例4所述的大规模转染,并按实施例6和14中所述纯化。将这些蛋白质加载到SDS-PAGE凝胶中,并进行考马斯染色用于与实施例14中表达并纯化、作为BID#34-39、42和43列于表22的所有人源化抗体以及实施例 16所用的MOKA抗体比较。表30详列了纯化时的IgG表达产量。SDS-PAGE 接着用证实表达的BLV1H12抗体

(图21和22的BID 42)、BLV1H12-IL8(图 21和22的BID 44)和人源化IgG(表22所列的BID 38)的还原和非还原样品进行考马斯染色。

[0862] 表30.CDR3中具有毒素的抗体的表达产量

[0863]

BID	具有 CDR3 插入的 IgG	nM 产量
46	BLV1H12 HC 牛 V，CDR3 IL-8，3xG4S	235
45	BLV1H12 HC 牛 V，CDR3 IL-8，1xG4S	313
42	BLV1H12	1100
44	BLV1H12 HC 牛 V，CDR3 IL-8，	796
38	VH4-34 MutE IL-8 5R6E31D32K50S	436
43	VH4-34 MutF IL-8 5R6E CD1 牛	476
39	VH4-34 MutD IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	335
36	VH4-34 IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	281
37	VH4-34 MutE IL-8 31D32K50S	259
34	VH4-34 MutA IL-8 CD1 牛	258
35	VH4-34 IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	208

[0864]

33	Moka 3:3	483

[0865] 实施例19

[0866] 可通过本领域已知的任何方法(例如通过激活测定法、基于细胞的发光测定法、动态光散射(DLS)),评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体。

[0867] 如实施例14所述,使用CXCR1-U2OS DiscoveRx细胞和PathHunter 检测试剂盒,进行了通过具有CDR3-嵌入的IL-8的IgG激活CXCR1。在此,将具有嵌入CDR3的IL-8的人源化VH4-34IgG(BID 38和43,图21 和22)与起始BLV1H12-IL8(图21和22的BID 44)进行比较,其中可溶性 IL-8作为阳性对照,BLV1H12 IgG(图21和22的BID 42)作为阴性对照。表31中提供了受测IgG或IL-8的各浓度下的发光。为了评价人源化VH4-34 抗体与BLV1H12支架的溶解性和单分散性,我们对纯化的IgG样品进行了动态光散射(DLS)。使用一次性Uvettes在Wyatt Dyna Pro Titan上进行DLS。调节激光功率,得到介于100,000-1,000,000计数/秒钟之间的强度。对于每次测量对各样品测量10次,进行10次测量。表32汇总了DLS研究的结果,列出了样品中单位为nM的颗粒的半径。样品中仅BID 43具有2种离散的粒径,两者具有比抗体所预期的大得多的半径。

[0868] 表31.用人源化IgG的CDR3-IL-8激活的CXCR1

[0869]

			BID #			
			38	43	44	42
	IgG nM	可溶性 IL-8	VH4-34 MutE IL-8 5R6E31D32K50S	VH4-34 MutF IL-8 5R6E CD1 牛	BLV1H12-IL8	BLV1H12
nM IL-8 结构域	200	50410 ±5819	22309 ±4546	25033 ±1218	32163 ±331	3104 ±110
	44	54082 ±12683	23287 ±5576	24050 ±3024	32601 ±7899	3291 ±50
	9.9	50313 ±16599	17087 ±5177	21935 ±4874	25342 ±9111	3489 ±199
	2.2	25708 ±9802	10321 ±3172	13518 ±2311	17599 ±5140	3711 ±221
	0.5	9791 ±3223	5296 ±582	6615 ±736	9942 ±3804	3681 ±15
	0.1	4201 ±447	4063 ±121	4181 ±116	4520 ±457	3744 ±298

[0870] 表32.IgG IL-8的DLS数据

[0871]

IgG	BID#	R(nm)	%Pd	%质量
BLV1H12	42	8.3	9.6	84.9
BLV1H12 CDR3 IL-8	44	5.7	10.9	99.8
VH4-34 MutE IL-8 5R6E31D32K50S	38	6.4	10.9	99.9

[0872]

VH4-34 MutF IL-8 5R6E CD1 牛 Peak1	43	36.3	6	36.8
VH4-34 MutF IL-8 5R6E CD1 牛 Peak2	43	3260	2.9	63.2

[0873] 实施例20

[0874] 包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体可通过本领域已知的任何方法评价。例如，可通过本领域已知的任何方法，在宿主细胞中表达、包括瞬时表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的多核苷酸。表达并表征了包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的示例性人源化抗体序列。

[0875] BLV1H12-CDR3中之前所述的几种CDR3插入序列通过PCR扩增，并采用重叠PCR方法连接以将其插入VH4-34 Mut E的CDR3中，得到编码重链VH4-34 MutE 3xG4S IL-8(图21的BID 47)、VH4-34 MutE 3xG4S ShK (图21的BID 48)、VH4-34 MutE 3xGGS MOKA(图21的BID 49)、VH4-34 MutE 3xG4S ProTxII(图21的BID 53)、VH4-34 MutE 3xG4S GPTX(图21 的BID 54)、VH4-34 MutE 3xGGS NoKnob(图21的BID 55)、VH4-34 MutE 1xG4S ShK(图21的BID 56)、VH4-34 MutE 1xG4S ShK 16K(图21的BID 57)和VH4-34 MutE 3xG4S ShK 16K(图21的BID 58)的序列。将编码重链的这些载体与轻链VL1-51 S2A T5N P8S A12G A13S P14L K46R L47T D51G N52D N53LK(SEQ ID NO:486，参见图22)配对用于如实施例4所述的大规模转染，并如实施例6和14所述纯化。对来自BID 53-58的样品进行了SDS-PAGE和考马斯染色，这证实了表达。

[0876] 实施例21

[0877] 包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体可通过本领域已知的任何方法评价。例如,可通过本领域已知的任何方法,在宿主细胞中表达、包括瞬时表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的多核苷酸。表达并表征了包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的示例性人源化抗体序列(例如通过HPLC、DLS和DSF)。

[0878] 采用重叠PCR方法,将编码BLV1H12的CDR3的核苷酸序列(SEQ ID NO:395)的一对BsaI位点掺入编码VH4-34 MutE的CDR3的核苷酸序列 (caggtgcagctaagagagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagacgctgtccctcacctgcgctgtctat ggtgggtccttcagtgacaagtactggagctggattcgccagcccccagggaaggggctggagtggattgggag catcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaag aaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtacctctgtgcaccagga aactaagaaataccagagcgagacctactatggttcgggtctctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtc tggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc(SEQ ID NO:957))中。然后,使用编码不同接头序列的寡核苷酸扩增ShK毒素序列(SEQ ID NO:648),并将编码ShK毒素(SEQ ID NO:648)和侧翼接头的所得序列引入 VH4-34MutE-CDR3-BsaI中以产生VH4-34 MutE CDR3中侧接ShK毒素的一系列逐渐变短的接头的系列(图21的BID 48、104、56、66、65、67、 61、60和59),以及只编码茎的VH4-34 MutE,其中3xGGS替换结的序列 (图21的BID 55)。将编码重链的这些载体与轻链VL1-51 S2A T5N P8S A12G A13S P14L K46R L47T D51G N52D N53LK(SEQ ID NO:486,参见图22)配对用于如实施例4所述的大规模转染,并如实施例6和14所述按以下列改动纯化。通过5000xg离心10分钟,将细胞培养上清液与细胞分离。将蛋白A琼脂糖凝胶Fast Flow (Protein A sepharose Fast Flow)(GE Healthcare,#17-1279-03)分配在一次性柱中。通过膨胀的大小决定树脂的量。将树脂用20柱体积的1X PBS(137mM NaCl、2.7mM KCl、10mM磷酸二氢钠、2mM磷酸二氢钾)洗涤。在洗涤后,将含有IgG的上清液加载到树脂上,其中监测流速不超过树脂生产商说明书。进行20柱体积的1 x PBS 的随后洗涤,使用0.7M精氨酸缓冲液pH 4.3,将蛋白质从柱中洗脱。合并含有蛋白质的流分,并透析至1 x PBS中。在透析后,使蛋白质溶液通过 0.2μm PES膜过滤。将样品保存在4℃下。

[0879] 在非还原条件下对这些纯化的IgG进行SDS-PAGE和考马斯染色,并在还原条件下进行SDS-PAGE和银染。还对这些IgG进行HPLC分析、动态光散射(DLS)分析和示差扫描荧光测定法(DSF)。HPLC在配备Sepax Zenix-C SEC-300 7.8x300mm与保持在25℃下的3μM珠粒大小柱的 Agilent 1100中运行。运行缓冲液为0.28M KPi和0.3M KCl pH 6.9,流速为1mL/分钟。对于各样品进行20μL样品注射。在280nm下监测样品。应用Agilent软件完成积分。在表33中,列出各IgG和%单体的洗脱时间。

[0880] 如实施例19中所述,使用一次性Uvettes,在Wyatt Dyna Pro Titan上进行DLS。调节激光功率,得到介于100,000-1,000,000计数/秒钟之间的强度。对于每次测量对各样品测量10次,进行10次测量。表33中列出了颗粒的半径(纳米)、%多分散性和规定半径的颗粒%质量的估值。

[0881] 示差扫描荧光测定法(DSF)在具有FAM(485nm)激发滤光片和ROX (625nm)发射滤光片的BioRad iQ5上进行。以25℃开始并以100℃终止,进行分析程序。步进为1℃间隔,在步骤之间的等待时间为30秒钟,在等待步进后进行读数。在样品制备前,贮备溶液由300 X Sypro Orange(Life Technologies,#S6650)制备。将1μL的该溶液加入19μL样品中。各样品

以一式二份运行。对照样品为1 x PBS。一旦获得熔融曲线，则取曲线的导数，并指定熔融转变。表33中列出了熔融转变温度。一些熔融转变可能无法测定(--)。

[0882] 表33.CDR3中具有ShK毒素的VH4-34 IgG的生物物理数据

[0883]

		HPLC 数据		DLS 数据			DSF 数据		
BID#	VH4-34 MutE ShK	%单体	洗脱时间	R (nm)	Pd%	%质量	Tm1	Tm2	Tm3
48	3xG4S	95	8.215	4.2	10	98.6	66.8	73.6	80.4
104	2xG4S	93	8.229	5.2	6.5	99.4	67.1	--	--
56	1xG4S	88	8.391	6.1	9.7	91.5	67.3	--	--
66	GGGG-ShK-GGGG	68	8.742	7.1	10	79.4	67.5	73.7	80.9
65	GSGG-ShK-GGGG	72	8.749	4.8	9.7	94.5	67.5	73.7	80.9
67	GGG-ShK-GGG	64	8.824	4	0	91.5	67.5	73.7	80.9
61	GG-ShK-GG	72	8.888	6.6	7	95.7	67.5	73.7	--
60	G-ShK-G	70	8.774	5.1	10.6	51.9	67.5	73.7	--
59	No 接头	75	9.106	5.2	8	96.5	67.5	--	--
55	No 结	99	8.116	5.2	7.4	99.8	67.7	--	--

[0884] 实施例22

[0885] 包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体可通过本领域已知的任何方法评价。例如，可通过本领域已知的任何方法，在宿主细胞中表达、包括瞬时表达编码包含超长CDR3的人源化抗体的多核苷酸。表达并表征了包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的示例性人源化抗体序列(例如通过SDS-PAGE)。

[0886] 按实施例21所述，从Freestyle 293细胞中与轻链(SEQ ID NO:486，参见图22)一起表达并纯化了VH4-34 MutE 1xG4S ShK(图21的BID 56)和 VH4-34 MutE NoLinker ShK(图21的BID59)。此外，按照生产商说明书 (Invitrogen，Carlsbad CA)使用CHO-S细胞和MAXfectin转染试剂以从 CHO-S细胞中产生VH4-34 MutE 1xG4S ShK(图21的BID 56和22)和 VH4-34 MutE NoLinker ShK(图21的BID59和22)。按实施例21所述，纯化CHO-S细胞的上清液。对自CHO-S细胞和293F细胞纯化的样品进行 SDS-PAGE和银染(图20)。在1xG4S接头的情况下观察到重链的细胞类型特异性切割，但在NoLinker ShK中无。

[0887] 实施例23

[0888] 可通过本领域已知的任何方法(例如通过基于细胞的抑制测定法和 ELISA测定法)，评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列(例如毒素)的超长CDR的抗体。

[0889] 针对T细胞抑制测定了BLV1H12的CDR3中的Kv1.3毒素OSK1、ShK 和MOKA。将BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1(K16，D20)(图21的BID 26/230)、BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1(P12，K16，D20)(图21的BID 27/231)、BLV1H12 GLLV 3xG4S ShK(图21的BID 29/229)、BLV1H12 GGS1:2 Moka(图21的BID 30/205)、BLV1H12 GGS2:1Moka(图21的BID 31/206)、BLV1H12 GGS1:1 Moka(图21的BID 32/204)和BLV1H12 GGS3:3 Moka(图21的BID 33/207)重链各自与牛ULVL-人λC(SEQ ID NO:474; SEQ ID NO:807，参见图22)配对，用于如实施例4所述的大规模转染，并按实施例6和14中所述纯化。按实施例16所述，以3个血液供体和TNF-α分泌的ELISA测量，进行了T细胞抑制测定法。虽然在供体中并且对于不同的毒素，反应的幅度呈现不同，但表34中的趋势表明递增浓度的 IgG-CDR3毒素处理导致较少的TNF-α

分泌。

[0890] 表34.通过CDR3中具有Kv1.3抑制毒素的BLV1H12 IgG所致T细胞抑制。TNF-α分泌的ELISA

[0891]

			BID #						
			26	27	29	30	31	32	33
		[IgG]	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (K16,D20)	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D20)	BLV1H12 GLLV 3xG4S ShK	BLV1H12 GGS1:2 Moka	BLV1H12 GGS2:1 Moka	BLV1H12 GGS1:1 Moka	BLV1H12 GGS3:3 Moka
TNF-α ELISA (A450)	供体 1	150 nM	0.253 ± 0.071	0.171 ± 0.079	0.057 ± 0.008	0.209 ± 0.067	0.174 ± 0.006	0.114 ± 0.004	0.164 ± 0.005
		50 nM	0.556 ± 0.011	0.58 ± 0.146	0.056 ± 0.016	0.488 ± 0.075	0.329 ± 0.004	0.324 ± 0.029	0.295 ± 0.046
		17 nM	0.698 ± 0.049	0.651 ± 0.038	0.106 ± 0.002	0.609 ± 0.056	0.447 ± 0.048	0.383 ± 0.018	0.398 ± 0.02
		6 nM	0.641 ± 0.031	0.666 ± 0.019	0.133 ± 0.002	0.667 ± 0.031	0.51 ± 0.008	0.493 ± 0.005	0.487 ± 0.017
	供体 2	150 nM	0.027 ± 0.008	0.037 ± 0	0.034 ± 0	0.018 ± 0.004	0.027 ± 0.009	0.028 ± 0.005	0.024 ± 0.005
		50 nM	0.075 ± 0.005	0.097 ± 0.005	0.053 ± 0.018	0.028 ± 0.006	0.031 ± 0.002	0.073 ± 0.001	0.024 ± 0.006
		17 nM	0.094 ± 0.002	0.108 ± 0.012	0.042 ± 0.01	0.032 ± 0.002	0.031 ± 0.004	0.094 ± 0.007	0.032 ± 0.01
		6 nM	0.096 ± 0.009	0.121 ± 0.012	0.06 ± 0.01	0.053 ± 0.006	0.035 ± 0.007	0.115 ± 0.003	0.032 ± 0
	供体 3	150 nM	0.029 ± 0.003	0.037 ± 0	0.029 ± 0.005	0.034 ± 0.004	0.014 ± 0.004	0.03 ± 0	0.018 ± 0.002
		50 nM	0.102 ± 0.002	0.122 ± 0.012	0.057 ± 0.014	0.056 ± 0	0.023 ± 0.01	0.093 ± 0.011	0.028 ± 0.006
		17 nM	0.144 ± 0.039	0.168 ± 0.01	0.066 ± 0.028	0.063 ± 0.004	0.028 ± 0.003	0.129 ± 0.016	0.044 ± 0.001
		6 nM	0.159 ± 0.003	0.191 ± 0.02	0.07 ± 0.012	0.075 ± 0.007	0.043 ± 0.008	0.175 ± 0.002	0.053 ± 0.006

[0892] 实施例24

[0893] 可通过本领域已知的任何方法(例如通过T细胞活化或抑制测定法),评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体。

[0894] 针对T细胞抑制活性测试了Kv1.3毒素ShK和MOKA,并比较了 BLV1H12、VH4-34 MutE(IgG 38中的突变)或VH4-34 MutF(IgG 43中的突变)表达的作用。

[0895] 采用重叠PCR方法,将编码3xG4S ShK或3xGGS MOKA的序列插入VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E(SEQ ID NO:494)中,置换 IL-8,并分另产生VH4-34 MutF 3xG4S ShK(图21的BID50)和VH4-34 MutF 3xGGS MOKA(图21的BID52)。将这些重链编码序列与轻链 VL1-51 S2A T5N P8S A12G A13S P14L K46R L47T D51G N52D N53LK (SEQ ID NO:486,参见图22)配对用于如实施例4所述的大规模转染,并如实施例6和14所述纯化。使用相同的轻链,按实施例21所述,产生并纯化VH4-34 MutE 3xG4S ShK(图21和22的BID48)IgG,并按实施例20 所述,产生并纯化VH4-34 MutE 3xGGS MOKA(图21和22的BID49) IgG。按实施例23所述,产生BLV1H12 3xG4S ShK IgG和BLV1H12 GGS3:3 Moka IgG。按实施例14所述,产生BLV1H12 IgG。按实施例16 所述,如表35所示采用分泌的IL-2和TNF-α的ELISA作为T细胞活化或抑制的度量,针对T细胞抑制测试这些IgG。该实验的另一个重复见表 36。

[0896] 表35.由CDR3中具有Kv1.3抑制毒素的VH4-34 IgG所致T细胞抑制。IL-2和TNF-α分泌的ELISA。

[0897]

			BID #						
			40	48	41	49	50	52	42
		[IgG]	BLV1H12 GLLV 3xG4S ShK	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	BLV1H12 GGS3:3 Moka	VH4-34 MutE 3xGGS MOKA	VH4-34 MutF 3xG4S ShK	VH4-34 MutF 3xGGS MOKA	BLV1H12
IL-2 ELISA (A450)	供体 1	150 nM	0.144 ± 0.017	0.134 ± 0.013	0.493 ± 0.069	0.125 ± 0.021	0.143 ± 0.013	0.158 ± 0.012	0.445 ± 0.034
		50 nM	0.163 ± 0.019	0.176 ± 0.017	0.707 ± 0.054	0.18 ± 0.03	--	--	--
		17 nM	0.204 ± 0.009	0.25 ± 0.024	0.75 ± 0.182	0.406 ± 0.052	--	--	--
		6 nM	0.325 ± 0.054	0.322 ± 0.029	0.759 ± 0.023	0.674 ± 0.084	--	--	--
	供体 2	150 nM	0.196 ± 0.054	0.172 ± 0.004	0.965 ± 0.262	0.2 ± 0.029	0.186 ± 0.021	--	0.355 ± 0.004
		50 nM	0.337 ± 0.071	0.342 ± 0.032	1.004 ± 0.198	0.346 ± 0.01	--	--	--
		17 nM	0.439 ± 0.047	0.455 ± 0.076	0.834 ± 0.169	0.766 ± 0.226	--	--	--
		6 nM	0.574 ± 0.101	0.404 ± 0.049	0.747 ± 0.321	0.764 ± 0.099	--	--	--
TNF-α ELISA (A450)	供体 1	150 nM	0.055 ± 0.005	0.077 ± 0.001	1.251 ± 0.015	0.086 ± 0.013	0.055 ± 0.009	0.109 ± 0.002	0.11 ± 0.008
		50 nM	0.08 ± 0.008	0.114 ± 0.017	1.418 ± 0.181	0.294 ± 0.041	--	--	--
		17 nM	0.207 ± 0.017	0.276 ± 0.079	1.443 ± 0.135	0.749 ± 0.044	--	--	--
		6 nM	0.559 ± 0.068	0.563 ± 0.105	1.45 ± 0.062	1.208 ± 0.062	--	--	--
	供体 2	150 nM	0.043 ± 0.003	0.058 ± 0.003	0.271 ± 0.16	0.06 ± 0.005	0.036 ± 0.001	--	0.058 ± 0.001
		50 nM	0.049 ± 0.003	0.056 ± 0.005	0.278 ± 0.07	0.096 ± 0.006	--	--	--
		17 nM	0.055 ± 0.002	0.065 ± 0.003	0.2 ± 0.037	0.186 ± 0.085	--	--	--
		6 nM	0.09 ± 0.01	0.062 ± 0.001	0.204 ± 0.113	0.208 ± 0.064	--	--	--

[0898] 表36.由IgG-CDR3-毒素所致T细胞抑制。ShK与MOKA,牛与人源化。

[0899]

			BID #				
			40	48	33	49	55
		[IgG] nM	BLV1H12 GLLV 3xG4S ShK	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	BLV1H12 GGS3:3 Moka	VH4-34 MutE 3xGGS MOKA	VH4-34 MutE No 结
IL-2 ELISA (A450)	供体 1	150	0.122 ± 0.015	0.144 ± 0.025	0.1 ± 0.008	0.13 ± 0.067	0.232 ± 0.054
		38	0.11 ± 0.003	0.124 ± 0.005	0.146 ± 0.051	0.205 ± 0.033	--
		9.4	0.173 ± 0.015	0.186 ± 0.031	0.282 ± 0.041	0.251 ± 0.033	0.371 ± 0.01
		2.3	0.171 ± 0.021	0.18 ± 0.016	0.272 ± 0.016	0.333 ± 0.039	--
		0.6	0.25 ± 0.035	0.254 ± 0.012	0.355 ± 0.006	0.376 ± 0.015	0.356 ± 0.005
		0.15	0.28 ± 0.072	0.256 ± 0.019	0.303 ± 0.023	0.373 ± 0.026	--
		0.04	0.5 ± 0.056	0.405 ± 0.06	0.311 ± 0.057	0.353 ± 0.054	0.333 ± 0.014
		0.01	0.414 ± 0.039	0.453 ± 0.059	0.307 ± 0.028	0.323 ± 0.076	--
	供体 2	150	0.209 ± 0.008	0.17 ± 0.012	0.252 ± 0.038	0.176 ± 0.019	0.475 ± 0.001
		38	0.221 ± 0.01	0.217 ± 0.035	0.574 ± 0.03	0.465 ± 0.036	--
		9.4	0.353 ± 0.052	0.324 ± 0.039	0.831 ± 0.071	0.718 ± 0.064	0.808 ± 0.16
		2.3	0.391 ± 0.028	0.279 ± 0.029	0.667 ± 0.026	0.778 ± 0.044	--
		0.6	0.534 ± 0.028	0.559 ± 0.078	0.902 ± 0.088	0.754 ± 0.108	0.795 ± 0.059
		0.15	0.616 ± 0.034	0.498 ± 0.028	0.793 ± 0.041	0.734 ± 0.055	--
		0.04	0.854 ± 0.02	0.688 ± 0.059	0.864 ± 0.077	0.675 ± 0.01	0.976 ± 0.034
		0.01	0.892 ± 0.079	0.718 ± 0.085	0.928 ± 0.008	0.832 ± 0.06	--

[0900]

TNF-α ELISA (A450)	供体 1	150	0.032 ± 0.002	0.049 ± 0.018	0.189 ± 0.051	0.087 ± 0.011	0.599 ± 0.079
		38	0.108 ± 0.022	0.138 ± 0.019	0.506 ± 0.122	0.549 ± 0.012	--
		9.4	0.281 ± 0.03	0.249 ± 0.01	0.801 ± 0.035	0.773 ± 0.011	0.821 ± 0.074
		2.3	0.419 ± 0.051	0.362 ± 0.035	0.768 ± 0.057	0.954 ± 0.078	--
		0.6	0.615 ± 0.096	0.634 ± 0.041	0.952 ± 0.075	0.917 ± 0.033	0.813 ± 0.007
		0.15	0.746 ± 0.116	0.742 ± 0.033	0.829 ± 0.045	0.925 ± 0.082	--
		0.04	1.077 ± 0.051	0.952 ± 0.093	0.766 ± 0.087	0.889 ± 0.056	0.76 ± 0.016
		0.01	0.955 ± 0.012	1.017 ± 0.123	0.883 ± 0.236	0.776 ± 0.191	--
	供体 2	150	0.039 ± 0.01	0.049 ± 0.008	0.174 ± 0.017	0.083 ± 0.007	0.366 ± 0.014
		38	0.06 ± 0.004	0.062 ± 0.003	0.526 ± 0.06	0.373 ± 0.01	--
		9.4	0.1 ± 0.021	0.104 ± 0.007	0.721 ± 0.111	0.564 ± 0.039	0.622 ± 0.102
		2.3	0.161 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.618 ± 0.09	0.575 ± 0.047	--
		0.6	0.314 ± 0.047	0.281 ± 0.019	0.742 ± 0.121	0.57 ± 0.039	0.631 ± 0.053
		0.15	0.385 ± 0.016	0.316 ± 0.014	0.717 ± 0.076	0.614 ± 0.072	--
		0.04	0.554 ± 0.051	0.403 ± 0.041	0.745 ± 0.067	0.573 ± 0.026	0.736 ± 0.122
		0.01	0.663 ± 0.058	0.487 ± 0.059	0.76 ± 0.058	0.627 ± 0.048	--

[0901] 实施例25

[0902] 可通过本领域已知的任何方法(例如通过T细胞抑制测定法),评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体。

[0903] 我们检查接头长度对由VH4-34 MutE IgG的CDR3中的ShK毒素所致T细胞抑制的作用。VH4-34 MutE 3xG4S ShK(图21的BID 48和22)、VH4-34 MutE NoLinker ShK(图21的

BID59和22)和单一甘氨酸接头和二甘氨酸接头形式VH4-34 MutE G-ShK-G(图21和22的BID 60)和VH4-34 MutE GG-ShK-GG(图21和22的BID 61)。另外,使用VH4-34 MutE 3xGGS NoKnob IgG(图21和22的BID 55)和无关的人IgG作为阴性对照。如本实施例下面的解释,进行T细胞测定法和IL-2和TNF-α的 ELISA,数据见表37。鉴于接头长度对T细胞抑制的少量差异,我们检查了我们之前已纯化的中等接头长度VH4-34 MutE ShK IgG。按实施例16 所述,针对T细胞抑制测试了纯化的IgG VH4-34 MutE 1xG4S ShK(图21 和22的BID 56)、VH4-34 MutE GSGG-Shk-GGGG(图21和22的BID65)、 VH4-34 MutE GGGG-Shk-GGGG(图21和22的BID66)、VH4-34 MutE GGG-Shk-GGG(图21和22的BID67)和VH4-34 MutE GG-ShK-GG(图21和22的BID61)的样品。如上所述,检查了TNFα分泌。使用包被在maxisorp 板上以俘获来自T细胞上清液中的IL-2的小鼠抗hIL2(R&D Systems,目录号MAB602),通过ELISA检查了T细胞上清液中的IL-2分泌。使用兔抗hIL2(Abcam,目录号ab9618)以检测结合的IL-2,并且与TMB底物 (BioFX Laboratories,目录号:TMBS-1000-01)一起使用山羊抗兔IgG-HRP (Sigma,目录号A 6154)以显现ELISA。A450吸光度用TECAN Genios读板仪测量,并列于表38中。

[0904] 表37.由IgG-CDR3-毒素所致T细胞抑制。比较长与短接头。

[0905]

			BID #					BID #			
		BID:	48	59	60	55		48	61	55	
		[IgG] nM	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	VH4-34 MutE Shk-无接头	VH4-34 MutE G-ShK-G	VH4-34 MutE 无结	阴性对照 IgG	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	VH4-34 MutE GG-ShK-GG	VH4-34 MutE 无结	阴性对照 IgG
IL-2 ELISA (A450)	供体 1	68	0.424 ± 0.026	0.472 ± 0.031	0.494 ± 0.105	1.418 ± 0.151	1.475 ± 0.043	0.432 ± 0.01	0.46 ± 0.041	1.306	1.549 ± 0
		15	0.6 ± 0.02	0.759 ± 0.069	0.709 ± 0.048	--	--	0.626 ± 0.011	0.697 ± 0.029	--	--
		3.4	0.858 ± 0.046	1.078 ± 0.101	1.015 ± 0.016	--	--	0.752 ± 0.049	0.899 ± 0.003	--	--
		0.75	0.944 ± 0.104	1.389 ± 0.024	1.407 ± 0.124	2.185 ± 0.239	2.112 ± 0.073	0.864 ± 0.032	1.246 ± 0.054	2.169	2.044
		0.17	1.46 ± 0.092	1.874 ± 0.03	1.793 ± 0.004	--	--	1.332 ± 0.02	1.663 ± 0.122	--	--
		0.04	1.751 ± 0.001	2.049 ± 0.101	1.953 ± 0.087	--	--	1.585 ± 0.038	1.906 ± 0.041	--	--
		0.01	2.163 ± 0.057	2.251 ± 0.07	2.185 ± 0.089	2.182 ± 0.026	1.997 ± 0.105	1.931 ± 0.15	2.006 ± 0.063	2.228	2.154
		0.00	2.001 ± 0.031	1.988 ± 0.034	1.937 ± 0.091	--	--	1.822 ± 0.007	1.81 ± 0.074	--	--
	供体 2	68	0.343 ± 0.017	0.369 ± 0.027	0.373 ± 0.038	1.317 ± 0.277	1.501 ± 0.159	0.378 ± 0.037	0.336 ± 0.027	0.934	1.367
		15	0.407 ± 0.029	0.436 ± 0.022	0.402 ± 0.031	--	--	0.375 ± 0.007	0.4 ± 0.024	--	--
		3.4	0.484 ± 0.047	0.506 ± 0.016	0.496 ± 0.02	--	--	0.454 ± 0.055	0.474 ± 0.017	--	--
		0.75	0.479 ± 0.037	0.682 ± 0.045	0.674 ± 0.029	1.613 ± 0.063	1.563 ± 0.068	0.442 ± 0.035	0.612 ± 0.02	1.421	1.524
		0.17	0.695 ± 0.087	0.936 ± 0.063	1.06 ± 0.072	--	--	0.615 ± 0.021	0.94 ± 0.069	--	--
		0.04	1.039 ± 0.119	1.389 ± 0.042	1.484 ± 0.068	--	--	0.897 ± 0.021	1.338 ± 0.059	--	--
		0.01	1.549 ± 0.019	1.643 ± 0.071	1.638 ± 0.087	1.75 ± 0.072	1.608 ± 0.077	1.306 ± 0.075	1.533 ± 0.09	1.752	1.482
		0.00	1.616 ± 0.021	1.64 ± 0.063	1.62 ± 0.061	--	--	1.382 ± 0.018	1.431 ± 0.05	--	--

[0906]

TNF-α ELISA (A450)	供体 1	68	0.151 ± 0.003	0.211 ± 0.027	0.186 ± 0.006	1.117 ± 0.153	1.022 ± 0.043	0.131 ± 0.029	0.179 ± 0.016	1.076	1.133
		15	0.378 ± 0.022	0.526 ± 0.021	0.46 ± 0.04	--	--	0.309 ± 0.017	0.466 ± 0.03	--	--
		3.4	0.668 ± 0.01	0.868 ± 0.026	0.917 ± 0.008	--	--	0.538 ± 0.047	0.766 ± 0.035	--	--
		0.75	0.756 ± 0.003	1.135 ± 0.029	1.136 ± 0.128	1.757 ± 0.168	1.693 ± 0.101	0.661 ± 0.025	1.011 ± 0.037	1.672	1.647
		0.17	1.347 ± 0.1	1.522 ± 0.022	1.56 ± 0.003	--	--	1.131 ± 0.055	1.371 ± 0.096	--	--
		0.04	1.383 ± 0.015	1.641 ± 0.055	1.495 ± 0.063	--	--	1.25 ± 0.023	1.496 ± 0.034	--	--
		0.01	1.877 ± 0.095	1.961 ± 0.056	1.844 ± 0.027	1.911 ± 0.019	1.623 ± 0.063	1.699 ± 0.037	1.766 ± 0.039	1.878	1.662
		0.00	1.634 ± 0.072	1.652 ± 0.071	1.495 ± 0.014	--	--	1.537 ± 0	1.475 ± 0.026	--	--
	供体 2	68	0.231 ± 0.011	0.295 ± 0.03	0.34 ± 0.036	1.803 ± 0.209	1.881 ± 0.054	0.19 ± 0.022	0.228 ± 0.009	1.32	1.537
		15	0.365 ± 0.063	0.511 ± 0.02	0.491 ± 0.018	--	--	0.336 ± 0.017	0.44 ± 0.013	--	--
		3.4	0.628 ± 0.043	0.858 ± 0.004	0.848 ± 0.009	--	--	0.524 ± 0.093	0.615 ± 0.018	--	--
		0.75	0.731 ± 0.056	1.18 ± 0.022	1.248 ± 0.018	2.098 ± 0.038	2.036 ± 0.034	0.615 ± 0.032	0.907 ± 0.043	1.875	1.855
		0.17	1.264 ± 0.093	1.646 ± 0.052	1.776 ± 0.006	--	--	1.023 ± 0.063	1.45 ± 0.043	--	--
		0.04	1.587 ± 0.012	1.878 ± 0.041	1.975 ± 0.056	--	--	1.324 ± 0.053	1.758 ± 0.021	--	--
		0.01	1.973 ± 0.061	2.113 ± 0.035	2.117 ± 0.086	2.228 ± 0.023	2.066 ± 0.036	1.872 ± 0.04	1.971 ± 0.017	2.103	1.766
		0.00	1.911 ± 0.017	1.867 ± 0.06	1.968 ± 0.069	--	--	1.667 ± 0.064	1.724 ± 0.043	--	--
			同一板上的T细胞生长和激活					同一板上的T细胞生长和激活			

[0907] 表38.由IgG-CDR3-毒素所致T细胞抑制:中等接头长度

[0908]

			BID #				
			56	65	66	67	61
		[IgG] nM	VH4-34 MutE 1xG4S ShK	VH4-34 MutE GSGG-Shk-GGGG	VH4-34 MutE GGGG-Shk-GGGG	VH4-34 MutE GGG-Shk-GGG	VH4-34 MutE GG-ShK-GG
IL-2 ELISA (A450)	供体 1	100	--	0.009 ± 0.002	0.019 ± 0.013	0.019 ± 0.001	0.032 ± 0.005
		22	0.025 ± 0.012	0.011 ± 0.001	0.03 ± 0.01	0.034 ± 0.007	0.04 ± 0.004
		4.9	0.018 ± 0.002	0.019 ± 0.009	0.032 ± 0.018	0.03 ± 0.018	0.038 ± 0.001
		1.10	0.04 ± 0.006	0.019 ± 0.009	0.05 ± 0.014	0.051 ± 0.012	0.044 ± 0.011
		0.24	0.068 ± 0	0.083 ± 0.035	0.099 ± 0.007	0.075 ± 0.014	0.06 ± 0.001
		0.05	0.121 ± 0.027	0.12 ± 0.027	0.142 ± 0.013	0.106 ± 0.03	0.105 ± 0.003
		0.01	0.171 ± 0.017	0.179 ± 0.01	0.174 ± 0.033	0.155 ± 0.019	0.136 ± 0.037
		0.00	0.158 ± 0.013	0.119 ± 0.031	0.146 ± 0.024	0.18 ± 0.021	--
	供体 2	100	--	0.038 ± 0.04	0.011 ± 0.013	0.018 ± 0.002	0.016 ± 0.003
		22	0.038 ± 0.016	0.028 ± 0.019	0.035 ± 0.018	0.044 ± 0.009	0.048 ± 0.017
		4.9	0.061 ± 0.007	0.045 ± 0.01	0.051 ± 0.01	0.053 ± 0	0.059 ± 0.022
		1.10	0.07 ± 0.001	0.056 ± 0.001	0.077 ± 0.022	0.072 ± 0.001	0.074 ± 0.012
		0.24	0.108 ± 0.014	0.116 ± 0.003	0.131 ± 0.018	0.113 ± 0.006	0.123 ± 0.02
		0.05	0.159 ± 0.016	0.163 ± 0.014	0.193 ± 0.001	0.155 ± 0.026	0.165 ± 0.017
		0.01	0.21 ± 0.023	0.22 ± 0.001	0.224 ± 0.019	0.213 ± 0.023	0.22 ± 0.019
		0.00	0.188 ± 0.032	0.185 ± 0.008	0.183 ± 0.005	0.189 ± 0.001	--

[0909]

TNF-α ELISA (A450)	供体 1	100	--	0.059 ± 0.015	0.069 ± 0.023	0.073 ± 0	0.091 ± 0.005
		22	0.214 ± 0.006	0.169 ± 0.039	0.191 ± 0.028	0.151 ± 0.013	0.216 ± 0.006
		4.9	0.245 ± 0.083	0.361 ± 0.138	0.315 ± 0.017	0.23 ± 0.026	0.298 ± 0.042
		1.10	0.481 ± 0.003	0.462 ± 0.018	0.566 ± 0.011	0.487 ± 0.019	0.509 ± 0.051
		0.24	0.786 ± 0.049	0.958 ± 0.169	0.96 ± 0.01	0.755 ± 0.116	0.819 ± 0.143
		0.05	1.231 ± 0.032	1.248 ± 0.128	1.309 ± 0.025	1.093 ± 0.019	1.266 ± 0.014
		0.01	1.433 ± 0.079	1.497 ± 0.014	1.489 ± 0.07	1.402 ± 0.064	1.448 ± 0.031
		0.00	1.322 ± 0.035	1.22 ± 0.071	1.339 ± 0.079	1.414 ± 0.009	--
	供体 2	100	--	0.031 ± 0.005	0.045 ± 0.006	0.062 ± 0.002	0.036 ± 0.003
		22	0.315 ± 0.026	0.273 ± 0.022	0.315 ± 0.01	0.303 ± 0.001	0.258 ± 0.026
		4.9	0.545 ± 0.056	0.58 ± 0.032	0.616 ± 0.094	0.515 ± 0.046	0.512 ± 0.042
		1.10	0.845 ± 0.021	0.812 ± 0.001	0.902 ± 0.06	0.785 ± 0.028	0.791 ± 0.031
		0.24	1.049 ± 0.027	1.181 ± 0.08	1.084 ± 0.052	0.985 ± 0.067	0.996 ± 0.023
		0.05	1.198 ± 0.048	1.192 ± 0.022	1.305 ± 0.029	1.237 ± 0.053	1.201 ± 0.083
		0.01	1.336 ± 0.087	1.378 ± 0.051	1.38 ± 0.009	1.327 ± 0.078	1.318 ± 0.017
		0.00	1.212 ± 0.094	1.193 ± 0.015	1.192 ± 0.018	1.198 ± 0.097	--

[0910] 实施例26

[0911] 包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体可通过本领域已知的任何方法评价(例如通过Kv1.3抑制测定法)。

[0912] 对直接来自PBMC而未纯化T细胞的由IgG的CDR3中的毒素所致 Kv1.3抑制进行了评价。按实施例16所述,富集PBMC但不进行T细胞纯化。如实施例16中针对纯化的T细胞一样,以每孔分配1x10^5个PBMC 的改动,进行了使用PBMC的T细胞抑制的测定。按实施例16所述,将细胞用毒素CDR3 IgG VH4-34 MutE 3xG4S ShK(图21和22的BID48)、VH4-34 MutE GGG-Shk-GGG(图21和22的BID067)和VH4-34 MutE G-ShK-G(图21和22的BID 60)处理。通过ELISA,针对粒酶B和IL-17,对PBMC上清液进行了评价。使用人IL-17 ELISA Ready-SET-Go!(eBioscience目录号:88-7176-22),检测IL-17。按生产商说明,以384 孔形式的改动,使用俘获抗体:BD NA/LE纯化的抗人粒酶B(目录号: 51-9005687)、检测抗体:BD生物素化抗人粒酶B(目录号:51-9000060) 和抗生物素蛋白-HRP:BD链霉抗生物素-HRP(目录号:51-9000209),检测粒酶B。这些抑制测定法的结果列于表39中。

[0913] 表39.通过粒酶B和IL-17测定的由IgG-CDR3-毒素所致的T细胞抑制

[0914]

			BID #			
			75	76	77	61
		[IgG] nM	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	VH4-34 MutE G-ShK-G	VH4-34 MutE GGG-Shk-GGG	VH4-34 MutE GG-ShK-GG
粒酶 B ELISA (A450)	供体 1	68	0.023 ± 0.004	0.03 ± 0.004	0.03 ± 0.007	0.837 ± 0.217
		17	0.059 ± 0.041	0.105 ± 0.012	0.166 ± 0.026	--
		4.2	0.94 ± 0.155	0.756 ± 0.14	1.057 ± 0.128	1.579 ± 0.01
		1.06	1.435 ± 0.068	1.448 ± 0.069	1.481 ± 0.059	--
		0.26	1.61 ± 0.079	1.615 ± 0.043	1.657 ± 0.013	1.602 ± 0.06
		0.07	1.642 ± 0.03	1.635 ± 0.058	1.644 ± 0.003	--
		0.02	1.665 ± 0.044	1.646 ± 0.037	1.644 ± 0.024	1.563 ± 0.065
		0.00	1.652 ± 0.054	1.61 ± 0.034	1.557 ± 0.06	--
	供体 2	68	0.02 ± 0.009	0.026 ± 0.005	0.028 ± 0.006	0.445 ± 0.041
		17	0.014 ± 0.001	0.034 ± 0.015	0.038 ± 0.011	--
		4.2	0.429 ± 0.059	0.308 ± 0.023	0.721 ± 0.091	1.478 ± 0.022
		1.1	1.286 ± 0.015	1.269 ± 0.039	1.366 ± 0.042	--
		0.26	1.43 ± 0.082	1.464 ± 0.02	1.42 ± 0.061	1.495 ± 0.076
		0.07	1.454 ± 0.034	1.507 ± 0.035	1.494 ± 0.005	--
		0.02	1.545 ± 0.036	1.541 ± 0.05	1.492 ± 0.027	1.488 ± 0.069

[0915]

		0.00	1.553 ± 0.075	1.507 ± 0.042	1.494 ± 0.024	--
IL-17 ELISA (A450)	供体 1	68	0.019 ± 0.002	0.02 ± 0.005	0.023 ± 0.007	0.131 ± 0.024
		17	0.008 ± 0.003	0.028 ± 0.011	0.034 ± 0.012	--
		4.2	0.115 ± 0.023	0.088 ± 0.005	0.122 ± 0.05	0.456 ± 0.045
		1.1	0.263 ± 0.046	0.324 ± 0.058	0.388 ± 0.024	--
		0.26	0.361 ± 0.058	0.474 ± 0.052	0.53 ± 0.075	0.474 ± 0.055
		0.07	0.348 ± 0.064	0.514 ± 0.077	0.451 ± 0.031	--
		0.02	0.505 ± 0.057	0.545 ± 0.028	0.492 ± 0.142	0.474 ± 0.101
		0.00	0.45 ± 0.04	0.466 ± 0.053	0.375 ± 0.079	--
	供体 2	68	0.017 ± 0.007	0.024 ± 0.001	0.02 ± 0.004	0.236 ± 0.012
		17	0.013 ± 0.003	0.034 ± 0.006	0.035 ± 0.013	--
		4.2	0.17 ± 0.042	0.122 ± 0.012	0.247 ± 0.02	0.854 ± 0.061
		1.1	0.532 ± 0.013	0.572 ± 0.077	0.558 ± 0.023	--
		0.26	0.608 ± 0.087	0.716 ± 0.046	0.673 ± 0.041	0.783 ± 0.033
		0.07	0.679 ± 0.053	0.755 ± 0.066	0.692 ± 0.058	--
		0.02	0.912 ± 0.102	0.908 ± 0.094	0.833 ± 0.037	0.825 ± 0.052
		0.00	0.8 ± 0.01	0.809 ± 0.047	0.75 ± 0.009	--

[0916] 实施例27

[0917] 可通过本领域已知的任何方法(例如通过T细胞活化或抑制测定法),评价包含超长CDR3、包括包含非抗体序列的超长CDR的抗体。

[0918] 在ShK的21位的ShK毒素序列(SEQ ID NO:648)中具有点突变的IgG VH4-34 ShK的

几个形式中，比较了抑制T细胞活化的能力。采用重叠 PCR方法产生点突变以修饰VH4-34 MutE 3xG4S ShK(图21的BID48)的 ShK序列，得到VH4-34 MutE 3xG4S ShK(M21Q)(图21的BID105)、VH4-34 MutE 3xG4S ShK(M21L)(图21的BID106)、VH4-34 MutE 3xG4S ShK(M21F)(图21的BID1071)、VH4-34 MutE 3xG4S ShK(M21I)(图21 的BID108)和VH4-34 MutE 3xG4S ShK(M21A)(图21的BID109)。将编码 ShK突变的这些重链与轻链VL1-51 S2A T5N P8S A12G A13S P14L K46R L47T D51G N52D N53LK(SEQ ID NO:486，参见图22)配对用于如实施例4所述的大规模转染，并如实施例6和14所述纯化。与作为阳性和阴性对照VH4-34 MutE 3xG4S(图21的BID 48和22)和VH4-34 MutE 3xGGS NoKnob IgG(图21和22的BID 55)一起测试了所得的IgG。如实施例26 所述使用PBMC，加以改动即在收获上清液前，将细胞温育48小时而不是24小时，检查了T细胞抑制。按照生产商说明书，以384孔测定的改动，使用人IL-17 ELISA Ready-SET-Go!(eBioscience目录号:88-7176-22) 和人TNFαELISA Ready-SET-Go!(eBioscience目录号:88-7346-22)，进行了ELISA以检测TNF-α和IL-17。这些结果见表40。

[0919] 表40.VH4-34 MutE CDR3中ShK残基M21的突变。

[0920]

			BID #						
			102	80	105	106	107	108	109
		[IgG] nM	VH4-34 MutE 无结	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21Q)	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21L)	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21F)	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21I)	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21A)
IL-17 ELISA (A450)	供体 1	140	0.247 ± 0.128	0.02 ± 0.002	0.058 ± 0.002	0.123 ± 0.02	0.53 ± 0.01	0.078 ± 0.012	0.068 ± 0.003
		31	0.453 ± 0.088	0.022 ± 0	0.541 ± 0.184	0.621 ± 0.167	1.114 ± 0.15	0.843 ± 0.068	0.665 ± 0.04
		6.9	0.828 ± 0.024	0.641 ± 0.014	0.835 ± 0.024	0.786 ± 0.074	1.279 ± 0.215	1.28 ± 0.024	1.13 ± 0.031
		1.54	1.183 ± 0.05	1.063 ± 0.045	1.216 ± 0.108	1.242 ± 0.071	1.294 ± 0.012	1.303 ± 0.049	1.326 ± 0.061
		0.34	1.271 ± 0.015	1.417 ± 0.058	1.078 ± 0.322	1.257 ± 0.004	1.06 ± 0.397	1.237 ± 0.018	1.295 ± 0.078
		0.08	1.338 ± 0.14	1.335 ± 0.051	1.369 ± 0.09	1.141 ± 0.406	1.054 ± 0.285	1.237 ± 0.042	1.194 ± 0.093
		0.02	1.348 ± 0.071	1.261 ± 0.075	1.375 ± 0.02	1.161 ± 0.33	1.039 ± 0.091	0.96 ± 0.016	0.944 ± 0.07
		0.00	0 ± 0.192	1.079 ± 0.077	1.069 ± 0.089	1.261 ± 0.208	0.993 ± 0.011	1.09 ± 0.007	1.05 ± 0.014
	供体 2	140	0.096 ± 0.07	0.032 ± 0.005	0.048 ± 0.008	0.052 ± 0.005	0.278 ± 0.029	0.047 ± 0.004	0.043 ± 0.014
		31	0.364 ± 0.054	0.033 ± 0.012	0.27 ± 0.015	0.278 ± 0.044	0.602 ± 0.224	0.335 ± 0.005	0.219 ± 0.019
		6.9	0.641 ± 0.01	0.281 ± 0.038	0.707 ± 0.092	0.595 ± 0.028	0.647 ± 0.229	0.614 ± 0.061	0.592 ± 0.092
		1.54	0.785 ± 0.024	0.785 ± 0.013	0.924 ± 0.022	0.795 ± 0.267	0.597 ± 0.22	0.733 ± 0.052	0.711 ± 0.009
		0.34	0.82 ± 0.018	0.757 ± 0.058	0.859 ± 0.089	0.861 ± 0.066	0.765 ± 0.241	0.744 ± 0.241	0.897 ± 0.044
		0.08	0.777 ± 0.137	0.772 ± 0.069	0.778 ± 0.012	0.654 ± 0.221	0.879 ± 0.013	0.91 ± 0.044	0.918 ± 0.054
		0.02	0.959 ± 0.105	0.977 ± 0.052	1.022 ± 0.022	0.937 ± 0.259	0.831 ± 0.181	0.896 ± 0.061	0.984 ± 0.013
		0.00	0 ± 0.002	1.03 ± 0.053	1.099 ± 0.003	1.107 ± 0.092	0.797 ± 0.11	0.836 ± 0.036	0.923 ± 0.063

[0921]

TNF-α ELISA (A450)	供体 1	140	0.402 ± 0.152	0.024 ± 0.003	0.053 ± 0.008	0.164 ± 0.036	1.079 ± 0.277	0.074 ± 0.012	0.056 ± 0.008
		31	0.808 ± 0.127	0.036 ± 0.007	1.48 ± 0.007	1.515 ± 0.089	1.494 ± 0.16	1.506 ± 0.006	1.473 ± 0.053
		6.9	1.096 ± 0.075	1.624 ± 0.105	1.799 ± 0.041	1.762 ± 0.024	1.616 ± 0.155	1.854 ± 0.019	1.957 ± 0.062
		1.54	1.334 ± 0.12	1.734 ± 0.082	1.69 ± 0.171	1.575 ± 0.087	1.466 ± 0.046	1.604 ± 0.009	1.696 ± 0.086
		0.34	1.416 ± 0.074	1.542 ± 0.01	1.473 ± 0.013	1.495 ± 0.033	1.448 ± 0.008	1.591 ± 0.076	1.581 ± 0.004
		0.08	1.451 ± 0.001	1.059 ± 0.281	1.26 ± 0.179	1.462 ± 0.045	1.389 ± 0.041	1.399 ± 0.019	1.397 ± 0.131
		0.02	1.518 ± 0.123	1.188 ± 0.067	1.396 ± 0.11	1.493 ± 0.05	1.1 ± 0.036	1.384 ± 0.04	1.371 ± 0.06
		0.00	0 ± 0.012	1.306 ± 0.082	1.408 ± 0.059	1.337 ± 0.079	1.241 ± 0.082	1.388 ± 0.065	1.379 ± 0.052
	供体 2	140	0.167 ± 0.064	0.035 ± 0.013	0.036 ± 0.01	0.046 ± 0.001	0.942 ± 0.038	0.056 ± 0.007	0.042 ± 0.005
		31	0.438 ± 0	0.035 ± 0.001	0.733 ± 0.016	0.726 ± 0.062	1.504 ± 0.102	1.028 ± 0.046	0.63 ± 0.044
		6.9	0.916 ± 0.004	0.953 ± 0.063	1.667 ± 0.052	1.623 ± 0.001	1.512 ± 0.219	1.777 ± 0	1.764 ± 0.014
		1.54	1.293 ± 0.029	1.655 ± 0.023	1.749 ± 0.06	1.768 ± 0.038	1.423 ± 0.004	1.579 ± 0.065	1.715 ± 0.009
		0.34	1.55 ± 0.13	1.586 ± 0.05	1.662 ± 0.041	1.661 ± 0.029	1.567 ± 0.009	1.597 ± 0.021	1.683 ± 0.003
		0.08	1.424 ± 0.092	1.36 ± 0.049	1.433 ± 0.064	1.501 ± 0.01	1.523 ± 0.097	1.56 ± 0.045	1.599 ± 0.015
		0.02	1.562 ± 0.109	1.483 ± 0.045	1.578 ± 0.018	1.57 ± 0.05	1.616 ± 0.05	1.623 ± 0.001	1.67 ± 0.022
		0.00	0 ± 0.003	1.427 ± 0.009	1.626 ± 0.006	1.667 ± 0.053	1.49 ± 0.035	1.518 ± 0.059	1.576 ± 0.027

[0922] 对于本文的公开内容，极少并且不试图限制权利要求书的范围的等同内容的教义的应用，应根据报告的有效数的数值并通过应用普通舍入技术，解释各数值参数。尽管给出本公开内容广大范围的数值范围和参数是近似值，但尽可能精确地报告具体实施例中给出

的数值。然而，任何数值本来就含有必然产生于其各自试验测量中存在的标准差的某些错误。

[0923] 术语“a”、“an”、“the”和在描述示例性实施方案情况下(尤其在随附权利要求书的情况下)所用的类似所指物要解释为包括单数和复数，除非本文另有说明或上下文显然有抵触。本文值的范围的引述仅欲用作分别提及落入该范围的各个单独的值的简写方法。除非本文另有说明，否则各个单独的值均结合到说明书中，就像在本文分别引述一样。本文所述的所有方法可以任何顺序进行，除非本文另有说明或上下文显然另有抵触。本文提供的任何和全部实施例或示例性语言(例如“例如”)的使用仅旨在更好地说明示例性实施方案，并不为另要求保护的示例性实施方案的范围设定限制。说明书中的任何语言不应解释为表明实施示例性实施方案所必需的任何非要求保护的要素。

[0924] 本文公开的备选要素或实施方案的分组不得解释为限制。可单独或以与本文存在的组的其它成员或其它要素的任何组合提及或要求保护各组成员。要了解，出于方便和/或专利性的原因，可在组中包括组的一个或多个成员或从组中删除组的一个或多个成员。当出现任何这样的纳入或删除时，说明书被视为含有改动的组，因此实现随附权利要求书所用所有马库什组别(Markush group)的书面描述。

[0925] 本文描述了某些实施方案，包括本发明人已知的用于实施示例性实施方案的最佳方式。当然，在阅读前面的描述时，本领域普通技术人员将清楚了解这些所述实施方案的变化。本发明人预期适当时技术人员采用这类变化，并且除本文明确描述的以外，本发明人为待实施的实施方案作准备。因此，本公开内容包括按适用法律所允许的至此随附权利要求中所述主题的全部修改和等同内容。此外，本公开内容包括有关所有可能变化的上述要素的任何组合，除非本文另有说明或上下文显然另有抵触。

[0926] 此外，提及了专利和印刷出版物的多个参考文献。上述参考文献各自通过引用以其整体分别结合到本文中。

[0927] 使用由.....构成或/和基本上由.....构成，本文公开的具体实施方案可进一步限于权利要求书。当用于权利要求书时，不论是提交的或通过修订附加的，术语“由.....组成”不包括权项中未指明的任何要素、步骤或成分。术语“基本上由.....构成”将权利要求书的范围限于指定的材料或步骤和不会实质性影响基本特征和新特征的材料或步骤。本文特别或明确地描述并启用如此要求保护的示例性实施方案。

[0928] 最后，要了解，本文公开的示例性实施方案说明本公开内容的原则。可采用的其它修改落入本公开内容的范围内。因此，举例但非限制地，可按照本文教导使用本发明的示例性实施方案的备选配置。因此，本发明的示例性实施方案不限于恰好所描述和所显示的内容。

序列表
<110> 图鲁斯生物科学有限责任公司
<120> 具有超长互补决定区的人源化抗体
<130> 13379-006-228 / 343745-228006
<140> TBA
<141> 2014-07-18
<150> 61/856,010
<151> 2013-07-18
<160> 959
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH序列 (种系, BLV5B8, BLV8C11, BF4E9, 和 F18)
<400> 1
Cys Thr Thr Val His Gln
1 5
<210> 2
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH序列 (BLV1H12)
<400> 2
Cys Thr Ser Val His Gln
1 5
<210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH序列 (BLV5D3)
<400> 3
Cys Ser Ser Val Thr Gln
1 5

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH序列 (BF1H1)
<400> 4
Cys Thr Thr Val His Pro
1 5
<210> 5
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 种系序列,来源于DH2基因
<400> 5
Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Tyr
1 5 10 15
Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr
20 25 30
Gly Gly Tyr Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Glu Tyr
35 40 45
<210> 6
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (BLV1H12)
<400> 6
Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro
1 5 10 15
Ala Cys Gly Thr Ser Asp Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys
20 25 30
Leu Thr Thr Leu Pro Val Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
35 40 45
<210> 7
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (BLV5B8)
<400> 7
Cys Ser Asp Gly Tyr Ile Ala Val Asp Ser Cys Gly Arg Gly Gln Ser
1 5 10 15
Asp Gly Cys Val Asn Asp Cys Asn Ser Cys Tyr Tyr Gly Trp Arg Asn
20 25 30
Cys Arg Arg Gln Pro Ala Ile His Ser Tyr Glu Phe
35 40
<210> 8
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (BLV5D3)
<400> 8
Ser Cys Pro Asp Gly Cys Ser Asp Gly Asp Gly Cys Val Asp Gly Cys
1 5 10 15
Cys Cys Ser Ala Tyr Arg Cys Tyr Thr Pro Gly Val Arg Asp Leu Ser
20 25 30
Cys Thr Ser Tyr Ser Ile Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp
35 40
<210> 9
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (BLV8C11)
<400> 9
Cys Cys Ser Asp Ala Tyr Arg Tyr Asp Ser Gly Cys Gly Ser Gly Cys
1 5 10 15
Asp Cys Cys Gly Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Ala Cys Thr Phe Gly
20 25 30
Leu Asp Ser Ser Tyr Ser Tyr Ile Tyr Ile Tyr Gln Trp
35 40 45
<210> 10
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (BF4E9)
<400> 10
Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly
20 25 30
Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Glu Tyr
35 40 45
<210> 11
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (BF1H1)
<400> 11
Ser Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly
20 25 30
Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser
35 40
<210> 12
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于DH基因 (F18)
<400> 12
Cys Pro Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Ser Tyr
1 5 10 15
Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr
20 25 30
Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser
35 40
<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 种系序列,来源于JH1基因
<400> 13
Tyr Val Asp Ala Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15
<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于JH基因 (BLV1H12)
<400> 14
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15
<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于JH基因 (BLV5B8)
<400> 15
His Val Asp Ala Trp Gly Arg Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15
<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于JH基因 (BLV5D3)
<400> 16
Asn Val Asp Ala Trp Gly Arg Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15
<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于JH基因 (BLV8C11或BF4E9)
<400> 17

Tyr Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于CDR3 (BLV1H12)
<400> 18
Glu Thr Lys Lys Tyr Gln
1 5

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于CDR3 (BLV5B8)
<400> 19
Glu Thr Arg Lys Thr
1 5

<210> 20
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于CDR3 (BLV5D3)
<400> 20
Arg Thr His Val Ser Arg
1 5

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:序列,来源于CDR3 (BLV8C11)
<400> 21
Lys Thr Thr Arg Lys Thr
1 5

<210> 22

<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (BLV1H12)
<400> 22

```
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Gly Tyr
1               5                  10                  15
Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys Gly Thr Ser Asp
            20                  25                  30
Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr Thr Leu Pro Val
        35                  40                  45
Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp
    50                  55                  60
```

<210> 23
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (BLV5B8)
<400> 23

```
Thr Val His Gln Glu Thr Arg Lys Thr Cys Ser Asp Gly Tyr Ile Ala
1               5                  10                  15
Val Asp Ser Cys Gly Arg Gly Gln Ser Asp Gly Cys Val Asn Asp Cys
            20                  25                  30
Asn Ser Cys Tyr Tyr Gly Trp Arg Asn Cys Arg Arg Gln Pro Ala Ile
        35                  40                  45
His Ser Tyr Glu Phe His Val Asp
    50                  55
```

<210> 24
<211> 57
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (BLV5D3)
<400> 24

```
Ser Val Thr Gln Arg Thr His Val Ser Arg Ser Cys Pro Asp Gly Cys
1               5                  10                  15
Ser Asp Gly Asp Gly Cys Val Asp Gly Cys Cys Cys Ser Ala Tyr Arg
```

20 25 30
Cys Tyr Thr Pro Gly Val Arg Asp Leu Ser Cys Thr Ser Tyr Ser Ile
35 40 45
Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Val Asp
50 55
<210> 25
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (BLV8C11)
<400> 25
Thr Val His Gln Lys Thr Thr Arg Lys Thr Cys Cys Ser Asp Ala Tyr
1 5 10 15
Arg Tyr Asp Ser Gly Cys Gly Ser Gly Cys Asp Cys Cys Gly Ala Asp
20 25 30
Cys Tyr Val Phe Gly Ala Cys Thr Phe Gly Leu Asp Ser Ser Tyr Ser
35 40 45
Tyr Ile Tyr Ile Tyr Gln Trp Tyr Val Asp
50 55
<210> 26
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (BF4E9)
<400> 26
Thr Val His Gln Ile Phe Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly
20 25 30
Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser
35 40 45
Tyr Ser Tyr Glu Tyr Tyr Gly Asp
50 55
<210> 27
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (BF1H1)
<400> 27
Thr Val His Pro Ser Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Tyr Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr
20 25 30
Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser
35 40 45
<210> 28
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3序列 (F18)
<400> 28
Thr Val His Gln Ile Arg Cys Pro Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Gly Tyr Gly Ser Tyr Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr
20 25 30
Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser
35 40 45
<210> 29
<211> 100
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 示例性重链可变区序列
适于修饰或与超长CDR3序列一起使用
(VH-UL)
<400> 29
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Gly Ile Asp Thr Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Thr Val His Gln
100

<210> 30
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 示例性轻链可变区序列
适于修饰或与超长CDR3序列一起使用
(VL1X)
<400> 30
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser

<210> 31
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 示例性重链可变区序列
适于修饰或与超长CDR3序列一起使用
(VH4-39)
<400> 31
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

<210> 32
<211> 96
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人种系重链可变区序列
4-59*03
<400> 32
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

<210> 33
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人种系重链可变区序列
4-34*02
<400> 33

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

<210> 34
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人种系重链可变区序列
4-34*09
<400> 34
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg

<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 牛轻链可变区序列 BLV1H12

<400> 35

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

<210> 36

<211> 98

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 人种系轻链可变区序列

VL1-47

<400> 36

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

<210> 37

<211> 99

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人种系轻链可变区序列
VL1-40*1
<400> 37
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95
Leu Ser Gly
<210> 38
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人种系轻链可变区序列
VL1-51*01
<400> 38
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala
<210> 39
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人种系轻链可变区序列
VL2-18*02
<400> 39
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30
Asn Arg Val Ser Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Phe
<210> 40
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 超长CDR3中可选的序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X是苏氨酸或丝氨酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> X是组氨酸或苏氨酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<223> X是谷氨酰胺或脯氨酸

<400> 40

Xaa Val Xaa Xaa

1

<210> 41

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序1

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(17)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(27)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 41

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

20 25

<210> 42

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序2

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 42

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 43
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序3
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 43
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 44
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序4
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 44
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Cys

35

<210> 45

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序5

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(18)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(24)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (28)..(40)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 45

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

35 40

<210> 46

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序6
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 46

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys
```

<210> 47
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序7
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 47

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 48
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序8
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (18)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 48

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 49
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序9
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 49
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Cys
35
<210> 50
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序10
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 50
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Cys
<210> 51
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序11
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 51

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 52
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序12
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 52
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 53
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序13
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 53

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Cys
35

<210> 54

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序14

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(18)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(24)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(32)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (34)..(42)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 54

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

35 40

<210> 55
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序15
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 55

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Cys
35

<210> 56
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序16
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 56

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 57
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序17
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 57

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 58
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序18
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(19)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(44)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 58

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40                  45
```

<210> 59
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序19
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 59

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys
```

<210> 60
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序20
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 60
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
20 25
<210> 61
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序21
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 61
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

20 25

<210> 62
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序22
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 62

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Cys
35

<210> 63
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序23
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 63

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25
```

<210> 64
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序24
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 64

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 65
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序25
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 65
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
20 25
<210> 66
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序26
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 66
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Cys
20 25

<210> 67
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序27
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 67

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Cys
            20                  25
```

<210> 68
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序28
<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 68
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
20 25
<210> 69
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序29
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (27)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 69
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 70
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序30
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 70
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

35

<210> 71

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序31

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(8)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(12)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (14)..(14)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(21)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (23)..(27)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (29)..(37)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 71

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa

1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 72
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序32
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 72
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25
<210> 73
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序33
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 73

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 74
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序34
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 74
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Cys
20
<210> 75
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序35
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 75
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 76
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序36

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 76

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 77
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序37
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 77

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 78
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序38
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 78

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 79
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序39
<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (39)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 79

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 80
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序40
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 80
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 81
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序41
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (27)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 81

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 82
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序42
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 82
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 83
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序43
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 83
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Cys Xaa Xaa Cys

35

<210> 84
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序44
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 84

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
35

<210> 85
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序45
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(43)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 85

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 86
<211> 36
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序46
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 86

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Cys Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 87
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序47
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 87

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 88
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序48
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 88

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 89
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序49
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(39)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 89

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 90
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序50
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (26)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 90

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 91
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序51
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(29)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(42)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 91

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 92
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序52
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (25)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 92
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Cys
<210> 93
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序53
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 93
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

35

<210> 94

<211> 46

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序54

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(14)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(17)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (19)..(25)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (27)..(27)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (29)..(39)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (41)..(45)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 94

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

35 40 45

<210> 95

<211> 44

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序55

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(11)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (13)..(18)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (20)..(24)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(26)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (28)..(29)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (31)..(38)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (40)..(43)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 95

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
35 40

<210> 96
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序56
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (25)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(39)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (41)..(41)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 96

```
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys
1               5                  10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 97
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序57
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 97

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
        35
```

<210> 98
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序58
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 98

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
        35
```

<210> 99
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序59
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 99
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 100
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序60
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(6)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (8)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 100

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys
        35
```

<210> 101
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序61
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(6)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 101

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 102
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序62
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 102

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 103
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序63
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 103

```
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Cys
        35
```

<210> 104
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序64
<220>
<221> misc_feature

<222> (3)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 104

```
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1               5                   10                  15
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 105
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序65
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 105

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Cys
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 106
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序66
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(4)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (6)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (33)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (38)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 106

```
Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
        35
```

<210> 107
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序67

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 107

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 108
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序68
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(6)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 108

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 109
<211> 38

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序69
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(6)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (37)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 109

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
35

<210> 110
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序70
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(4)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (35)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 110
Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Cys Xaa Xaa Cys
35
<210> 111
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序71
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(37)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 111

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Cys Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
35

<210> 112

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序72

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(14)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(19)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (21)..(21)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (24)..(29)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature
<222> (31)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 112
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 113
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序73
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(23)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 113

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Cys
```

<210> 114
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序74
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(29)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 114

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys
```

<210> 115
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序75
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (22)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(36)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 115

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Cys Xaa Cys
        35
```

<210> 116
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序76
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(16)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (35)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 116

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys Xaa Cys
        35
```

<210> 117
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序77
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(33)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 117

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
            20                  25                  30
Xaa Cys
```

<210> 118
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序78
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 118
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys
20 25
<210> 119
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序79
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 119

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1               5                   10                  15
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 120
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序80
<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(5)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 120

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25
```

<210> 121
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序81
<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(4)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 121

```
Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Cys
1               5                   10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25                  30
```

<210> 122
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序82
<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (17)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 122
Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15
Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25
<210> 123
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序83
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature

<222> (25)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 123
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Cys
35
<210> 124
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序84
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (28)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (36)..(38)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 124
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
35
<210> 125
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序85
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(34)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 125
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Cys

1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Cys

35

<210> 126

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序86

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(4)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(10)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(21)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (24)..(33)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (35)..(40)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 126

Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

35 40

<210> 127

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序87

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(16)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (18)..(21)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (24)..(24)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (26)..(30)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (32)..(35)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 127

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

20 25 30

Xaa Xaa Xaa Cys

35

<210> 128
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序88
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 128

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
Xaa Xaa Xaa Cys
35

<210> 129
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序89
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(9)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (11)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 129

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25                  30
```

<210> 130
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序90
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 130

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 131
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序91
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(12)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (14)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(35)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 131

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1               5                   10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Cys Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 132
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序92
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(7)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(12)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(24)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (26)..(40)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 132

```
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35                  40
```

<210> 133
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序93
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (24)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 133
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25 30
<210> 134
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序94
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(25)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (27)..(32)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 134
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Cys
<210> 135
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序95
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(37)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 135

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1               5                  10                  15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
            20                  25                  30
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
        35
```

<210> 136
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序96
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(31)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 136

Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10						15
Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
			20					25					30		

<210> 137
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序97
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (25)..(25)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 137

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Cys
20 25

<210> 138

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序98

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(6)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)..(15)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(20)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (22)..(33)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 138

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 139

<211> 27

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序99
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 139

```
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
1               5                   10                  15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
            20                  25
```

<210> 140
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序100
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(22)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(27)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 140
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25
<210> 141
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序101
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (22)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 141
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys
20 25 30

<210> 142
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序102
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(19)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (21)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (24)..(26)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 142
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys
20 25

<210> 143
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序103

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (23)..(28)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 143
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20 25
<210> 144
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序104
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(14)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(23)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 144
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 145
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序105
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(15)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (17)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (19)..(22)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 145
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 146
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序106
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(10)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (18)..(21)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 146
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 147
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序107
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(4)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>

<221> misc_feature
<222> (6)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(20)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 147
Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Cys
20
<210> 148
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序108
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (15)..(18)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 148
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Cys
<210> 149
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序109
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(17)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 149
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Cys
<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序110
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(16)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 150
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Cys
<210> 151
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 半胱氨酸基序111
<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(11)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 151
Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 半胱氨酸基序112

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(10)

<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸

<400> 152

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys

1 5 10

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序1

<400> 153

Thr Thr Val His Gln

1 5

<210> 154

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序2

<400> 154

Thr Ser Val His Gln

1 5

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序3

<400> 155

Ser Ser Val Thr Gln
1 5
<210> 156
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序4
<400> 156
Ser Thr Val His Gln
1 5
<210> 157
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序5
<400> 157
Ala Thr Val Arg Gln
1 5
<210> 158
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序6
<400> 158
Thr Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 159
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序7
<400> 159
Ser Pro Val His Gln
1 5
<210> 160

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序8
<400> 160
Ala Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 161
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序9
<400> 161
Thr Ala Val Tyr Gln
1 5
<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序10
<400> 162
Thr Asn Val His Gln
1 5
<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序11
<400> 163
Ala Thr Val His Gln
1 5
<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序12
<400> 164
Ser Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序13
<400> 165
Thr Ile Val His Gln
1 5
<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序14
<400> 166
Ala Ile Val Tyr Gln
1 5
<210> 167
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序15
<400> 167
Thr Thr Val Phe Gln
1 5
<210> 168
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序16
<400> 168

Ala Ala Val Phe Gln
1 5
<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序17
<400> 169
Gly Thr Val His Gln
1 5
<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序18
<400> 170
Ala Ser Val His Gln
1 5
<210> 171
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序19
<400> 171
Thr Ala Val Phe Gln
1 5
<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序20
<400> 172
Ala Thr Val Phe Gln
1 5
<210> 173

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序21
<400> 173
Ala Ala Ala His Gln
1 5
<210> 174
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序22
<400> 174
Val Val Val Tyr Gln
1 5
<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序23
<400> 175
Gly Thr Val Phe Gln
1 5
<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序24
<400> 176
Thr Ala Val His Gln
1 5
<210> 177
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序25
<400> 177
Ile Thr Val His Gln
1 5
<210> 178
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序26
<400> 178
Ile Thr Ala His Gln
1 5
<210> 179
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序27
<400> 179
Val Thr Val His Gln
1 5
<210> 180
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序28
<400> 180
Ala Ala Val His Gln
1 5
<210> 181
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序29
<400> 181

Gly Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序30
<400> 182
Thr Thr Val Leu Gln
1 5
<210> 183
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序31
<400> 183
Thr Thr Thr His Gln
1 5
<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: X1X2X3X4X5 基序32
<400> 184
Thr Thr Asp Tyr Gln
1 5
<210> 185
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序1
<400> 185
Cys Thr Thr Val His Gln
1 5
<210> 186

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序2
<400> 186
Cys Thr Ser Val His Gln
1 5
<210> 187
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序3
<400> 187
Cys Ser Ser Val Thr Gln
1 5
<210> 188
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序4
<400> 188
Cys Ser Thr Val His Gln
1 5
<210> 189
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序5
<400> 189
Cys Ala Thr Val Arg Gln
1 5
<210> 190
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序6
<400> 190
Cys Thr Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序7
<400> 191
Cys Ser Pro Val His Gln
1 5
<210> 192
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序8
<400> 192
Cys Ala Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序9
<400> 193
Cys Thr Ala Val Tyr Gln
1 5
<210> 194
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序10
<400> 194

Cys Thr Asn Val His Gln
1 5
<210> 195
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序11
<400> 195
Cys Ala Thr Val His Gln
1 5
<210> 196
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序12
<400> 196
Cys Ser Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 197
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序13
<400> 197
Cys Thr Ile Val His Gln
1 5
<210> 198
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序14
<400> 198
Cys Ala Ile Val Tyr Gln
1 5
<210> 199

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序15
<400> 199
Cys Thr Thr Val Phe Gln
1 5
<210> 200
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序16
<400> 200
Cys Ala Ala Val Phe Gln
1 5
<210> 201
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序17
<400> 201
Cys Gly Thr Val His Gln
1 5
<210> 202
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序18
<400> 202
Cys Ala Ser Val His Gln
1 5
<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序19
<400> 203
Cys Thr Ala Val Phe Gln
1 5
<210> 204
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序20
<400> 204
Cys Ala Thr Val Phe Gln
1 5
<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序21
<400> 205
Cys Ala Ala Ala His Gln
1 5
<210> 206
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序22
<400> 206
Cys Val Val Val Tyr Gln
1 5
<210> 207
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序23
<400> 207

Cys Gly Thr Val Phe Gln
1 5
<210> 208
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序24
<400> 208
Cys Thr Ala Val His Gln
1 5
<210> 209
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序25
<400> 209
Cys Ile Thr Val His Gln
1 5
<210> 210
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序26
<400> 210
Cys Ile Thr Ala His Gln
1 5
<210> 211
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序27
<400> 211
Cys Val Thr Val His Gln
1 5
<210> 212

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序28
<400> 212
Cys Ala Ala Val His Gln
1 5
<210> 213
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序29
<400> 213
Cys Gly Thr Val Tyr Gln
1 5
<210> 214
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序30
<400> 214
Cys Thr Thr Val Leu Gln
1 5
<210> 215
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序31
<400> 215
Cys Thr Thr Thr His Gln
1 5
<210> 216
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: CX1X2X3X4X5 基序32
<400> 216
Cys Thr Thr Asp Tyr Gln
1 5
<210> 217
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序1
<400> 217
Cys Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Phe
1 5
<210> 218
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序2
<400> 218
His Tyr Thr Tyr Thr Tyr Asp Phe
1 5
<210> 219
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序3
<400> 219
His Tyr Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp
1 5
<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序4
<400> 220

Lys His Arg Tyr Thr Tyr Glu Trp
1 5
<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序5
<400> 221
Asn Tyr Ile Tyr Lys Tyr Ser Phe
1 5
<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序6
<400> 222
Pro Tyr Ile Tyr Thr Tyr Gln Phe
1 5
<210> 223
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序7
<400> 223
Ser Phe Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp
1 5
<210> 224
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序8
<400> 224
Ser Tyr Ile Tyr Ile Tyr Gln Trp
1 5
<210> 225

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序9
<400> 225
Ser Tyr Asn Tyr Thr Tyr Ser Trp
1 5
<210> 226
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序10
<400> 226
Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Glu Tyr
1 5
<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序11
<400> 227
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Asp Phe
1 5
<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序12
<400> 228
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
1 5
<210> 229
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序13
<400> 229
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Gln Phe
1 5
<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序14
<400> 230
Ser Tyr Val Trp Thr His Asn Phe
1 5
<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序15
<400> 231
Thr Tyr Lys Tyr Val Tyr Glu Trp
1 5
<210> 232
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序16
<400> 232
Thr Tyr Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe
1 5
<210> 233
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序17
<400> 233

Thr Tyr Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp
1 5
<210> 234
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序18
<400> 234
Val Phe Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe
1 5
<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序19
<400> 235
Ala Tyr Thr Tyr Glu Trp
1 5
<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序20
<400> 236
Asp Tyr Ile Tyr Thr Tyr
1 5
<210> 237
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序21
<400> 237
Ile His Ser Tyr Glu Phe
1 5
<210> 238

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序22
<400> 238
Ser Phe Thr Tyr Glu Phe
1 5
<210> 239
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序23
<400> 239
Ser His Ser Tyr Glu Phe
1 5
<210> 240
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序24
<400> 240
Thr His Thr Tyr Glu Phe
1 5
<210> 241
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序25
<400> 241
Thr Trp Thr Tyr Glu Phe
1 5
<210> 242
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序26
<400> 242
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
1 5
<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序27
<400> 243
Thr Tyr Ser Tyr Glu Phe
1 5
<210> 244
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序28
<400> 244
Thr Tyr Ser Tyr Glu His
1 5
<210> 245
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序29
<400> 245
Thr Tyr Thr Tyr Asp Phe
1 5
<210> 246
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序30
<400> 246

Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe
1 5
<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序31
<400> 247
Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp
1 5
<210> 248
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序32
<400> 248
Ala Tyr Glu Phe
1
<210> 249
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序33
<400> 249
Ala Tyr Ser Phe
1
<210> 250
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序34
<400> 250
Ala Tyr Ser Tyr
1
<210> 251

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序35
<400> 251
Cys Tyr Ser Phe
1
<210> 252
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序36
<400> 252
Asp Tyr Thr Tyr
1
<210> 253
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序37
<400> 253
Lys Tyr Glu His
1
<210> 254
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序38
<400> 254
Lys Tyr Glu Trp
1
<210> 255
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序39
<400> 255
Met Tyr Glu Phe
1
<210> 256
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序40
<400> 256
Asn Trp Ile Tyr
1
<210> 257
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序41
<400> 257
Asn Tyr Asp Tyr
1
<210> 258
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序42
<400> 258
Asn Tyr Gln Trp
1
<210> 259
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序43
<400> 259

Asn Tyr Ser Phe
1
<210> 260
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序44
<400> 260
Pro Tyr Glu Trp
1
<210> 261
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序45
<400> 261
Arg Tyr Asn Trp
1
<210> 262
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序46
<400> 262
Arg Tyr Thr Tyr
1
<210> 263
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序47
<400> 263
Ser Tyr Glu Phe
1
<210> 264

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序48
<400> 264
Ser Tyr Glu His
1
<210> 265
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序49
<400> 265
Ser Tyr Glu Trp
1
<210> 266
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序50
<400> 266
Ser Tyr Lys Trp
1
<210> 267
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序51
<400> 267
Ser Tyr Thr Tyr
1
<210> 268
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序52
<400> 268
Thr Tyr Asp Phe
1
<210> 269
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序53
<400> 269
Thr Tyr Glu Phe
1
<210> 270
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序54
<400> 270
Thr Tyr Glu Trp
1
<210> 271
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序55
<400> 271
Thr Tyr Gln Trp
1
<210> 272
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序56
<400> 272

Thr Tyr Thr Tyr
1
<210> 273
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: XAXBZ 基序57
<400> 273
Val Tyr Glu Trp
1
<210> 274
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: DH2 种系序列
<400> 274
Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Tyr
1 5 10 15
Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr
20 25 30
Gly Gly Tyr Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Glu Tyr
35 40 45
<210> 275
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: JH1 种系序列
<400> 275
Tyr Val Asp Ala Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10 15
<210> 276
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12

<400> 276

Cys Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Tyr Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys Gly Thr
20 25 30
Ser Asp Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr Thr Leu
35 40 45
Pro Val Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
50 55 60
Trp
65

<210> 277

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: BLV5B8

<400> 277

Cys Thr Thr Val His Gln Glu Thr Arg Lys Thr Cys Ser Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Ile Ala Val Asp Ser Cys Gly Arg Gly Gln Ser Asp Gly Cys Val Asn
20 25 30
Asp Cys Asn Ser Cys Tyr Tyr Gly Trp Arg Asn Cys Arg Arg Gln Pro
35 40 45
Ala Ile His Ser Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 278

<211> 61

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: BLV5D3

<400> 278

Cys Ser Ser Val Thr Gln Arg Thr His Val Ser Arg Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Cys Ser Asp Gly Asp Gly Cys Val Asp Gly Cys Cys Cys Ser Ala
20 25 30
Tyr Arg Cys Tyr Thr Pro Gly Val Arg Asp Leu Ser Cys Thr Ser Tyr
35 40 45

Ser Ile Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 279
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV8C11
<400> 279

Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Thr Arg Lys Thr Cys Cys Ser Asp
1 5 10 15
Ala Tyr Arg Tyr Asp Ser Gly Cys Gly Ser Gly Cys Asp Cys Cys Gly
20 25 30
Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Ala Cys Thr Phe Gly Leu Asp Ser Ser
35 40 45
Tyr Ser Tyr Ile Tyr Ile Tyr Gln Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 280
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BF4E9
<400> 280

Cys Thr Thr Val His Gln Ile Phe Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly
20 25 30
Tyr Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser
35 40 45
Tyr Ser Tyr Ser Tyr Glu Tyr Tyr Gly Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 281
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: B-L1
<400> 281

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

<210> 282
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: B-L2
<400> 282

Cys Ala Thr Val Arg Gln Thr Thr Leu Arg Asp Cys Pro Gly Gly Tyr
1 5 10 15
Thr Glu Asp Arg Ser Cys Val Asn Thr Tyr Ser Cys Gly Ala Asp Asp
20 25 30
Cys Cys Gly Arg Gly Asp Val Gly Tyr Pro Ala Leu Tyr Gly Tyr Arg
35 40 45
Cys Ala Ala His Ile Gln Arg Tyr Asn Trp His Ala Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 283
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL1
<400> 283

Cys Ser Thr Val His Gln Lys Thr Arg Thr Thr Gln Gly Glu Tyr Leu
1 5 10 15
Ser Leu Met Val Thr Leu Leu Lys Asp Asp Cys Pro Arg Cys Arg Gly
20 25 30
Gly Cys Asp Gly Tyr Asp Cys Cys Trp Gly Asp Ala Cys Arg Ser Ser
35 40 45
Gly Leu Cys Trp Gly His Asn Pro Leu Val Thr Glu Thr Tyr Thr Tyr

50 55 60

Glu Phe Tyr Ile Asp Ala Trp
65 70

<210> 284
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL2
<400> 284

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

<210> 285
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL3
<400> 285

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

<210> 286
<211> 70

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL4
<400> 286

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

<210> 287
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL5
<400> 287

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

<210> 288
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL6
<400> 288

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

<210> 289
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL7
<400> 289

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

<210> 290
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL8
<400> 290

Cys Ser Thr Val His Gln Lys Pro Gly Gln His Lys Gly Ile Leu Val
1 5 10 15
Leu Met Val Thr Leu Leu Lys Asp Asp Cys Pro Arg Cys Arg Gly Gly
20 25 30
Cys Asp Gly Tyr Asp Cys Cys Trp Gly Asp Ala Cys Arg Ser Ser Gly

35 40 45
Leu Cys Trp Gly His Asn Pro Leu Val Thr Glu Thr Tyr Thr Tyr Glu
50 55 60
Phe Tyr Ile Asp Ala Trp
65 70
<210> 291
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL9
<400> 291
Cys Ser Thr Val His Gln Lys Thr Arg Thr Thr Gln Gly Ile Leu Val
1 5 10 15
Leu Met Val Thr Leu Leu Lys Asp Asp Cys Pro Arg Cys Arg Gly Gly
20 25 30
Cys Asp Gly Tyr Asp Cys Cys Trp Gly Asp Ala Cys Arg Ser Ser Gly
35 40 45
Leu Cys Trp Gly His Asn Pro Leu Val Thr Glu Thr Tyr Thr Tyr Glu
50 55 60
Phe Tyr Ile Asp Ala Trp
65 70
<210> 292
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL10
<400> 292
Cys Ser Pro Val His Gln Glu Ile Arg Lys Cys Cys Pro Ala Gly Cys
1 5 10 15
Gln Cys Gly Arg Ser Cys Gly Ala Cys Cys Gly Cys Ala Gly Asp Glu
20 25 30
Phe Cys Gly Ile Asn Val Tyr Gly Tyr Val Thr Cys Gly Gly Tyr Arg
35 40 45
Thr Cys Ser Cys Ile Asp Thr Tyr Asp Phe Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 293
<211> 63

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL11
<400> 293
Cys Ser Pro Val His Gln Gln Thr Arg Lys Cys Cys Pro Ala Gly Cys
1 5 10 15
Gln Cys Gly Arg Ser Cys Gly Ala Cys Cys Gly Cys Ala Gly Asp Glu
20 25 30
Phe Cys Gly Ile Asn Val Tyr Gly Tyr Ile Thr Cys Gly Gly Tyr Arg
35 40 45
Thr Cys Ser Cys Ile Asp Thr Tyr Asp Phe Tyr Val Glu Ala Trp
50 55 60
<210> 294
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL12
<400> 294
Cys Ala Thr Val Tyr Gln Lys Thr Asn Gln Ser Lys Asn Cys Pro Glu
1 5 10 15
Gly Ser Ala Trp Cys Arg Ser Cys Asp Gly Gly Ala Gly Cys Ala Asp
20 25 30
Tyr Glu Cys Cys Arg Cys Gly Trp Ser Gly Cys Ser Trp Arg Asn Gly
35 40 45
Ala Cys Glu Cys Ser Ser Leu Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Glu Leu His
50 55 60
Val Asp Ala Trp
65
<210> 295
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL13
<400> 295
Cys Ser Thr Val His Gln Thr Thr His Gln Ile His Thr Cys Pro Asn
1 5 10 15

Gly Trp Thr Gly Gly Cys Val Cys Ser Ser Arg Phe Asn Cys Arg Gly
20 25 30
Asn Asn Cys Cys Cys Arg Thr Ala Tyr Cys Ser Val Asp Arg Tyr Val
35 40 45
Cys Ala Cys Pro Thr Val Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe Asn Val Asp Ser
50 55 60
Trp
65

<210> 296
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL14
<400> 296

Cys Thr Ala Val Tyr Gln Lys Thr Thr Ser Ile Arg Ser Cys Pro Gly
1 5 10 15
Gly Thr Thr Leu Arg Asn Gly Cys Arg Ser Ala Cys Gly Cys Asn Asp
20 25 30
Cys Asp Cys Cys Cys Gly Ser Ser Trp Asp Ile Cys Tyr Met Ser Lys
35 40 45
Cys Thr Ser Ala Pro Glu Thr Tyr Thr Tyr Glu Leu His Ile Asp Ala
50 55 60
Trp
65

<210> 297
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL15
<400> 297

Cys Thr Asn Val His Gln Lys Thr Lys Lys Thr Cys Pro Asp Asp Tyr
1 5 10 15
Thr Cys Gly Val Ser Cys Ser Cys Ser Ser Ser Gly Cys Ala Asp Tyr
20 25 30
Gly Cys Cys Ser Tyr Ile Thr Tyr Gly Val Pro Gly Asp Cys Gly Gly
35 40 45
Cys Cys Ser Tyr Lys His Arg Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Val Asp Ala

50 55 60

Trp

65

<210> 298

<211> 63

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: UL16

<400> 298

Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Lys Lys Leu Cys Pro Asn Gly Arg
1 5 10 15

Thr Cys Gly Cys Gly Cys Asp Cys Gly Ser Gly Cys Cys Thr Ser Tyr
20 25 30

Cys Asp Ser Phe Gly Cys Trp Gly Gly Arg Asp Thr Phe Gly Ser Ser
35 40 45

Cys Thr Ser Ala Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp Gly Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 299

<211> 64

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: UL17

<400> 299

Cys Ala Thr Val His Gln His Thr Asn Lys Lys Arg Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15

Tyr Glu Phe Ser Ala Gly Cys Cys Cys Gly Glu Gly Cys Ser Gly Ser
20 25 30

Asp Cys Cys Cys Asn Ser Arg Leu Arg Cys Ser Trp Tyr Glu Ile Tyr
35 40 45

Cys Ser Val Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 300

<211> 64

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: UL18

<400> 300

Cys Thr Thr Val His Gln His Thr Asn Lys Lys Arg Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15
Tyr Arg Phe Ser Ala Ala Cys Cys Cys Gly Glu Gly Cys Ser Gly Asn
20 25 30
Glu Cys Cys Cys Asn Thr Arg Leu Arg Cys Ser Trp Tyr Glu Ile Tyr
35 40 45
Cys Ser Val Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 301
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL19
<400> 301

Cys Thr Thr Val His Gln His Thr Asn Gln Asn Arg Cys Pro Thr Gly
1 5 10 15
Tyr Lys His Ser Ala Gly Cys Cys Cys Gly Val Gly Cys Ser Gly Asn
20 25 30
Asp Cys Cys Cys Asn Ser Arg Leu Arg Cys Ser Trp Tyr Glu Thr Tyr
35 40 45
Cys Ser Leu Ser Pro Thr Asp Met Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 302
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL20
<400> 302

Cys Ser Thr Val His Gln His Thr Asn Gln Asn Arg Cys Pro Ala Gly
1 5 10 15
Tyr Lys His Ser Ala Gly Cys Cys Cys Gly Val Gly Cys Ser Gly Asn
20 25 30
Asp Cys Cys Cys Asn Ser Arg Leu Arg Cys Ser Trp Tyr Glu Thr Tyr
35 40 45
Cys Ser Leu Ser Pro Thr Asp Met Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 303
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL21
<400> 303

```
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Asn Glu Arg Cys Cys Arg Val Val
1               5                  10                  15
Ser Asp Asp Gly Glu Cys Gly Asp Gly Asn Ser Cys His Arg Trp Leu
            20                  25                  30
Cys Ser Asp Tyr Cys Tyr Ser Gly Asp Cys Cys Ala Cys Gly Cys Arg
        35                  40                  45
Ala Tyr His Tyr Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Ile Asp Ala Trp
    50                  55                  60
```

<210> 304
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL22
<400> 304

```
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Asn Glu Arg Cys Cys Arg Val Val
1               5                  10                  15
Ser Asp Asp Gly Glu Cys Gly Asp Gly Asn Ser Cys His Arg Trp Leu
            20                  25                  30
Cys Ser Asp Tyr Cys Tyr Ser Gly Asp Cys Cys Ala Cys Gly Cys Arg
        35                  40                  45
Ala Tyr His Tyr Thr Tyr Thr Tyr Asp Phe Arg Ile Asp Val Trp
    50                  55                  60
```

<210> 305
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL23
<400> 305

```
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Asn Arg Glu Arg Cys Cys Pro Asp
1               5                  10                  15
```

Gly Tyr Tyr Tyr Cys Cys Arg Ser Val Ser Asp Cys Cys Cys Ser Thr
20 25 30
Arg Ala Cys Val Gly Asp Ser Cys Gly Trp Thr Asp Phe Gly Ser Thr
35 40 45
His Asn Val Asp Cys Ser Phe Thr Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 306
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL24
<400> 306

Cys Thr Thr Val His Gln Gln Thr Arg Lys Ser Cys Pro Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Cys His Asp Cys Gly Tyr Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ser Phe
20 25 30
Cys Arg Asp Tyr Gly Gly Cys Gly Ser Leu Cys Gly Arg Tyr Cys Thr
35 40 45
Ser Phe Asp Tyr Ile Tyr Thr Tyr Glu Asn Tyr Val Glu Thr Trp
50 55 60

<210> 307
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL25
<400> 307

Cys Thr Thr Val His Gln Glu Thr Lys Lys Asn Cys Pro Asp Asn Cys
1 5 10 15
Tyr Tyr Glu Asn Ser Cys Gly Asp Tyr Gly Ser Gly Cys Asn Gly Gly
20 25 30
Asp Cys Cys Arg Cys Gly Thr Trp Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Cys
35 40 45
Thr Cys Ile Arg Ala Thr Asn Thr Tyr Gln Trp Tyr Val Asn Ala Trp
50 55 60

<210> 308
<211> 64
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL26
<400> 308
Cys Thr Thr Val His Gln Ser Thr Asn Lys Lys Ser Cys Pro Asp Arg
1 5 10 15
Val Cys Trp Ala Val Gly Cys Cys Phe Gly Glu Asp Cys Thr Ser Ser
20 25 30
Asp Cys Thr Cys Tyr Ala Ser Pro Gly Asn Pro Tyr Arg His Asp Cys
35 40 45
Gly Asn Cys Asp Cys Arg Ser Ser Tyr Glu His His Val Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 309
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL27
<400> 309
Cys Thr Thr Val Arg Gln Glu Thr Leu Ile Arg Cys Arg Asp Gly Pro
1 5 10 15
Ser Cys Ala Ala Cys Cys Arg Ser Gly Arg Arg Cys Ser Gly Tyr Gly
20 25 30
Cys Cys Thr Asp Gly Cys Cys Ser Asp Asn Asp Tyr Ala Asp Cys Ile
35 40 45
Arg Gly Glu Phe Val Asp Val Tyr Glu Trp Asn Val Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 310
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL28
<400> 310
Cys Ser Thr Val Tyr Gln Lys Thr Arg Thr Thr Cys Pro Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Thr Cys Gly Asp Gly Ala Arg Cys Glu Lys Ala Cys Arg Gly Cys Asp
20 25 30
Cys Cys Arg Thr Thr Val Cys Asp Thr Val Trp Ser Ser Tyr Cys Ser

35 40 45
Cys Tyr Ser Phe Thr Asp Ser Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 311
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL29
<400> 311
Cys Ala Thr Val Tyr Gln Lys Thr Asn Arg Glu Met Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Cys Arg Ile His Asn Ala Arg Leu Cys Leu Ser Gly Cys Ser Gly
20 25 30
Ser Asp Cys Cys Ser Cys Gly Asp Cys Val Ser Asp Ala Arg Cys Tyr
35 40 45
Asn Cys Arg Ser Ala Val Phe Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe His Val Asp
50 55 60
Ala Trp
65
<210> 312
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL30
<400> 312
Cys Thr Ile Val His Gln Glu Thr Lys Arg Ser Cys Pro Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Asn Thr Gly Thr Arg Cys Phe Gly Ser Cys Gly Cys Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Cys Cys Arg Ser Thr Thr Ser Cys Cys Cys Ala Gly Ile Tyr Ser Gln
35 40 45
Cys Thr Thr Ser Thr Leu Thr Tyr Glu Trp His Ala Asp Val Trp
50 55 60
<210> 313
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: UL31
<400> 313

```
Cys Ala Ile Val Tyr Gln Arg Thr Arg Gln Arg Cys Pro Asp Gly Tyr
1               5                  10                  15
Asn Thr Gly Thr Arg Cys Phe Gly Thr Cys Gly Cys Asn Gly Ser Asn
            20                  25                  30
Cys Cys Arg Phe Thr Thr Ser Cys Cys Cys Ala Gly Val Tyr Ser Gln
        35                  40                  45
Cys Thr Thr Ser Thr Leu Thr Tyr Glu Trp His Ala Asp Val Trp
    50                  55                  60
```

<210> 314
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL32
<400> 314

```
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Glu Thr Arg Cys Pro Asp Gly Tyr
1               5                  10                  15
Ser Ser Thr Asn Gly Cys Asp Ala Arg Cys Gly Cys Ser Asp Cys Asp
            20                  25                  30
Cys Cys Asn Val Gly Arg Trp Gly Cys Pro Leu Ile Cys Ser Arg Asn
        35                  40                  45
Cys Arg Ser Phe Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp Tyr Ala Asp Ala Trp
    50                  55                  60
```

<210> 315
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL33
<400> 315

```
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Asn Lys Lys Glu Ser Cys Pro Asp
1               5                  10                  15
Gly Tyr Thr Met Asn Glu Cys Cys Gly Cys Gly Tyr Gly Cys Cys Arg
            20                  25                  30
Gly Gly Cys Val Cys Ser Ala Tyr Cys Ser Arg Pro Asn Cys Trp Arg
        35                  40                  45
```

Glu Leu Thr Tyr Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Thr Trp
50 55 60

<210> 316
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL34
<400> 316

Cys Thr Thr Val Tyr Gln Lys Ser Arg Lys Glu Ser Ser Cys Pro Asn
1 5 10 15
Gly Trp Ile Tyr Gly Lys Asp Cys Cys Ser Trp Ser Tyr Cys Thr Asp
20 25 30
Cys Asp Cys Cys Leu Cys Gly Asp Leu His Cys Tyr Asp Gly Cys Ser
35 40 45
Ser Phe Gly Val Thr Trp Thr Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 317
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL35
<400> 317

Cys Thr Thr Val Phe Gln Glu Thr Arg Lys Ser Cys Pro Thr Gly Phe
1 5 10 15
Tyr Val Asp Gly Ser Thr Cys Gly Cys Ala Thr Tyr Cys Arg Thr Cys
20 25 30
Asp Cys Cys Gly Gly Tyr Arg Cys Ser Gly Gly Gly Ser Cys Ala Cys
35 40 45
Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Asp Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 318
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL36
<400> 318

Cys Ala Ala Val Phe Gln Glu Thr Arg Thr Asn Cys Pro Ser Gly Tyr
1 5 10 15
Gly Asn Ala Phe Ser Cys Gly Cys Pro Ile Ala Cys Arg Asp Cys Asp
20 25 30
Cys Cys Gly Gly Tyr Trp Cys Ser Gly Gly Ala Asp Cys His Cys Val
35 40 45
Ser Tyr Asn Tyr Thr Tyr Ser Trp His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 319
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL37
<400> 319

Cys Ala Thr Val Tyr Gln Lys Thr Glu Lys His Cys Pro Leu Phe His
1 5 10 15
Ser Ile Cys Cys His Cys Gly Glu Gly Val Gly Cys Ser Gly Gly Asp
20 25 30
Cys Cys Gly Cys Glu Arg Arg Ser Gly Cys Val Val Cys Thr Met Arg
35 40 45
Asn Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Gln Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 320
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL38
<400> 320

Cys Gly Thr Val His Gln Lys Thr Lys Glu Leu Cys Pro Asp Asp Ser
1 5 10 15
Thr Tyr Cys Cys Gly Cys Val Ser Gly Cys Ala Cys Cys Thr Tyr Gly
20 25 30
Cys Asp Gly Val Gly Cys Cys Arg Val Ser Leu Trp Thr Thr Tyr Ile
35 40 45
Lys Asp Ile Val Gly Val Ser Tyr Glu Trp His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 321

<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL39
<400> 321

Cys Ala Ser Val His Gln His Thr Glu Pro Thr Cys Pro Ala Gly Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Cys Cys Gly Cys Leu Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Asp Cys Gly
20 25 30
Cys Tyr Asn Val Gly Cys Gly Ser Gly Trp Leu Gly Lys Ala Cys Gly
35 40 45
Asp Tyr Arg Glu Thr Tyr Glu Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 322
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL40
<400> 322

Cys Ala Ser Val His Gln His Thr Glu Pro Thr Cys Pro Ala Gly Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Cys Cys Gly Cys Leu Tyr Lys Cys Asn Cys Gly Asp Cys Gly
20 25 30
Cys Tyr Asn Ala Gly Cys Gly Ser Gly Trp Leu Gly Lys Ala Cys Gly
35 40 45
Asp Tyr Arg Glu Thr Tyr Glu Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 323
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL41
<400> 323

Cys Thr Thr Val Phe Gln Glu Thr Arg Lys Ser Cys Pro Ser Gly Phe
1 5 10 15
Arg Asp Arg Asp Ala Cys Gly Cys Ala Val Thr Cys Arg Asn Cys Asp

20 25 30
Cys Cys Gly Gly Gly Pro Cys Asn Gly Gly Gly Ser Cys Arg Cys Asn
35 40 45
Asn Tyr Ile Tyr Lys Tyr Ser Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 324
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL42
<400> 324
Cys Thr Ala Val Phe Gln Glu Thr Arg Lys Asp Cys Pro Ser Gly Tyr
1 5 10 15
Gly Ser Ala Phe Thr Cys Gly Cys Leu Ala Ala Cys His Gly Cys Asp
20 25 30
Cys Cys Gly Gly Gly Trp Cys Ser Gly Gly Gly Asp Cys Arg Cys Arg
35 40 45
Ser Tyr Ser Thr Ala Tyr Ser Phe His Ile Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 325
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL43
<400> 325
Cys Ala Thr Val Phe Gln Glu Thr Arg Lys Ser Cys Pro Ser Gly Tyr
1 5 10 15
Ala Asp Arg Phe Thr Cys Asp Cys Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Cys Asp
20 25 30
Cys Cys Gly Gly Asn Arg Cys Ser Gly Gly Gly Pro Cys Arg Cys Ser
35 40 45
Ser Tyr Ser Ile Asn Tyr Ser Phe His Val Asp Thr Trp
50 55 60
<210> 326
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: UL44
<400> 326
Cys Ala Ala Ala His Gln Glu Thr Lys Lys Ser Cys Pro Asp Gly Thr
1 5 10 15
Cys Arg Gln Cys Cys Gly Gly Val Cys Arg Cys His Ala Ser Gly Cys
20 25 30
Cys Tyr Trp Cys Thr Thr Gly Cys Val Gly Arg Ala Leu Ser Glu Ser
35 40 45
His Ser Tyr Glu Phe His Val Asp Thr Trp
50 55
<210> 327
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL45
<400> 327
Cys Ser Thr Val His Gln Lys Thr Arg Thr Thr Gln Gly Asn Thr Cys
1 5 10 15
Pro Asp Gly Tyr Thr Leu Lys Asp Asp Cys Pro Arg Cys Arg Gly Gly
20 25 30
Cys Asp Gly Tyr Asp Cys Cys Trp Gly Asp Ala Cys Arg Ser Ser Gly
35 40 45
Leu Cys Trp Gly His Asn Pro Leu Val Thr Glu Thr Tyr Thr Tyr Glu
50 55 60
Phe Tyr Ile Asp Ala Trp
65 70
<210> 328
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL46
<400> 328
Cys Val Val Val Tyr Gln Lys Thr Asn Ser Gln Lys Ser Cys Pro Arg
1 5 10 15
Gly Tyr Thr Glu Arg Glu Thr Cys Asn Arg Arg Tyr Gly Trp Gly Cys
20 25 30

Gly Arg Tyr Asp Cys Cys Asp Cys Asp Arg Trp Val Ser Gly Asn Cys
35 40 45
Ala Asn Ile Cys Thr Asp Tyr Thr Asp Thr His Thr Tyr Glu Phe His
50 55 60
Ala Asp Ala Trp
65

<210> 329
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL47
<400> 329
Cys Gly Thr Val Phe Gln Gln Thr His Lys Val Arg Asp Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Phe Thr Ala Ala Pro Arg Cys Gly Gly Glu Cys Cys Cys Ser Asn
20 25 30
Val Asn Ser Arg Ser Gly Gly Trp Cys Arg Tyr Cys Gly Arg Asp Cys
35 40 45
Thr Ala Pro Thr Glu Thr Ser Thr Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 330
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL48
<400> 330
Cys Thr Ala Val Tyr Gln Arg Thr Gly Gln Lys Cys Pro Glu Gly Cys
1 5 10 15
Glu Ser Arg Asn Thr Cys Leu Tyr Ser Arg Asn Cys Gly Asp Tyr Thr
20 25 30
Cys Cys Gly Gly Ser Arg Ala Ser Gly Ser Gly Ala Cys Gly Trp Asn
35 40 45
Ser Val Asp Cys Lys Asn Lys Tyr Glu His His Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 331
<211> 63
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL49
<400> 331

Cys Thr Thr Val Tyr Gln Lys Thr Lys Gln Asn Cys Pro Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Asp Phe Arg Asp Thr Cys Gly Ser Gln Ser Tyr Cys Ser Gly Tyr Asp
20 25 30
Cys Cys Arg Cys Ser Arg Phe Gly Gly Cys Ser Ile Gly Thr Cys Ile
35 40 45
Ser Tyr Ser Asp Ala Tyr Thr Tyr Glu Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 332
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL50
<400> 332

Cys Thr Thr Val His Gln Gln Thr His Glu Lys Arg Ser Cys Pro Glu
1 5 10 15
Ser Tyr Ser Tyr Ser Cys Ser Cys Ala Ser Gly Val Val Gly Cys Gly
20 25 30
Pro Asp Asp Cys Cys Cys Thr Tyr Arg Ile Ser Ile Arg Gly Tyr Thr
35 40 45
Cys Ser Ser Leu Ser Asn Ser Tyr Glu Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 333
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL51
<400> 333

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

35 40 45
Thr Asp Thr Tyr Ser Tyr Glu His His Val Asp Ala Trp
50 55 60
<210> 334
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL52
<400> 334
Cys Ala Thr Val Tyr Gln Glu Thr Lys Arg Thr Cys Ala Gly Gly His
1 5 10 15
Ser Val Glu Cys Asp Ser Pro Tyr Asp Cys Asn Cys Arg Gly Gly Asp
20 25 30
Cys Cys Arg Ser Pro Ile Phe Asn Asp Cys Trp Ala Ala Ser Cys Ser
35 40 45
Ala Thr Lys Thr Tyr Glu Trp His Val Glu Ser Trp
50 55 60
<210> 335
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL53
<400> 335
Cys Ile Thr Val His Gln Glu Thr Gln Lys Ser Cys Pro Asp Asp Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Tyr Gly Asp Gly Thr Cys Ala Tyr Val Cys Ser Ile Asp Lys
20 25 30
Cys Cys Cys Gly Arg Thr Trp Leu Ser Ser Gly Cys Leu Pro Cys Arg
35 40 45
Tyr Thr Tyr Asn Leu His Val Asp Ala Trp
50 55
<210> 336
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL54

<400> 336

Cys Ile Thr Val His Gln Glu Thr Gln Lys Ser Cys Pro Asp Asp Tyr
1 5 10 15
Thr Ser Tyr Gly Asp Ala Thr Cys Ala Tyr Val Cys Ser Thr Asp Glu
20 25 30
Cys Cys Cys Gly Arg Thr Trp Leu Ser Ala Gly Cys Arg Pro Cys Arg
35 40 45
Tyr Thr Tyr Asn Leu His Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 337
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL55
<400> 337

Cys Ile Thr Val His Gln Glu Thr Gln Lys Ser Cys Phe Asp Asp Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Tyr Gly Asp Ala Ser Cys Ala Tyr Val Cys Ser Thr Asp Glu
20 25 30
Cys Cys Cys Gly Arg Thr Trp Leu Ser Ala Gly Cys Arg Pro Cys Arg
35 40 45
Tyr Thr Tyr Asn Leu His Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 338
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL56
<400> 338

Cys Ile Thr Ala His Gln Glu Thr Gln Lys Ser Cys Ser Asp Asp Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Tyr Gly Asp Ala Thr Cys Ala Tyr Val Cys Ser Thr Asp Glu
20 25 30
Cys Cys Cys Gly Arg Thr Trp Leu Ser Ala Gly Cys Arg Pro Cys Arg
35 40 45
Tyr Thr Tyr Asn Leu His Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 339
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL57
<400> 339

Cys Ile Thr Val His Gln Glu Thr Gln Lys Ser Cys Pro Asp Asp Tyr
1 5 10 15
Thr Tyr Tyr Gly Asp Gly Thr Cys Ala Tyr Val Cys Ser Ile Asp Asn
20 25 30
Cys Cys Cys Gly Arg Thr Trp Leu Ser Ser Gly Cys Leu Pro Cys Arg
35 40 45
Tyr Thr Tyr Asn Leu His Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 340
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL58
<400> 340

Cys Val Thr Val His Gln Gln Thr His Ala Thr Arg Arg Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Tyr Gly Asp Ser Tyr Ala Cys Lys Ser Asn Tyr Gly Cys Ser Ala
20 25 30
Glu Gly Cys Cys Arg Trp Gly Pro Gly Ser Gly Ala Cys Thr Gly Ala
35 40 45
Ile Tyr Thr Ser Pro Tyr Glu Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55 60

<210> 341
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL59
<400> 341

Cys Ala Ala Val His Gln Arg Thr Glu Gly Gln Gln Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15

Gly Tyr Leu Glu Thr Arg Val Cys Pro Tyr Arg Met Tyr Arg Cys Ile
20 25 30
Gly Trp Asp Cys Cys Arg Cys Ser Asp Gly Ser Arg Asp Asn Tyr Ile
35 40 45
Met Thr Tyr Ser Tyr Glu Phe His Val Asp Val Trp
50 55 60

<210> 342
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL60
<400> 342

Cys Thr Thr Val Tyr Gln Glu Thr Lys Thr Lys Ser Gly Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Tyr Ser Cys Cys Tyr Asn Gly Arg Ser Arg Ser Cys Arg Pro Asn
20 25 30
Asp Cys Ser Thr Tyr Gly Glu Val Arg Ser Leu Ser Arg Ser Cys Tyr
35 40 45
Thr Tyr Asn Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 343
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL61
<400> 343

Cys Gly Thr Val Tyr Gln His Thr Lys Glu Ile Lys Thr Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Tyr Ser Asp Val Phe Thr Tyr Cys Pro Val Thr Cys Pro Gly Trp
20 25 30
Asp Cys Cys Arg Arg Asn Asp Cys Gly Arg Thr Arg Tyr Thr Val Ala
35 40 45
Tyr Ser Tyr Ala Leu His Val Asp Val Trp
50 55

<210> 344
<211> 57
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL62
<400> 344

Cys Thr Thr Val Leu Gln Glu Thr His Gln Gln Arg Gly Cys Pro Ala
1 5 10 15
Gly Tyr Gln Val Val Asp Gly Cys Pro Tyr Gly Asp Cys Cys Arg Thr
20 25 30
Ser Tyr Val Cys Gly Pro Leu Thr Cys Thr Ser Asn Thr Ala Thr Arg
35 40 45
Asn Tyr Gln Trp Tyr Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 345
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL63
<400> 345

Cys Ser Thr Val Tyr Gln Lys Thr Glu Lys Lys Cys Pro Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Thr Asp Arg Arg Asp Glu Cys Pro Asn Thr Cys Lys Asn Phe Asp Cys
20 25 30
Glu Asn Glu Gly Gly Leu Arg Cys Leu Cys Ser Ala Tyr Ile Ser Ala
35 40 45
Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp
50 55

<210> 346
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL64
<400> 346

Cys Thr Thr Thr His Gln Arg Thr Gln Lys Ser Cys Pro Asp Tyr Ala
1 5 10 15
Ser Tyr Asp Cys Gly Ser Pro Asp Asp Glu Glu Cys Ser Ser Cys Arg
20 25 30
Ser Cys Thr Arg Trp Cys Ala Pro Thr Ala Pro Tyr Ile Tyr Thr Tyr

35 40 45
Gln Phe Tyr Ile Asp Ala Trp
50 55
<210> 347
<211> 54
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL65
<400> 347
Cys Thr Thr Val His Gln Gln Thr Asn Lys Arg Cys Pro Thr Gly Tyr
1 5 10 15
Asn Ser Gly Thr Leu Cys Asn Met Ile Gly Cys Ser Gly Asp Glu Cys
20 25 30
Cys Asn Tyr Gly Arg Val Glu Cys Thr Ser Tyr Val Trp Thr His Asn
35 40 45
Phe Tyr Val Asp Ala Trp
50
<210> 348
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL66
<400> 348
Cys Thr Thr Val His Gln Glu Thr Gln Arg Thr Ser Cys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Trp Thr Tyr Thr Cys Asn Cys Arg Asn Gly Cys Gly Cys Tyr Arg Pro
20 25 30
Ser Gln Leu Cys Gly Ala Tyr Val Ala Val Thr His Thr Tyr Glu Phe
35 40 45
His Val Asp Ala Trp
50
<210> 349
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL67

<400> 349
Cys Ala Thr Val His Gln Lys Asp Lys His Cys Pro Ala Gly Tyr Arg
1 5 10 15
Ser Gly Thr Leu Cys Arg Met Ile Gly Cys Thr Gly Asp Asp Cys Cys
20 25 30
Asn Tyr Asp Arg Val Glu Cys Thr Asn Tyr Asp Tyr Thr Asn Asn Phe
35 40 45
Tyr Val Asp Ala Trp
50
<210> 350
<211> 52
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL68
<400> 350
Cys Thr Ala Val His Gln Gln Thr Thr Glu Lys Gly Lys Thr Cys Pro
1 5 10 15
Pro Arg Ser Arg Asp Met Gly Thr Arg Cys Arg Asp Asp Arg Tyr Tyr
20 25 30
Pro Trp Arg Tyr Ser Asp Tyr Thr Tyr Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp His
35 40 45
Val Asp Ala Trp
50
<210> 351
<211> 51
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL69
<400> 351
Cys Thr Ser Val His Gln Lys Thr Asp Val Thr Cys Pro Ser Gly Ala
1 5 10 15
Thr Tyr Arg Cys Asp Cys Gly Gly Arg Gly Cys Gly Cys Tyr Asp Pro
20 25 30
Trp Cys Ser Thr Thr Tyr Arg Gly Thr Tyr Thr Tyr Asp Phe His Val
35 40 45
Glu Thr Trp
50

<210> 352
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL70
<400> 352
Cys Gly Thr Val His Gln Glu Thr His Thr Gln Arg Thr Cys Pro Asp
1 5 10 15
Ala Cys Asp Val Thr Gly Asp Asn Cys Lys Val Arg Arg Asn Gly Asp
20 25 30
Trp Cys Gly Arg Ala Ser Lys Thr Asp Thr Tyr Asp Phe Tyr Val Asp
35 40 45
Ala Trp
50
<210> 353
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL71
<400> 353
Cys Thr Thr Asp Tyr Gln Lys Thr Glu Lys Ser Cys Pro Glu Asn Tyr
1 5 10 15
Tyr Ala Glu Thr Gly Tyr Cys Met Cys Gly Ser Trp Arg Cys Gly Tyr
20 25 30
Gly Ser Thr Thr Ser Leu Ile Val Ser Tyr Lys Trp Tyr Val Asp Ala
35 40 45
Trp
<210> 354
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL72
<400> 354
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Asn Gln Lys Trp Gly Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Tyr Val His Met Ser Gly Ser Cys Cys Arg Gly Ser Ile Cys Thr

20 25 30
Asn Gly Leu Phe Arg Asn Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe Asn Val Glu Ala
35 40 45
Trp
<210> 355
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL73
<400> 355
Cys Thr Thr Val Tyr Gln Glu Thr Arg Thr Asn Cys Pro Asp Gly Tyr
1 5 10 15
Asn Tyr Arg Ser Gly Asp Cys Arg Arg Trp Asn His Trp Leu Gly Glu
20 25 30
Gln Arg Val Ser Pro Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp Tyr Val Asp Ser Trp
35 40 45
<210> 356
<211> 47
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL74
<400> 356
Cys Thr Thr Val Tyr Gln Lys Thr Thr Thr Thr Lys Ser Cys Pro Gly
1 5 10 15
Gly Phe Asp Asn Gly Arg Arg Cys Ile Met Gly Leu Gly Asp Leu Arg
20 25 30
Asp Tyr Thr Tyr Phe Asn Lys Tyr Glu Trp Tyr Val Glu Thr Trp
35 40 45
<210> 357
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL75
<400> 357
Cys Ser Thr Val His Gln Lys Thr Glu Gln Arg Cys Leu Asp Gly Tyr
1 5 10 15

Asp Asp Arg Gly Ala Tyr Cys Tyr Asp Ser Val Arg Gly Leu Met Ser
20 25 30
Trp Thr Tyr Lys Tyr Val Tyr Glu Trp Arg Val Asp Thr Trp
35 40 45

<210> 358
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL76
<400> 358
Cys Thr Asn Val His Gln Met Thr Ile Lys Thr Cys Pro Asp Gly Gly
1 5 10 15
Ser Tyr Gly Trp Tyr Trp Pro Tyr Gly Tyr Gly Cys Asn Gly Gly Val
20 25 30
Ser Ala Thr Tyr Thr Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Ala Trp
35 40 45

<210> 359
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: UL77
<400> 359
Cys Thr Thr Val Tyr Gln Lys Thr Glu Ser Val Arg Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Ser Met Asp Gly Trp Arg Cys Arg Leu Gly Thr Met Asn Trp Ile
20 25 30
Tyr Ser Asn Thr Tyr Glu Phe Tyr Val Asp Ala Trp
35 40

<210> 360
<211> 75
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12
<400> 360
Cys Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15

Gly Tyr Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys Gly Thr
20 25 30
Ser Asp Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr Thr Leu
35 40 45
Pro Val Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
50 55 60
Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70 75

<210> 361
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV5B8
<400> 361

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

<210> 362
<211> 71
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV5D3
<400> 362

Cys Ser Ser Val Thr Gln Arg Thr His Val Ser Arg Ser Cys Pro Asp
1 5 10 15
Gly Cys Ser Asp Gly Asp Gly Cys Val Asp Gly Cys Cys Cys Ser Ala
20 25 30
Tyr Arg Cys Tyr Thr Pro Gly Val Arg Asp Leu Ser Cys Thr Ser Tyr
35 40 45
Ser Ile Thr Tyr Thr Tyr Glu Trp Asn Val Asp Ala Trp Gly Arg Gly

50 55 60
Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70
<210> 363
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV8C11
<400> 363
Cys Thr Thr Val His Gln Lys Thr Thr Arg Lys Thr Cys Cys Ser Asp
1 5 10 15
Ala Tyr Arg Tyr Asp Ser Gly Cys Gly Ser Gly Cys Asp Cys Cys Gly
20 25 30
Ala Asp Cys Tyr Val Phe Gly Ala Cys Thr Phe Gly Leu Asp Ser Ser
35 40 45
Tyr Ser Tyr Ile Tyr Ile Tyr Gln Trp Tyr Val Asp Ala Trp Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70
<210> 364
<211> 70
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BF4E9
<400> 364
Cys Thr Thr Val His Gln Ile Phe Cys Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly
20 25 30
Tyr Gly Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser
35 40 45
Tyr Ser Tyr Ser Tyr Glu Tyr Tyr Gly Asp Ala Trp Gly Gln Gly Leu
50 55 60
Leu Val Thr Val Ser Ser
65 70
<210> 365
<211> 50

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BF1H1
<400> 365

Cys Thr Thr Val His Pro Ser Pro Asp Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly
1 5 10 15
Cys Gly Tyr Gly Tyr Gly Cys Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr Gly Tyr Gly
20 25 30
Gly Tyr Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser
35 40 45
Tyr Ser
50

<210> 366
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: F18
<400> 366

Cys Thr Thr Val His Gln Ile Arg Cys Pro Asp Gly Tyr Gly Tyr Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Cys Gly Tyr Gly Ser Tyr Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Cys Tyr
20 25 30
Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Ser
35 40 45
Tyr Ser
50

<210> 367
<211> 300
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 牛 VH-UL
<400> 367

caggtgcagc tgcgggagtc gggccccagc ctggtgaagc cctcacagac cctctcgctc 60
acctgcacgg cctctggatt ctcattgagc gacaaggctg taggctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg cgctggagtg gctcggtggt atagacactg gtggaagcac aggctataac 180
ccaggcctga aatcccggct cagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agtctctctg 240

tcagtgagca gcgtgacaac tgaggactcg gccacatact actgtactac tgtgcaccag 300
<210> 368
<211> 311
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 4-39
<400> 368
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacac 300
acagtgaggg g 311
<210> 369
<211> 288
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 4-59*03
<400> 369
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca attctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcg 288
<210> 370
<211> 291
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 4-34*09
<400> 370
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt taccatatca gtagacacgt ctaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgactgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag a 291
<210> 371

<211> 293
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 4-34*02
<400> 371
caggtgcagc tacaacagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agg 293
<210> 372
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12 VL
<400> 372
caggctgtgc tgaatcagcc atcatccgtg tccgggtccc tgggccagag ggtctccatc 60
acctgctctg gaagcagcag caatgttgga aatggatatg tgagctggta ccaactgatc 120
ccaggatcgg cccccagaac cctcatctat ggtgacacca gtcgagcctc gggggtcccc 180
gaccgattct ccggctccag gtctgggaac acagccaccc tgaccatcag ctcgctccag 240
gctgaggacg aggcagatta tttctgtgca tctgctgagg atagtagcag taatgctgtt 300
ttcggcagcg ggaccacact gaccgtcctg 330
<210> 373
<211> 296
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V11-47
<400> 373
cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtcc 296
<210> 374
<211> 299
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V11-40*1
<400> 374
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggttc 299
<210> 375
<211> 296
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V11-51 *01
<400> 375
cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc 120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgctgg 296
<210> 376
<211> 297
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V12-18*02
<400> 376
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgtg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt agttataacc gtgtctcctg gtaccagcag 120
cccccaggca cagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaatcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctctgggtc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactttc 297
<210> 377
<211> 514
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 包含超长CDR3氨基酸序列的部分人抗体

<400> 377

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tactactgtg 300
caccaggaaa caaaaaaata ccaaagttgt cctgatgggt atagagaacg ttcggattgt 360
agtaacagac ctgcttgtgg tactagtgat tgttgtcgtg ttagtgtttt tggtaattgt 420
cttactactc ttcctgtgag ttatagttat acttacaatt acgaatggca cgtcgatgtc 480
tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc tcag 514

<210> 378

<211> 171

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 包含超长CDR3氨基酸序列的部分人抗体

<400> 378

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Thr Thr Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys Pro Asp
100 105 110
Gly Tyr Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys Gly Thr
115 120 125
Ser Asp Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr Thr Leu
130 135 140
Pro Val Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
145 150 155 160
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
165 170

<210> 379
<211> 493
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 由超长CDR3氨基酸序列组成的部分人抗体V区
<400> 379
caggtgcagc tacaacagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtactac tgtgcaccag 300
gaaaccagaa aaacctgttc tgatggttat atggctgtag atagttgtgg tcgtggtcag 360
agtgatggtt gtgtcaatga ttgcaattgt tgttattatg gttggcggaa ctgtcgcagg 420
cagcctgcaa ttcaaagtta cgaatttcac gtcgatgcct ggggccgtgg caccctggtc 480
actgtctcct cag 493
<210> 380
<211> 164
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 由超长CDR3氨基酸序列组成的部分人抗体V区
<400> 380
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Thr Val His Gln Glu Thr Arg Lys Thr Cys Ser Asp Gly Tyr Met Ala
100 105 110
Val Asp Ser Cys Gly Arg Gly Gln Ser Asp Gly Cys Val Asn Asp Cys
115 120 125

Asn Cys Cys Tyr Tyr Gly Trp Arg Asn Cys Arg Arg Gln Pro Ala Ile
130 135 140
Gln Ser Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Ser

<210> 381
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MID1 FW
<400> 381
cctatcccct gtgtgccttg gcagtctcag acgagtgcgt ttgagcgaca aggctgtagg 60
ctg 63

<210> 382
<211> 62
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MID1 RV
<400> 382
ccatctcatc cctgcgtgtc tccgactcag acgagtgcgt ctttcggggc tgtggtggag 60
gc 62

<210> 383
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MID10 FW
<400> 383
cctatcccct gtgtgccttg gcagtctcag tctctatgcg ttgagcgaca aggctgtagg 60
ctg 63

<210> 384
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MID10 RV
<400> 384

ccatctcatc cctgcgtgtc tccgactcag tctctatgcg agtgaagact ctcgggtgtg 60
attcac 66
<210> 385
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MID11 FW
<400> 385
cctatcccct gtgtgccttg gcagtctcag tgatacgtct ttgagcgaca aggctgtagg 60
ctg 63
<210> 386
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MID11 RV
<400> 386
ccatctcatc cctgcgtgtc tccgactcag tgatacgtct agtgaagact ctcgggtgtg 60
attcac 66
<210> 387
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 牛VH区的引物1
<400> 387
ttgagcgaca aggctgtagg ctg 23
<210> 388
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 牛VH区的引物2
<400> 388
ctttcggggc tgtggtggag gc 22
<210> 389
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 测序引物
<400> 389
agatccaagc tgtgaccggc 20
<210> 390
<211> 1002
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人IgG1的CH1 CH2 CH3
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1002)
<400> 390

```
gct agc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag 48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac 96
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
ttc ccc gag ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc 144
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc 192
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc 240
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag 288
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
aaa gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc 336
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca 384
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc 432
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg 480
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag 528
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg 576
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtg tcc aac 624
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg 672
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag 720
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat 768
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac 816
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc 864
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac 912
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg 960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga taa tct aga 1002
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Ser Arg
325 330

<210> 391
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 391

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 392
<211> 513
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12 V区
<400> 392
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag ctgtcctgac ggctatcggg agagatctga ttgcagtaat 360
aggccagctt gtggcacatc cgactgctgt cgcgtgtctg tcttcgggaa ctgcctgact 420
accctgcctg tgtcctactc ttatacctac aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga 480
cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct agc 513
<210> 393
<211> 1563
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人IgG中的(Sig Seq- V区 - CH1CH2CH3) BLV1H12 V
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1563)
<400> 393
atg cgc agg atg caa ctc ctg ttg ctg att gca cta agt ctt gca ctt 48
Met Arg Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

gtc acg aat tcg cag gtc cag ctg aga gag agc ggc cct tca ctg gtc 96
Val Thr Asn Ser Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
20 25 30
aag cca tcc cag aca ctg agc ctg aca tgc aca gca agc ggg ttt tca 144
Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
ctg agc gac aag gca gtg gga tgg gtc cga cag gca cca gga aaa gcc 192
Leu Ser Asp Lys Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala
50 55 60
ctg gaa tgg ctg ggc agc atc gat acc ggc ggg aac aca ggg tac aat 240
Leu Glu Trp Leu Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn
65 70 75 80
ccc gga ctg aag agc aga ctg tcc att acc aag gac aac tct aaa agt 288
Pro Gly Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
85 90 95
cag gtg tca ctg agc gtg agc tcc gtc acc aca gag gat agt gca act 336
Gln Val Ser Leu Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr
100 105 110
tac tat tgc acc tct gtg cac cag gaa act aag aaa tac cag agc tgt 384
Tyr Tyr Cys Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys
115 120 125
cct gac ggc tat cgg gag aga tct gat tgc agt aat agg cca gct tgt 432
Pro Asp Gly Tyr Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys
130 135 140
ggc aca tcc gac tgc tgt cgc gtg tct gtc ttc ggg aac tgc ctg act 480
Gly Thr Ser Asp Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr
145 150 155 160
acc ctg cct gtg tcc tac tct tat acc tac aat tat gaa tgg cat gtg 528
Thr Leu Pro Val Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val
165 170 175
gat gtc tgg gga cag ggc ctg ctg gtg aca gtc tct agt gct agc acc 576
Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
180 185 190
aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc tct 624
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
195 200 205
ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc gag 672
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
210 215 220

ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg cac 720
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
225 230 235 240
acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc agc 768
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
245 250 255
gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc tgc 816
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
260 265 270
aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag aaa gtt gag 864
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
275 280 285
ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca cct 912
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
290 295 300
gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag 960
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
305 310 315 320
gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg 1008
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
325 330 335
gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac 1056
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
340 345 350
ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac 1104
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
355 360 365
aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac 1152
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
370 375 380
tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtg tcc aac aaa gcc ctc 1200
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
385 390 395 400
cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga 1248
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
405 410 415
gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag 1296
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
420 425 430

aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac 1344
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
435 440 445
atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag 1392
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
450 455 460
acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc 1440
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
465 470 475 480
aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca 1488
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
485 490 495
tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc 1536
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
500 505 510
ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga taa 1563
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
515

<210> 394
<211> 519
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 394

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

Tyr Tyr Cys Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys
115 120 125
Pro Asp Gly Tyr Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys
130 135 140
Gly Thr Ser Asp Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr
145 150 155 160
Thr Leu Pro Val Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val
165 170 175
Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
180 185 190
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
195 200 205
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
210 215 220
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
225 230 235 240
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
245 250 255
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
260 265 270
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
275 280 285
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
290 295 300
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
305 310 315 320
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
325 330 335
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
340 345 350
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
355 360 365
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
370 375 380
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
385 390 395 400
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
405 410 415
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

420 425 430
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
435 440 445
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
450 455 460
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
465 470 475 480
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
485 490 495
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
500 505 510
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
515

<210> 395
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 在CDR3中具有BsaI盒的人IgG中的BLV1H12 V
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1470)
<400> 395
atg cgc agg atg caa ctc ctg ttg ctg att gca cta agt ctt gca ctt 48
Met Arg Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
gtc acg aat tcg cag gtc cag ctg aga gag agc ggc cct tca ctg gtc 96
Val Thr Asn Ser Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
20 25 30
aag cca tcc cag aca ctg agc ctg aca tgc aca gca agc ggg ttt tca 144
Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
ctg agc gac aag gca gtg gga tgg gtc cga cag gca cca gga aaa gcc 192
Leu Ser Asp Lys Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala
50 55 60
ctg gaa tgg ctg ggc agc atc gat acc ggc ggg aac aca ggg tac aat 240
Leu Glu Trp Leu Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn
65 70 75 80
ccc gga ctg aag agc aga ctg tcc att acc aag gac aac tct aaa agt 288

Pro Gly Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
85 90 95

cag gtg tca ctg agc gtg agc tcc gtc acc aca gag gat agt gca act 336
Gln Val Ser Leu Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr
100 105 110

tac tat tgc acc tct gtg cac cag gaa act aag aaa tac cag agc gag 384
Tyr Tyr Cys Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Glu
115 120 125

acc tac tat ggt tcg ggt ctc tct tat acc tac aat tat gaa tgg cat 432
Thr Tyr Tyr Gly Ser Gly Leu Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His
130 135 140

gtg gat gtc tgg gga cag ggc ctg ctg gtg aca gtc tct agt gct agc 480
Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
145 150 155 160

acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag agc acc 528
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
165 170 175

tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac ttc ccc 576
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
180 185 190

gag ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc ggc gtg 624
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
195 200 205

cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc ctc agc 672
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
210 215 220

agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc tac atc 720
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
225 230 235 240

tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag aaa gtt 768
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
245 250 255

gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca gca 816
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
260 265 270

cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc 864
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
275 280 285

aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg 912

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
290 295 300

gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg 960
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
305 310 315 320

gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag 1008
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
325 330 335

tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag 1056
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
340 345 350

gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtg tcc aac aaa gcc 1104
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
355 360 365

ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc 1152
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
370 375 380

cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc 1200
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
385 390 395 400

aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc 1248
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
405 410 415

gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac 1296
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
420 425 430

aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac 1344
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
435 440 445

agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc 1392
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
450 455 460

tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag 1440
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480

agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa tga taa 1470
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 396

<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 396

Met Arg Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val
20 25 30
Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser
35 40 45
Leu Ser Asp Lys Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala
50 55 60
Leu Glu Trp Leu Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn
65 70 75 80
Pro Gly Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser
85 90 95
Gln Val Ser Leu Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr
100 105 110
Tyr Tyr Cys Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Glu
115 120 125
Thr Tyr Tyr Gly Ser Gly Leu Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His
130 135 140
Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
145 150 155 160
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
165 170 175
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
180 185 190
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
195 200 205
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
210 215 220
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
225 230 235 240
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
245 250 255
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

260 265 270

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
275 280 285
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
290 295 300
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
305 310 315 320
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
325 330 335
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
340 345 350
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
355 360 365
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
370 375 380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
385 390 395 400
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
405 410 415
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
420 425 430
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
435 440 445
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
450 455 460
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 397
<211> 258
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IL-8 26-99插入序列
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(258)
<400> 397

aat tcg ggt ctc aag agc cca agg agt gct aaa gaa ctt aga tgt cag 48
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln
1 5 10 15
tgc ata aag aca tac tcc aaa cct ttc cac ccc aag ttc atc aag gag 96
Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu
20 25 30
ctg aga gtg att gag agt gga cca cac tgc gcc aac aca gag att att 144
Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile
35 40 45
gta aag ctt tct gat ggg aga gag ctc tgc ctg gac ccc aag gaa aac 192
Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn
50 55 60
tgg gtg cag agg gtc gtg gag aag ttc ttg aag agg gct gag aac tca 240
Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser
65 70 75 80
tct tat gag acc agc taa 258
Ser Tyr Glu Thr Ser
85

<210> 398
<211> 85
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 398
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln
1 5 10 15
Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu
20 25 30
Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile
35 40 45
Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn
50 55 60
Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser
65 70 75 80
Ser Tyr Glu Thr Ser
85

<210> 399
<211> 267

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IL8 26-99 + GlySerGly接头插入序列
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(267)
<400> 399

```
aat tcg ggt ctc aag agc cca agg agt gct aaa gaa ctt aga tgt cag 48
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln
1               5                   10                  15
tgc ata aag aca tac tcc aaa cct ttc cac ccc aag ttc atc aag gag 96
Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu
            20                  25                  30
ctg aga gtg att gag agt gga cca cac tgc gcc aac aca gag att att 144
Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile
        35                  40                  45
gta aag ctt tct gat ggg aga gag ctc tgc ctg gac ccc aag gaa aac 192
Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn
    50                  55                  60
tgg gtg cag agg gtc gtg gag aag ttc ttg aag agg gct gag aac tca 240
Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser
65                  70                  75                  80
ggc agc ggt tct tat gag acc agc taa 267
Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Thr Ser
                85
```

<210> 400
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 400

```
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln
1               5                   10                  15
Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu
            20                  25                  30
Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile
        35                  40                  45
```

Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn
50 55 60
Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser
65 70 75 80
Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Thr Ser
85

<210> 401
<211> 435
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IL-21插入序列
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(435)
<400> 401

aat tcg ggt ctc aag agc caa ggt caa gat cgc cac atg atc aga atg 48
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met
1 5 10 15
cgt cag ctc ata gat att gtt gat cag ctg aag aac tac gtg aac gac 96
Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
20 25 30
ttg gtc cct gaa ttt ctg cca gct ccc gaa gat gta gag aca aac tgt 144
Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
35 40 45
gag tgg tca gcc ttc tcc tgc ttt cag aag gcc caa cta aag tca gca 192
Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
50 55 60
aat acc ggc aac aac gag agg ata atc aat gta tca atc aaa aag ctg 240
Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
65 70 75 80
aag agg aag cca cct tcc aca aat gca ggg aga cgg cag aaa cac cgc 288
Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
85 90 95
ctg aca tgc cct tca tgt gat tct tac gag aag aag cca ccc aaa gag 336
Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
100 105 110
ttc cta gag cgg ttc aag tca ctt ctc gac aag atg att gat cag cat 384
Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Asp Lys Met Ile Asp Gln His

115 120 125

ctg tcc tct cgc aca cac gga agt gaa gat tcc tct tat gag acc agc 432
Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Tyr Glu Thr Ser
130 135 140

taa 435

<210> 402
<211> 144
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 402

Asn Ser Gly Leu Lys Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met
1 5 10 15
Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
20 25 30
Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
35 40 45
Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
50 55 60
Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
65 70 75 80
Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
85 90 95
Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
100 105 110
Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Asp Lys Met Ile Asp Gln His
115 120 125
Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Tyr Glu Thr Ser
130 135 140

<210> 403
<211> 435
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IL-21 (Q116D, H120D)插入序列
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(435)

<400> 403

aat tcg ggt ctc aag agc caa ggt caa gat cgc cac atg atc aga atg 48
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met
1 5 10 15

cgt cag ctc ata gat att gtt gat cag ctg aag aac tac gtg aac gac 96
Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
20 25 30

ttg gtc cct gaa ttt ctg cca gct ccc gaa gat gta gag aca aac tgt 144
Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
35 40 45

gag tgg tca gcc ttc tcc tgc ttt cag aag gcc caa cta aag tca gca 192
Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
50 55 60

aat acc ggc aac aac gag agg ata atc aat gta tca atc aaa aag ctg 240
Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
65 70 75 80

aag agg aag cca cct tcc aca aat gca ggg aga cgg cag aaa cac cgc 288
Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
85 90 95

ctg aca tgc cct tca tgt gat tct tac gag aag aag cca ccc aaa gag 336
Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
100 105 110

ttc cta gag cgg ttc aag tca ctt ctc gac aag atg att gat cag cat 384
Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Asp Lys Met Ile Asp Gln His
115 120 125

ctg tcc tct cgc aca cac gga agt gaa gat tcc tct tat gag acc agc 432
Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Tyr Glu Thr Ser
130 135 140

taa 435

<210> 404

<211> 144

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 404

Asn Ser Gly Leu Lys Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met
1 5 10 15

Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp

20 25 30

Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
35 40 45

Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
50 55 60

Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
65 70 75 80

Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
85 90 95

Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
100 105 110

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Asp Lys Met Ile Asp Gln His
115 120 125

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Ser Tyr Glu Thr Ser
130 135 140

<210> 405
<211> 249
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: SDF-1alpha-GSG插入序列
<400> 405
aattcgggtc tcaagagcaa gcccgtcagc ctgagctaca gatgcccatg ccgattcttc 60
gaaagccatg ttgccagagc caacgtcaag catctcaaaa ttctcaacac tccaaactgt 120
gcccttcaga ttgtagcccg gctgaagaac aacaacagac aagtgtgcat tgacccgaag 180
ctaaagtgga ttcaggagta cctggagaaa gctttaaaca agggcagcgg ttcttatgag 240
accagctaa 249
<210> 406
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 促生长素抑制素序列-14
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(78)
<400> 406
aat tcg ggt ctc aag agc gct ggc tgc aag aat ttc ttc tgg aag act 48
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr

1 5 10 15

ttc aca tcc tgt tct tat gag acc agc taa 78
Phe Thr Ser Cys Ser Tyr Glu Thr Ser
20 25

<210> 407
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 407
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr
1 5 10 15
Phe Thr Ser Cys Ser Tyr Glu Thr Ser
20 25

<210> 408
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ProTx-II插入序列
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(126)
<400> 408
aat tcg ggt ctc aag agc tat tgc cag aag tgg atg tgg acc tgc gat 48
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp
1 5 10 15
agc gaa cgg aaa tgt tgc gaa ggc atg gtg tgc cgc ctg tgg tgc aag 96
Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys
20 25 30
aag aaa ctc tgg tct tat gag acc agc taa 126
Lys Lys Leu Trp Ser Tyr Glu Thr Ser
35 40

<210> 409
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成构建体
<400> 409
Asn Ser Gly Leu Lys Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp
1 5 10 15
Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys
20 25 30
Lys Lys Leu Trp Ser Tyr Glu Thr Ser
35 40
<210> 410
<211> 138
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 氯毒素插入序列
<400> 410
aattcgggtc tcaagagcat gtgtatgccc tgcttcacga ccgatcacca gatggcgcgc 60
aaatgcgatg actgttgcgg cggtaaaggt cgcggaaagt gctatggccc gcagtgtctg 120
tcttatgaga ccagctaa 138
<210> 411
<211> 111
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 齐考诺肽插入序列
<400> 411
aattcgggtc tcaagagctg caagggcaaa ggtgcgaaat gcagccgcct gatgtatgat 60
tgctgtaccg ggtcctgccg cagtggcaag tgctcttatg agaccagcta a 111
<210> 412
<211> 672
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12轻链
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(672)
<400> 412
tca cga att cgc agg ccg tcc tga acc agc caa gca gcg tct ccg ggt 48
Ser Arg Ile Arg Arg Pro Ser Thr Ser Gln Ala Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

ctc tgg ggc agc ggg tct caa tca cct gta gcg ggt ctt cct cca atg 96
Leu Trp Gly Ser Gly Ser Gln Ser Pro Val Ala Gly Leu Pro Pro Met
20 25 30

tcg gca acg gct acg tgt ctt ggt atc agc tga tcc ctg gca gtg ccc 144
Ser Ala Thr Ala Thr Cys Leu Gly Ile Ser Ser Leu Ala Val Pro
35 40 45

cac gaa ccc tga tct acg gcg aca cat cca gag ctt ctg ggg tcc ccg 192
His Glu Pro Ser Thr Ala Thr His Pro Glu Leu Leu Gly Ser Pro
50 55 60

atc ggt tct cag gga gca gat ccg gaa aca cag cta ctc tga cca tca 240
Ile Gly Ser Gln Gly Ala Asp Pro Glu Thr Gln Leu Leu Pro Ser
65 70 75

gct ccc tgc agg ctg agg acg aag cag att att tct gcg cat ctg ccg 288
Ala Pro Cys Arg Leu Arg Thr Lys Gln Ile Ile Ser Ala His Leu Pro
80 85 90

agg act cta gtt caa atg ccg tgt ttg gaa gcg gca cca cac tga cag 336
Arg Thr Leu Val Gln Met Pro Cys Leu Glu Ala Ala Pro His Gln
95 100 105

tcc tgg ggc agc cca aga gtc ccc ctt cag tga ctc tgt tcc cac cct 384
Ser Trp Gly Ser Pro Arg Val Pro Leu Gln Leu Cys Ser His Pro
110 115 120

cta ccg agg aac tga acg gaa aca agg cca cac tgg tgt gtc tga tca 432
Leu Pro Arg Asn Thr Glu Thr Arg Pro His Trp Cys Val Ser
125 130 135

gcg act ttt acc ctg gat ccg tca ctg tgg tct gga agg cag atg gca 480
Ala Thr Phe Thr Leu Asp Pro Ser Leu Trp Ser Gly Arg Gln Met Ala
140 145 150

gca caa tta cta gga acg tgg aaa cta ccc gcg cct cca agc agt cta 528
Ala Gln Leu Leu Gly Thr Trp Lys Leu Pro Ala Pro Pro Ser Ser Leu
155 160 165

ata gta aat acg ccg cca gct cct atc tga gcc tga cct cta gtg att 576
Ile Val Asn Thr Pro Pro Ala Pro Ile Ala Pro Leu Val Ile
170 175 180

gga agt cca aag ggt cat ata gct gcg aag tga ccc atg aag gct caa 624
Gly Ser Pro Lys Gly His Ile Ala Ala Lys Pro Met Lys Ala Gln
185 190 195

ccg tga cta aga ctg tga aac cat ccg agt gct cct agg cta gct ggc 672
Pro Leu Arg Leu Asn His Pro Ser Ala Pro Arg Leu Ala Gly

200 205 210

<210> 413
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 413
Ser Arg Ile Arg Arg Pro Ser
1 5
<210> 414
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 414
Thr Ser Gln Ala Ala Ser Pro Gly Leu Trp Gly Ser Gly Ser Gln Ser
1 5 10 15
Pro Val Ala Gly Leu Pro Pro Met Ser Ala Thr Ala Thr Cys Leu Gly
20 25 30
Ile Ser
<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 415
Ser Leu Ala Val Pro His Glu Pro
1 5
<210> 416
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 416
Ser Thr Ala Thr His Pro Glu Leu Leu Gly Ser Pro Ile Gly Ser Gln

1 5 10 15

Gly Ala Asp Pro Glu Thr Gln Leu Leu

20 25

<210> 417

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 417

Pro Ser Ala Pro Cys Arg Leu Arg Thr Lys Gln Ile Ile Ser Ala His

1 5 10 15

Leu Pro Arg Thr Leu Val Gln Met Pro Cys Leu Glu Ala Ala Pro His

20 25 30

<210> 418

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 418

Gln Ser Trp Gly Ser Pro Arg Val Pro Leu Gln

1 5 10

<210> 419

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 419

Leu Cys Ser His Pro Leu Pro Arg Asn

1 5

<210> 420

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 420

Thr Glu Thr Arg Pro His Trp Cys Val
1 5

<210> 421
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 421

Ser Ala Thr Phe Thr Leu Asp Pro Ser Leu Trp Ser Gly Arg Gln Met
1 5 10 15
Ala Ala Gln Leu Leu Gly Thr Trp Lys Leu Pro Ala Pro Pro Ser Ser
20 25 30
Leu Ile Val Asn Thr Pro Pro Ala Pro Ile
35 40

<210> 422
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 422

Pro Leu Val Ile Gly Ser Pro Lys Gly His Ile Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 423
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体
<400> 423

Pro Met Lys Ala Gln Pro
1 5

<210> 424
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成构建体

<400> 424

Asn His Pro Ser Ala Pro Arg Leu Ala Gly
1 5 10

<210> 425

<211> 641

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: VH1-24+CDR3-IL8

<400> 425

tcacgaattc gcaggtccag ctggtacagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt gtcctgcaag gtttccggat acaccctcac tgaattatcc atgcactggg 120
tgcgacaggc tcctggaaaa gggcttgagt ggatgggagg ttttgatcct gaagatggtg 180
aaacaatcta cgcacagaag ttccagggca gagtcaccat gaccgaggac acatctacag 240
acacagccta catggagctg agcagcctga gatctgagga cacggccgtg tattactgca 300
cctctgtgca ccaggaaact aagaaatacc agagcccaag gagtgctaaa gaacttagat 360
gtcagtgcat aaagacatac tccaaacctt tccaccccaa gttcatcaag gagctgagag 420
tgattgagag tggaccacac tgcgccaaca cagagattat tgtaaagctt tctgatggga 480
gagagctctg cctggacccc aaggaaaact gggtgcagag ggtcgtggag aagttcttga 540
agagggctga gaactcaggc agcggttctt atacctacaa ttatgaatgg catgtggatg 600
tctggggaca gggcctgctg gtgacagtct ctagtgctag c 641

<210> 426

<211> 641

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: VH1-46+CDR3-IL8

<400> 426

tcacgaattc gcaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctggggcct 60
cagtgaaggt ttcctgcaag gcatctggat acaccttcac cagctactat atgcactggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggaat aatcaaccct agtggtggta 180
gcacaagcta cgcacagaag ttccagggca gagtcaccat gaccagggac acgtccacga 240
gcacagtcta catggagctg agcagcctga gatctgagga cacggccgtg tattactgca 300
cctctgtgca ccaggaaact aagaaatacc agagcccaag gagtgctaaa gaacttagat 360
gtcagtgcat aaagacatac tccaaacctt tccaccccaa gttcatcaag gagctgagag 420
tgattgagag tggaccacac tgcgccaaca cagagattat tgtaaagctt tctgatggga 480
gagagctctg cctggacccc aaggaaaact gggtgcagag ggtcgtggag aagttcttga 540
agagggctga gaactcaggc agcggttctt atacctacaa ttatgaatgg catgtggatg 600
tctggggaca gggcctgctg gtgacagtct ctagtgctag c 641

<210> 427
<211> 641
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH1-69+CDR3-IL8
<400> 427
tcacgaattc gcaggtgcag ctggtgcagt ctggggctga ggtgaagaag cctgggtcct 60
cggtgaaggt gtcctgcaag gcttctggag gcaccttcag cagctatgct atcagctggg 120
tgcgacaggc ccctggacaa gggcttgagt ggatgggagg gatcatccct atctttggta 180
cagcaaacta cgcacagaag ttccagggca gagtcacgat taccgcggac aaatccacga 240
gcacagccta catggagctg agcagcctga gatctgagga cacggccgtg tattactgca 300
cctctgtgca ccaggaaact aagaaatacc agagcccaag gagtgctaaa gaacttagat 360
gtcagtgcat aaagacatac tccaaacctt tccaccccaa gttcatcaag gagctgagag 420
tgattgagag tggaccacac tgcgccaaca cagagattat tgtaaagctt tctgatggga 480
gagagctctg cctggacccc aaggaaaact gggtgcagag ggtcgtggag aagttcttga 540
agagggctga gaactcaggc agcggttctt atacctacaa ttatgaatgg catgtggatg 600
tctggggaca gggcctgctg gtgacagtct ctagtgctag c 641
<210> 428
<211> 641
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH3-23+CDR3-IL8
<400> 428
tcacgaattc ggaggtgcag ctgttggagt ctgggggagg cttggtacag cctgggggGT 60
ccctgagact ctcctgtgca gcctctggat tcacctttag cagctatgcc atgagctggg 120
tccgccaggc tccagggaag gggctggagt gggtgagcgc aattagtggt agtggcggta 180
gcacatacta cgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcacgtgac aattccaaga 240
acacgctgta tctgcaaatg aacagcctga gagccgagga cacggccgtg tattactgca 300
cctctgtgca ccaggaaact aagaaatacc agagcccaag gagtgctaaa gaacttagat 360
gtcagtgcat aaagacatac tccaaacctt tccaccccaa gttcatcaag gagctgagag 420
tgattgagag tggaccacac tgcgccaaca cagagattat tgtaaagctt tctgatggga 480
gagagctctg cctggacccc aaggaaaact gggtgcagag ggtcgtggag aagttcttga 540
agagggctga gaactcaggc agcggttctt atacctacaa ttatgaatgg catgtggatg 600
tctggggaca gggcctgctg gtgacagtct ctagtgctag c 641
<210> 429
<211> 638
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-4+CDR3-IL8
<400> 429
tcacgaattc gcaggtgcag ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcact gtctctggtg gctccatcag tagttactac tggagctgga 120
ttcggcagcc cgccgggaag ggactggagt ggattgggcg tatctatacc agtgggagca 180
ccaactacaa cccctccctc aagagtcgag tcaccatgtc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggccgtgtat tactgcacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638
<210> 430
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8
<400> 430
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcgct gtctatggtg ggtccttcag tggttactac tggagctgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggattgggga aatcaatcat agtggaagca 180
ccaactacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638
<210> 431
<211> 431
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IgGVH4-4 CDR3 BsaI (缺失IL-8插入序列)

<400> 431
tcacgaattc gcaggtgcag ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcact gtctctggtg gctccatcag tagttactac tggagctgga 120
ttcggcagcc cgccgggaag ggactggagt ggattgggcg tatctatacc agtgggagca 180
ccaactacaa cccctccctc aagagtcgag tcaccatgtc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggccgtgtat tactgcacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcgagaccta ctatggttcg ggtctctctt 360
atacctacaa ttatgaatgg catgtggatg tctggggaca gggcctgctg gtgacagtct 420
ctagtgctag c 431
<210> 432
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛
<400> 432
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcaca gcaagcgggt tttcactgag cgacaaggca gtgggatgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggattgggga aatcaatcat agtggaagca 180
ccaactacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638
<210> 433
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2牛
<400> 433
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcgct gtctatggtg ggtccttcag tggttactac tggagctgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggctgggcag catcgatacc ggcgggaaca 180
cagggtacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300

ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638

<210> 434
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D, Y32K
<400> 434
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcgct gtctatggtg ggtccttcag tgacaagtac tggagctgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggattgggga aatcaatcat agtggaagca 180
ccaactacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638

<210> 435
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2 E50S
<400> 435
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcgct gtctatggtg ggtccttcag tggttactac tggagctgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggattgggag catcaatcat agtggaagca 180
ccaactacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480

agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638

<210> 436
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2牛
<400> 436

tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcaca gcaagcgggt tttcactgag cgacaaggca gtgggatgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggctgggcag catcgatacc ggcgggaaca 180
cagggtacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638

<210> 437
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2 E50S
<400> 437

tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcaca gcaagcgggt tttcactgag cgacaaggca gtgggatgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggattgggag catcaatcat agtggaagca 180
ccaactacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638

<210> 438
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D,Y32K_CDR2牛
<400> 438
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcgct gtctatggtg ggtccttcag tgacaagtac tggagctgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggctgggcag catcgatacc ggcgggaaca 180
cagggtacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638
<210> 439
<211> 638
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D,Y32K_CDR2 E50S
<400> 439
tcacgaattc gcaggtgcag ctacagcagt ggggcgcagg actgttgaag ccttcggaga 60
cgctgtccct cacctgcgct gtctatggtg ggtccttcag tgacaagtac tggagctgga 120
ttcgccagcc cccagggaag gggctggagt ggattgggag catcaatcat agtggaagca 180
ccaactacaa cccgtccctc aagagtcgag tcaccatatc agtagacacg tccaagaacc 240
agttctccct gaagctgagc tctgtgaccg ccgcggacac ggctgtgtat tactgtacct 300
ctgtgcacca ggaaactaag aaataccaga gcccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc 360
agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga 420
ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag 480
agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga 540
gggctgagaa ctcaggcagc ggttcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct 600
ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 638
<210> 440
<211> 671
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-51, I29V, N32G
<400> 440
tcacgaattc gcagtccgtg ctgacccaac ccccgtcagt gtctgctgcc cccgggcaga 60
aggtgactat cagctgctct ggctcatcct ccaatgtcgg caacggctac gtcagctggt 120
accagcagct gcctggaaca gctcctaaac tgctcattta tgacaataac aagcgcccat 180
ccggaatccc tgaccgattc agcggaagca aatcagggac ctctgcaact ctgggaatca 240
ctgggcttca gacaggagat gaggcagatt actattgcgc ctctgcagag gacagctcca 300
gcaatgccgt gttcgggtct ggtaccactc ttacagtcct aggtcagccc aaggctgccc 360
cctcggtcac tctgttcccg ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg 420
tgtgtctcat aagtgacttc tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca 480
gccccgtcaa ggcgggagtg gaaacaacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg 540
cggccagcag ctatctgagc ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct 600
gccaggtcac gcatgaaggg agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat 660
aatgagctag c 671
<210> 441
<211> 671
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-51, DNN (aa51-53)变为GDT
<400> 441
tcacgaattc gcagtccgtg ctgacccaac ccccgtcagt gtctgctgcc cccgggcaga 60
aggtgactat cagctgctct ggctcatcaa gcaacatcgg gaataattac gtcagctggt 120
accagcagct gcctggaaca gctcctaaac tgctcattta tggcgacaca aagcgcccat 180
ccggaatccc tgaccgattc agcggaagca aatcagggac ctctgcaact ctgggaatca 240
ctgggcttca gacaggagat gaggcagatt actattgcgc ctctgcagag gacagctcca 300
gcaatgccgt gttcgggtct ggtaccactc ttacagtcct aggtcagccc aaggctgccc 360
cctcggtcac tctgttcccg ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg 420
tgtgtctcat aagtgacttc tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca 480
gccccgtcaa ggcgggagtg gaaacaacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg 540
cggccagcag ctatctgagc ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct 600
gccaggtcac gcatgaaggg agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat 660
aatgagctag c 671
<210> 442
<211> 671
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: V1-51, DNNKRP (aa51-56)变为GDTSRA
<400> 442
tcacgaattc gcagtccgtg ctgacccaac ccccgtcagt gtctgctgcc cccgggcaga 60
aggtgactat cagctgctct ggctcatcaa gcaacatcgg gaataattac gtcagctggt 120
accagcagct gcctggaaca gctcctaaac tgctcattta tggcgacaca tccagagctt 180
ccggaatccc tgaccgattc agcggaagca aatcagggac ctctgcaact ctgggaatca 240
ctgggcttca gacaggagat gaggcagatt actattgcgc ctctgcagag gacagctcca 300
gcaatgccgt gttcgggtct ggtaccactc ttacagtcct aggtcagccc aaggctgccc 360
cctcggtcac tctgttcccg ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg 420
tgtgtctcat aagtgacttc tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca 480
gccccgtcaa ggcgggagtg gaaacaacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg 540
cggccagcag ctatctgagc ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct 600
gccaggtcac gcatgaaggg agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat 660
aatgagctag c 671
<210> 443
<211> 671
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-51, S2A,T5N,P8S,A12G,A13S, 和P14L
<400> 443
tcacgaattc gcaggccgtc ctgaaccagc caagcagcgt ctccgggtct ctggggcaga 60
aggtgactat cagctgctct ggctcatcaa gcaacatcgg gaataattac gtcagctggt 120
accagcagct gcctggaaca gctcctaaac tgctcattta tgacaataac aagcgcccat 180
ccggaatccc tgaccgattc agcggaagca aatcagggac ctctgcaact ctgggaatca 240
ctgggcttca gacaggagat gaggcagatt actattgcgc ctctgcagag gacagctcca 300
gcaatgccgt gttcgggtct ggtaccactc ttacagtcct aggtcagccc aaggctgccc 360
cctcggtcac tctgttcccg ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg 420
tgtgtctcat aagtgacttc tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca 480
gccccgtcaa ggcgggagtg gaaacaacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg 540
cggccagcag ctatctgagc ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct 600
gccaggtcac gcatgaaggg agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat 660
aatgagctag c 671
<210> 444
<211> 671
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: V1-51, S2A,T5N,P8S,A12G,A13S, P14L, 和DNN (aa51-53)变为GDT

<400> 444

tcacgaattc gcaggccgtc ctgaaccagc caagcagcgt ctccgggtct ctggggcaga 60
aggtgactat cagctgctct ggctcatcaa gcaacatcgg gaataattac gtcagctggt 120
accagcagct gcctggaaca gctcctaaac tgctcattta tggcgacaca aagcgcccat 180
ccggaatccc tgaccgattc agcggaagca aatcagggac ctctgcaact ctgggaatca 240
ctgggcttca gacaggagat gaggcagatt actattgcgc ctctgcagag gacagctcca 300
gcaatgccgt gttcgggtct ggtaccactc ttacagtcct aggtcagccc aaggctgccc 360
cctcggtcac tctgttcccg ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg 420
tgtgtctcat aagtgacttc tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca 480
gccccgtcaa ggcgggagtg gaaacaacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg 540
cggccagcag ctatctgagc ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct 600
gccaggtcac gcatgaaggg agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat 660
aatgagctag c 671

<210> 445

<211> 657

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: A20J1

<400> 445

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg cccctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttaatg agctagc 657

<210> 446

<211> 657

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: L6J1

<400> 446
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttaatg agctagc 657
<210> 447
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: L25J1
<400> 447
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tatcctggta ccagcagaaa 120
cctgggcagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca ccagggccac tggcatccca 180
gccaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatt ttgcagttta ttactgtcag caggattata acttacctcc gtggacgttc 300
ggccaaggga ccaaggtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 360
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgtta atgagctagc 660
<210> 448
<211> 663
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-2J7
<400> 448
cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcaa caatttcgct 300
gtgttcggag gaggcaccca gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataatgagct 660
agc 663

<210> 449
<211> 663
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-7J1
<400> 449

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctggctccc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgatgttggg agttataacc ttgtctcctg gtaccaacag 120
cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctcaggggtt 180
tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
caggctgagg acgaggctga ttattactgc tgctcatatg caggtagtag cactttctat 300
gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataatgagct 660
agc 663

<210> 450
<211> 663
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-11J2
<400> 450

cagtctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga ataatgctg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgatc tgctgccctc aggggtctct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggtcctgtg 300
gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataatgagct 660
agc 663

<210> 451
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-16J6
<400> 451

ccagtctgtg ctgactcagc caccctcagc gtctgggacc cccgggcaga gggtcaccat 60
ctcttgttct ggaagcagct ccaacatcgg aagtaatact gtaaactggt accagcagct 120
cccaggaacg gcccccaaac tcctcatcta tagtaataat cagcggccct caggggtccc 180
tgaccgattc tctggctcca agtctggcac ctcagcctcc ctggccatca gtgggctcca 240
gtctgaggat gaggctgatt attactgtgc agcatgggat gacagcctga atggtcctaa 300
tgtgttcggc agtggcacca aggtgaccgt cctagg 336

<210> 452
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V2-17J2
<400> 452

tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60
acctgctctg gagatgcatt gccaaagcaa tatgcttatt ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggtgat atataaagac agtgagaggc cctcaggcat ccctgagcga 180
ttctctggct ccagctcagg gacaacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagaa 240
gatgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtacttatcc tgtggtattc 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt cagcccaagg ctgccccctc ggtcactctg 360
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480
ggagtggaaa caaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctat 540
ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600

gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc cctacagaat gttcataatg agctagc 657

<210> 453

<211> 663

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: V3-4J1

<400> 453

cagactgtgg tgacccagga gccatcgttc tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc 60
acttgtggct tgagctctgg ctcagtctct actagttact accccagctg gtaccagcag 120
accccaggcc aggctccacg cacgctcatc tacagcacaa acactcgctc ttctggggtc 180
cctgatcgct tctctggctc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacgggggcc 240
caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtgctgtata tgggtagtgg catttcttat 300
gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 360
actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact ggtgtgtctc 420
ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag cagccccgtc 480
aaggcgggag tggagaccac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta cgcggccagc 540
agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc 600
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc ataatgagct 660
agc 663

<210> 454

<211> 666

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: V5-4J2

<400> 454

cagcctgtgc tgactcaatc atcctctgcc tctgcttccc tgggctcctc ggtcaagctc 60
acctgcactc tgagcagtgg gcacagtagc tacatcatcg catggcatca gcagcagcca 120
gggaaggccc ctcggtactt gatgaagctt gaaggtagtg gaagctacaa caaggggagc 180
ggagttcctg atcgcttctc aggctccagc tctggggctg accgctacct caccatctcc 240
aacctccagt ttgaggatga ggctgattat tactgtgaga cctgggacag taacactcat 300
gtggtattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggtc agcccaaggc tgcccctcg 360
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag cttcaagcca acaaggccac actggtgtgt 420
ctcataagtg acttctaccc gggagccgtg acagtggcct ggaaggcaga tagcagcccc 480
gtcaaggcgg gagtggagac caccacaccc tccaaacaaa gcaacaacaa gtacgcggcc 540
agcagctatc tgagcctgac gcctgagcag tggaagtccc acagaagcta cagctgccag 600
gtcacgcatg aagggagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttcataatga 660
gctagc 666

<210> 455
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-47
<400> 455
caatcagttt tgacccagcc accctccgca tccggcaccc ccgggcaacg cgttacaata 60
agctgtagcg gcagctcatc taatattggc agcaactacg tttattggta ccagcagctt 120
ccagggaccg cccccaaatt gcttatctac cggaataatc agaggccttc cggggtgcca 180
gataggttct ctgggagtaa atctggcact agcgcaagtc tggctatcag cgggctccgg 240
tctgaggatg aagccgacta ttattgcgcg agcgctgagg actcatcttc taatgctgtg 300
tttggctccg gtaccacact caccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg aaacaaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttcata atgagctagc 660
<210> 456
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: V1-51
<400> 456
cagtccgtgc tgacccaacc cccgtcagtg tctgctgccc ccgggcagaa ggtgactatc 60
agctgctctg gctcatcaag caacatcggg aataattacg tcagctggta ccagcagctg 120
cctggaacag ctcctaaact gctcatttat gacaataaca agcgcccatc cggaatccct 180
gaccgattca gcggaagcaa atcagggacc tctgcaactc tgggaatcac tgggcttcag 240
acaggagatg aggcagatta ctattgcgcc tctgcagagg acagctccag caatgccgtg 300
ttcgggtctg gtaccactct tacagtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg aaacaaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttcata atgagctagc 660
<210> 457
<211> 4188
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 载体pFUSE-hIgG2-Fc2

<400> 457

ggatctgcga tcgctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg 60
agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa 120
actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc gccttttcc cgagggtggg ggagaaccgt 180
atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac 240
agctgaagct tcgaggggct cgcatctctc cttcacgcgc ccgccgccct acctgaggcc 300
gccatccacg ccggttgagt cgcgttctgc cgcctcccgc ctgtggtgcc tcctgaactg 360
cgtccgccgt ctaggtaagt ttaaagctca ggtcgagacc gggcctttgt ccggcgctcc 420
cttggagcct acctagactc agccggctct ccacgctttg cctgaccctg cttgctcaac 480
tctacgtctt tgtttcgttt tctgttctgc gccgttacag atccaagctg tgaccggcgc 540
ctacctgaga tcaccggcga aggagggcca ccatgtacag gatgcaactc ctgtcttgca 600
ttgcactaag tcttgcactt gtcacgaatt cgatatcggc catggttaga tctgtggagt 660
gcccaccttg cccagcacca cctgtggcag gaccttcagt cttcctcttc cccccaaaac 720
ccaaggacac cctgatgatc tccagaaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg gtggacgtga 780
gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcatggag gtgcataatg 840
ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc agcgtcctca 900
ccgtcgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag 960
gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc cgagaaccac 1020
aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct 1080
gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc 1140
cggagaacaa ctacaagacc acacctccca tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct 1200
acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg 1260
tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg tctccgggta 1320
aatgagtgcc acggctagct ggccagacat gataagatac attgatgagt ttggacaaac 1380
cacaactaga atgcagtgaa aaaaatgctt tatttgtgaa atttgtgatg ctattgcttt 1440
atttgtaacc attataagct gcaataaaca agttaacaac aacaattgca ttcattttat 1500
gtttcaggtt cagggggagg tgtgggaggt tttttaaagc aagtaaaacc tctacaaatg 1560
tggtatggaa ttaattctaa aatacagcat agcaaaactt taacctccaa atcaagcctc 1620
tacttgaatc cttttctgag ggatgaataa ggcataggca tcaggggctg ttgccaatgt 1680
gcattagctg tttgcagcct caccttcttt catggagttt aagatatagt gtattttccc 1740
aaggtttgaa ctagctcttc atttctttat gttttaaatg cactgacctc ccacattccc 1800
tttttagtaa aatattcaga aataatttaa atacatcatt gcaatgaaaa taaatgtttt 1860
ttattaggca gaatccagat gctcaaggcc cttcataata tcccccagtt tagtagttgg 1920
acttagggaa caaaggaacc tttaatagaa attggacagc aagaaagcga gcttctagct 1980
tatcctcagt cctgctcctc tgccacaaag tgcacgcagt tgccggccgg gtcgcgcagg 2040
gcgaactccc gcccccacgg ctgctcgccg atctcggtca tggccggccc ggaggcgtcc 2100

cggaagttcg tggacacgac ctccgaccac tcggcgtaca gctcgtccag gccgcgcacc 2160
cacacccagg ccagggtgtt gtccggcacc acctggtcct ggaccgcgct gatgaacagg 2220
gtcacgtcgt cccggaccac accggcgaag tcgtcctcca cgaagtcccg ggagaacccg 2280
agccggtcgg tccagaactc gaccgctccg gcgacgtcgc gcgcggtgag caccggaacg 2340
gcactggtca acttggccat gatggctcct cctgtcagga gaggaaagag aagaaggtta 2400
gtacaattgc tatagtgagt tgtattatac tatgcagata tactatgcca atgattaatt 2460
gtcaaactag ggctgcaggg ttcatagtgc cacttttcct gcactgcccc atctcctgcc 2520
cacccttcc caggcataga cagtcagtga cttaccaaac tcacaggagg gagaaggcag 2580
aagcttgaga cagacccgcg ggaccgccga actgcgaggg gacgtggcta gggcggcttc 2640
ttttatggtg cgccggccct cggaggcagg gcgctcgggg aggcctagcg gccaatctgc 2700
ggtggcagga ggcggggccg aaggccgtgc ctgaccaatc cggagcacat aggagtctca 2760
gccccccgcc ccaaagcaag gggaagtcac gcgcctgtag cgccagcgtg ttgtgaaatg 2820
ggggcttggg ggggttgggg ccctgactag tcaaaacaaa ctcccattga cgtcaatggg 2880
gtggagactt ggaaatcccc gtgagtcaaa ccgctatcca cgcccattga tgtactgcca 2940
aaaccgcatc atcatggtaa tagcgatgac taatacgtag atgtactgcc aagtaggaaa 3000
gtcccataag gtcatgtact gggcataatg ccaggcgggc catttaccgt cattgacgtc 3060
aataggggggc gtacttggca tatgatacac ttgatgtact gccaagtggg cagtttaccg 3120
taaatactcc acccattgac gtcaatggaa agtccctatt ggcgttacta tgggaacata 3180
cgtcattatt gacgtcaatg ggcgggggtc gttgggcggt cagccaggcg ggccatttac 3240
cgtaagttat gtaacgcctg caggttaatt aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag 3300
gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg ccccccctgac 3360
gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg actataaaga 3420
taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac cctgccgctt 3480
accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca tagctcacgc 3540
tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt cgctccaagc tgggctgtgt gcacgaaccc 3600
cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc caacccggta 3660
agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag agcgaggtat 3720
gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggctacac tagaagaaca 3780
gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt tggtagctct 3840
tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa gcagcagatt 3900
acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg gtctgacgct 3960
cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatgg ctagttaatt aacatttaaa 4020
tcagcggccg caataaaata tctttatttt cattacatct gtgtgttggt tttttgtgtg 4080
aatcgtaact aacatacgct ctccatcaaa acaaaacgaa acaaaacaaa ctagcaaaat 4140
aggctgtccc cagtgcaagt gcaggtgcca gaacatttct ctatcgaa 4188

<210> 458
<211> 4495
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 载体HC pFuse

<400> 458

ggatctgcga tcgctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg 60
agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa 120
actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc gccttttcc cgagggtggg ggagaaccgt 180
atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac 240
agctgaagct tcgaggggct cgcatctctc cttcacgcgc ccgccgccct acctgaggcc 300
gccatccacg ccggttgagt cgcgttctgc cgcctcccgc ctgtggtgcc tcctgaactg 360
cgtccgccgt ctaggtaagt ttaaagctca ggtccagacc gggcctttgt ccggcgctcc 420
cttggagcct acctagactc agccggctct ccacgctttg cctgaccctg cttgctcaac 480
tctacgtctt tgtttcgttt tctgttctgc gccgttacag atccaagctg tgaccggcgc 540
ctacctgaga tcaccggcga aggagggcca ccatgcgcag gatgcaactc ctgttgctga 600
ttgcactaag tcttgcactt gtcacgaatt cgccatggct cctcagctag caccaagggc 660
ccatcggtct tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 720
ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgag ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 780
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 840
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 900
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa 960
actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc 1020
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg 1080
gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg 1140
gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg 1200
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag 1260
gtgtccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag 1320
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg atgagctgac caagaaccag 1380
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1440
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc 1500
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1560
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1620
ctgtctccgg gtaaatgata atctagtggc cagacatgat aagatacatt gatgagtttg 1680
gacaaaccac aactagaatg cagtgaaaaa aatgctttat ttgtgaaatt tgtgatgcta 1740
ttgctttatt tgtaaccatt ataagctgca ataaacaagt taacaacaac aattgcattc 1800
attttatgtt tcaggttcag ggggaggtgt gggaggtttt ttaaagcaag taaaacctct 1860
acaaatgtgg tatggaatta attctaaaat acagcatagc aaaactttaa cctccaaatc 1920
aagcctctac ttgaatcctt ttctgaggga tgaataaggc ataggcatca ggggctgttg 1980
ccaatgtgca ttagctgttt gcagcctcac cttctttcat ggagtttaag atatagtgta 2040
ttttcccaag gtttgaacta gctcttcatt tctttatgtt ttaaatgcac tgacctccca 2100
cattcccttt ttagtaaaat attcagaaat aatttaaata catcattgca atgaaaataa 2160

atgtttttta ttaggcagaa tccagatgct caaggccctt cataatatcc cccagtttag 2220
tagttggact tagggaacaa aggaaccttt aatagaaatt ggacagcaag aaagcgagct 2280
tctagcttat cctcagtcct gctcctctgc cacaaagtgc acgcagttgc cggccgggtc 2340
gcgcagggcg aactcccgcc cccacggctg ctcgccgatc tcggtcatgg ccggcccgga 2400
ggcgtcccgg aagttcgtgg acacgacctc cgaccactcg gcgtacagct cgtccaggcc 2460
gcgcacccac acccaggcca gggtgttgtc cggcaccacc tggtcctgga ccgcgctgat 2520
gaacagggtc acgtcgtccc ggaccacacc ggcgaagtcg tcctccacga agtcccggga 2580
gaacccgagc cggtcggtcc agaactcgac cgctccggcg acgtcgcgcg cggtgagcac 2640
cggaacggca ctggtcaact tggccatgat ggctcctcct gtcaggagag gaaagagaag 2700
aaggttagta caattgctat agtgagttgt attatactat gcagatatac tatgccaatg 2760
attaattgtc aaactagggc tgcagggttc atagtgccac ttttcctgca ctgccccatc 2820
tcctgcccac cctttcccag gcatagacag tcagtgactt accaaactca caggagggag 2880
aaggcagaag cttgagacag acccgcggga ccgccgaact gcgaggggac gtggctaggg 2940
cggcttcttt tatggtgcgc cggccctcgg aggcagggcg ctcggggagg cctagcggcc 3000
aatctgcggt ggcaggaggc ggggccgaag gccgtgcctg accaatccgg agcacatagg 3060
agtctcagcc ccccgcccca aagcaagggg aagtcacgcg cctgtagcgc cagcgtgttg 3120
tgaaatgggg gcttgggggg gttggggccc tgactagtca aaacaaactc ccattgacgt 3180
caatggggtg gagacttgga aatccccgtg agtcaaaccg ctatccacgc ccattgatgt 3240
actgccaaaa ccgcatcatc atggtaatag cgatgactaa tacgtagatg tactgccaag 3300
taggaaagtc ccataaggtc atgtactggg cataatgcca ggcgggccat ttaccgtcat 3360
tgacgtcaat agggggcgta cttggcatat gatacacttg atgtactgcc aagtgggcag 3420
tttaccgtaa atactccacc cattgacgtc aatggaaagt ccctattggc gttactatgg 3480
gaacatacgt cattattgac gtcaatgggc gggggtcgtt gggcggtcag ccaggcgggc 3540
catttaccgt aagttatgta acgcctgcag gttaattaag aacatgtgag caaaaggcca 3600
gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg tttttccata ggctccgccc 3660
ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg tggcgaaacc cgacaggact 3720
ataaagatac caggcgtttc cccctggaag ctccctcgtg cgctctcctg ttccgaccct 3780
gccgcttacc ggatacctgt ccgcctttct cccttcggga agcgtggcgc tttctcatag 3840
ctcacgctgt aggtatctca gttcggtgta ggtcgttcgc tccaagctgg gctgtgtgca 3900
cgaacccccc gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt aactatcgtc ttgagtccaa 3960
cccggtaaga cacgacttat cgccactggc agcagccact ggtaacagga ttagcagagc 4020
gaggtatgta ggcggtgcta cagagttctt gaagtggtgg cctaactacg gctacactag 4080
aagaacagta tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt accttcggaa aaagagttgg 4140
tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggt ggtttttttg tttgcaagca 4200
gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt ctacggggtc 4260
tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatggcta gttaattaac 4320
atttaaatca gcggccgcaa taaaatatct ttattttcat tacatctgtg tgttggtttt 4380
ttgtgtgaat cgtaactaac atacgctctc catcaaaaca aaacgaaaca aaacaaacta 4440
gcaaaatagg ctgtccccag tgcaagtgca ggtgccagaa catttctcta tcgaa 4495

<210> 459
<211> 3822
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 载体LC-pFuse
<400> 459

ggatctgcga tcgctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg 60
agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa 120
actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc gccttttcc cgagggtggg ggagaaccgt 180
atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac 240
agctgaagct tcgaggggct cgcatctctc cttcacgcgc ccgccgccct acctgaggcc 300
gccatccacg ccggttgagt cgcgttctgc cgcctcccgc ctgtggtgcc tcctgaactg 360
cgtccgccgt ctaggtaagt ttaaagctca ggtccagacc gggcctttgt ccggcgctcc 420
cttggagcct acctagactc agccggctct ccacgctttg cctgaccctg cttgctcaac 480
tctacgtctt tgtttcgttt tctgttctgc gccgttacag atccaagctg tgaccggcgc 540
ctacctgaga tcaccggcga aggagggcca ccatgcgcag gatgcaactc ctgttgctga 600
ttgcactaag tcttgcactt gtcacgaatt cgccatggcc ctaggtcagc ccaaggctgc 660
cccctcggtc actctgttcc cgccctcctc tgaggagctt caagccaaca aggccacact 720
ggtgtgtctc ataagtgact tctacccggg agccgtgaca gtggcctgga aggcagatag 780
cagccccgtc aaggcgggag tggaaacaac cacaccctcc aaacaaagca acaacaagta 840
cgcggccagc agctatctga gcctgacgcc tgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag 900
ctgccaggtc acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgttc 960
ataatgagct agctggccag acatgataag atacattgat gagtttggac aaaccacaac 1020
tagaatgcag tgaaaaaaat gctttatttg tgaaatttgt gatgctattg ctttatttgt 1080
aaccattata agctgcaata aacaagttaa caacaacaat tgcattcatt ttatgtttca 1140
ggttcagggg gaggtgtggg aggtttttta aagcaagtaa aacctctaca aatgtggtat 1200
ggaattaatt ctaaaataca gcatagcaaa actttaacct ccaaatcaag cctctacttg 1260
aatccttttc tgagggatga ataaggcata ggcatcaggg gctgttgcca atgtgcatta 1320
gctgtttgca gcctcacctt ctttcatgga gtttaagata tagtgtattt tcccaaggtt 1380
tgaactagct cttcatttct ttatgtttta aatgcactga cctcccacat tccctttta 1440
gtaaaatatt cagaaataat ttaaatacat cattgcaatg aaaataaatg ttttttatta 1500
ggcagaatcc agatgctcaa ggcccttcat aatatccccc agtttagtag ttggacttag 1560
ggaacaaagg aacctttaat agaaattgga cagcaagaaa gcgagcttct agcttatcct 1620
cagtcctgct cctctgccac aaagtgcacg cagttgccgg ccgggtcgcg cagggcgaac 1680
tcccgccccc acggctgctc gccgatctcg gtcatggccg gcccggaggc gtcccggaag 1740
ttcgtggaca cgacctccga ccactcggcg tacagctcgt ccaggccgcg cacccacacc 1800
caggccaggg tgttgtccgg caccacctgg tcctggaccg cgctgatgaa cagggtcacg 1860
tcgtcccgga ccacaccggc gaagtcgtcc tccacgaagt cccgggagaa cccgagccgg 1920

tcggtccaga actcgaccgc tccggcgacg tcgcgcgcgg tgagcaccgg aacggcactg 1980
gtcaacttgg ccatgatggc tcctcctgtc aggagaggaa agagaagaag gttagtacaa 2040
ttgctatagt gagttgtatt atactatgca gatatactat gccaatgatt aattgtcaaa 2100
ctagggctgc agggttcata gtgccacttt tcctgcactg ccccatctcc tgcccaccct 2160
ttcccaggca tagacagtca gtgacttacc aaactcacag gagggagaag gcagaagctt 2220
gagacagacc cgcgggaccg ccgaactgcg aggggacgtg gctagggcgg cttcttttat 2280
ggtgcgccgg ccctcggagg cagggcgctc ggggaggcct agcggccaat ctgcggtggc 2340
aggaggcggg gccgaaggcc gtgcctgacc aatccggagc acataggagt ctcagccccc 2400
cgccccaaag caaggggaag tcacgcgcct gtagcgccag cgtgttgtga aatgggggct 2460
tgggggggtt ggggccctga ctagtcaaaa caaactccca ttgacgtcaa tggggtggag 2520
acttggaaat ccccgtgagt caaaccgcta tccacgccca ttgatgtact gccaaaaccg 2580
catcatcatg gtaatagcga tgactaatac gtagatgtac tgccaagtag gaaagtccca 2640
taaggtcatg tactgggcat aatgccaggc gggccattta ccgtcattga cgtcaatagg 2700
gggcgtactt ggcatatgat acacttgatg tactgccaag tgggcagttt accgtaaata 2760
ctccacccat tgacgtcaat ggaaagtccc tattggcgtt actatgggaa catacgtcat 2820
tattgacgtc aatgggcggg ggtcgttggg cggtcagcca ggcgggccat ttaccgtaag 2880
ttatgtaacg cctgcaggtt aattaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg 2940
aaccgtaaaa aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat 3000
cacaaaaatc gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga caggactata aagataccag 3060
gcgtttcccc ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga 3120
tacctgtccg cctttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt ctcatagctc acgctgtagg 3180
tatctcagtt cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccccgtt 3240
cagcccgacc gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac 3300
gacttatcgc cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc 3360
ggtgctacag agttcttgaa gtggtggcct aactacggct acactagaag aacagtattt 3420
ggtatctgcg ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc 3480
ggcaaacaaa ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc 3540
agaaaaaaag gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg 3600
aacgaaaact cacgttaagg gattttggtc atggctagtt aattaacatt taaatcagcg 3660
gccgcaataa aatatcttta ttttcattac atctgtgtgt tggtttttg tgtgaatcgt 3720
aactaacata cgctctccat caaaacaaaa cgaaacaaaa caaactagca aaataggctg 3780
tccccagtgc aagtgcaggt gccagaacat ttctctatcg aa 3822

<210> 460
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3
<400> 460

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

<210> 461
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR1牛
<400> 461

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

<210> 462
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR2牛
<400> 462

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

<210> 463
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR1 G31D, Y32K
<400> 463

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

<210> 464

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR2 E50S
<400> 464

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

<210> 465
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR1牛_CDR2牛
<400> 465

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

Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser
100 105

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR1牛_CDR2 E50S
<400> 466

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

<210> 467
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR1 G31D,Y32K_CDR2牛
<400> 467

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser
100 105

<210> 468
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3_CDR1 G31D,Y32K_CDR2 E50S
<400> 468
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser
100 105

<210> 469
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 包含UL CDR3的抗体的J区
<400> 469
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly
1 5 10 15
Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
20 25

<210> 470
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 CDR2取代的氨基酸残基
<400> 470
Asp Asn Asn Lys Arg Pro
1 5
<210> 471
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 CDR2取代的氨基酸
<400> 471
Gly Asp Thr Ser Arg Ala
1 5
<210> 472
<211> 420
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 具有BSaI盒的HC-pFuse 载体
<400> 472
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cgagacctac tatggttcgg gtctctctta tacctacaat 360
tatgaatggc atgtggatgt ctggggacag ggcctgctgg tgacagtctc tagtgctagc 420
<210> 473
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 具有非牛序列插入序列的Hc-pFuse 载体
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (107)..(107)

<223> X是非牛序列的插入序列
<220>
<221> misc_feature
<222> (108)..(108)
<223> Xaa可以是任何天然存在氨基酸
<400> 473

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
            20                  25                  30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Xaa Ser Tyr Thr Tyr
            100                 105                 110
Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr
        115                 120                 125
Val Ser Ser Ala Ser
    130
```

<210> 474
<211> 662
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12 LV-人lambda LC
<400> 474

```
tcacgaattc gcaggccgtc ctgaaccagc caagcagcgt ctccgggtct ctggggcagc 60
gggtctcaat cacctgtagc gggtcttcct ccaatgtcgg caacggctac gtgtcttggt 120
atcagctgat ccctggcagt gccccacgaa ccctgatcta cggcgacaca tccagagctt 180
ctggggtccc cgatcggttc tcagggagca gatccggaaa cacagctact ctgaccatca 240
gctccctgca ggctgaggac gaagcagatt atttctgcgc atctgccgag gactctagtt 300
caaatgccgt gtttggaagc ggcaccacac tgacagtcct aggtcagccc aaggctgccc 360
cctcggtcac tctgttcccg ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg 420
tgtgtctcat aagtgacttc tacccgggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca 480
```

gccccgtcaa ggcgggagtg gagaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg 540
cggccagcag ctatctgagc ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct 600
gccaggtcac gcatgaaggg agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttcat 660
aa 662

<210> 475
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IL-8序列
<400> 475

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

<210> 476
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 齐考诺肽序列
<400> 476

Cys Lys Gly Lys Gly Ala Lys Cys Ser Arg Leu Met Tyr Asp Cys Cys
1 5 10 15
Thr Gly Ser Cys Arg Ser Gly Lys Cys
20 25

<210> 477
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 促生长素抑制素序列序列
<400> 477

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Gly
1 5 10 15

<210> 478
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 氯毒素序列
<400> 478

Met Cys Met Pro Cys Phe Thr Thr Asp His Gln Met Ala Arg Lys Cys
1 5 10 15
Asp Asp Cys Cys Gly Gly Lys Gly Arg Gly Lys Cys Tyr Gly Pro Gln
20 25 30
Cys Leu

<210> 479
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: SDF1(alpha)序列
<400> 479

Lys Pro Val Ser Leu Ser Tyr Arg Cys Pro Cys Arg Phe Phe Glu Ser
1 5 10 15
His Val Ala Arg Ala Asn Val Lys His Leu Lys Ile Leu Asn Thr Pro
20 25 30
Asn Cys Ala Leu Gln Ile Val Ala Arg Leu Lys Asn Asn Asn Arg Gln
35 40 45
Val Cys Ile Asp Pro Lys Leu Lys Trp Ile Gln Glu Tyr Leu Glu Lys
50 55 60
Ala Leu Asn Lys
65

<210> 480
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: IL-21序列
<400> 480

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 481
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ProTxII序列
<400> 481
Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15
Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 482
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hc BLV1H12
<400> 482
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30

Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Gly Tyr
100 105 110
Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys Gly Thr Ser Asp
115 120 125
Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr Thr Leu Pro Val
130 135 140
Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly
145 150 155 160
Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Lys
165 170 175
Val Tyr Pro Leu Ser Ser Cys Cys Gly Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val
180 185 190
Thr Leu Gly Cys Leu Val Ser Ser Tyr Met Pro Glu Pro Val Thr Val
195 200 205
Thr Trp Asn Ser Gly Ala Leu Lys Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
210 215 220
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val
225 230 235 240
Pro Gly Ser Thr Ser Gly Gln Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro
245 250 255
Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Ala Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
260 265 270
Gly Ser

<210> 483
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Lc BLV1H12
<400> 483
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln

1 5 10 15
Arg Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ser Pro Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Thr Glu Glu
115 120 125
Leu Asn Gly Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ser Val Thr Val Val Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Thr
145 150 155 160
Arg Asn Val Glu Thr Thr Arg Ala Ser Lys Gln Ser Asn Ser Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Ser Ser Asp Trp Lys Ser Lys
180 185 190
Gly Ser Tyr Ser Cys Glu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Thr Lys
195 200 205
Thr Val Lys Pro Ser Glu Cys Ser
210 215

<210> 484
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hc BLV5B8
<400> 484
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Thr Val His Gln Glu Thr Arg Lys Thr Cys Ser Asp Gly Tyr Ile Ala
100 105 110
Val Asp Ser Cys Gly Arg Gly Gln Ser Asp Gly Cys Val Asn Asp Cys
115 120 125
Asn Ser Cys Tyr Tyr Gly Trp Arg Asn Cys Arg Arg Gln Pro Ala Ile
130 135 140
His Ser Tyr Glu Phe His Val Asp Ala Trp Gly Arg Gly Leu Leu Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Thr Ala Pro Lys Val Tyr Pro Leu Ser
165 170 175
Ser Cys Cys Gly Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Thr Leu Gly Cys Leu
180 185 190
Val Ser Ser Tyr Met Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly
195 200 205
Ala Leu Lys Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
210 215 220
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Met Val Thr Val Pro Gly Ser Thr Ser
225 230 235 240
Gly Gln Thr Phe Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys
245 250 255
Val Asp Lys Ala Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Ser
260 265

<210> 485
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Lc BLV5B8
<400> 485
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly

20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ser Pro Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Thr Glu Glu
115 120 125
Leu Asn Gly Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ser Val Thr Val Val Trp Lys Ala Asp Gly Ser Thr Ile Thr
145 150 155 160
Arg Asn Val Glu Thr Thr Arg Ala Ser Lys Gln Ser Asn Ser Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Ser Ser Asp Trp Lys Ser Lys
180 185 190
Gly Ser Tyr Ser Cys Glu Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Thr Lys
195 200 205
Thr Val Lys Pro Ser Glu Cys Ser
210 215

<210> 486
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L,
K46R, L47T, D51G, N52D, N53T的VL-CL
<400> 486
caggccgtcc tgaaccagcc aagcagcgtc tccgggtctc tggggcagaa ggtgactatc 60
agctgctctg gctcatcaag caacatcggg aataattacg tcagctggta ccagcagctg 120
cctggaacag ctcctagaac cctcatttat ggcgacacaa agcgcccatc cggaatccct 180
gaccgattca gcggaagcaa atcagggacc tctgcaactc tgggaatcac tgggcttcag 240
acaggagatg aggcagatta ctattgcgcc tctgcagagg acagctccag caatgccgtg 300
ttcgggtctg gtaccactct tacagtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360

ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg aaacaaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 487
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L,
K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A的VL-CL
<400> 487

caggccgtcc tgaaccagcc aagcagcgtc tccgggtctc tggggcagaa ggtgactatc 60
agctgctctg gctcatcaag caacatcggg aataattacg tcagctggta ccagcagctg 120
cctggaacag ctcctagaac cctcatttat ggcgacacat ccagagcttc cggaatccct 180
gaccgattca gcggaagcaa atcagggacc tctgcaactc tgggaatcac tgggcttcag 240
acaggagatg aggcagatta ctattgcgcc tctgcagagg acagctccag caatgccgtg 300
ttcgggtctg gtaccactct tacagtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg aaacaaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 488
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G,
N52D, N53T的VL-CL
<400> 488

cagtccgtgc tgacccaacc cccgtcagtg tctgctgccc ccgggcagaa ggtgactatc 60
agctgctctg gctcatcctc caatgtcggc aacggctacg tcagctggta ccagcagctg 120
cctggaacag ctcctagaac cctcatttat ggcgacacaa agcgcccatc cggaatccct 180
gaccgattca gcggaagcaa atcagggacc tctgcaactc tgggaatcac tgggcttcag 240
acaggagatg aggcagatta ctattgcgcc tctgcagagg acagctccag caatgccgtg 300
ttcgggtctg gtaccactct tacagtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420

agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg aaacaaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 489
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G,
N52D, N53T, K54S, P56A的VL-CL
<400> 489

cagtccgtgc tgacccaacc cccgtcagtg tctgctgccc ccgggcagaa ggtgactatc 60
agctgctctg gctcatcctc caatgtcggc aacggctacg tcagctggta ccagcagctg 120
cctggaacag ctcctagaac cctcatttat ggcgacacat ccagagcttc cggaatccct 180
gaccgattca gcggaagcaa atcagggacc tctgcaactc tgggaatcac tgggcttcag 240
acaggagatg aggcagatta ctattgcgcc tctgcagagg acagctccag caatgccgtg 300
ttcgggtctg gtaccactct tacagtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg aaacaaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648

<210> 490
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_Q5RQ6E的VH
<400> 490

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540

tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 491
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E的VH
<400> 491
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 492
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-E50S_Q5RQ6E的VH
<400> 492
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 493

<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E的VH
<400> 493
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 494
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E的VH
<400> 494
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 495
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-牛_Q5RQ6E的VH
<400> 495
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtccttc 120
agtggttact actggagctg gattcgccag cccccaggga aggggctgga gtggtacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 496
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-E50S_Q5RQ6E的VH
<400> 496
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621
<210> 497
<211> 621
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E的VH
<400> 497

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag t 621

<210> 498
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 重链CDR3上行茎
<400> 498
Thr Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser
1 5 10

<210> 499
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 重链CDR3下行茎
<400> 499
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
1 5 10

<210> 500
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CDR3以外的BLV1H12重链J区
<400> 500
Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 501

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 501
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu Tyr Asn Glu
1 5 10
<210> 502
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 502
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu Tyr Asn
1 5 10
<210> 503
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 503
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu Tyr
1 5 10
<210> 504
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 504
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe Leu
1 5 10
<210> 505
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 505
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr Phe
1 5 10
<210> 506
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 506
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp Tyr
1 5
<210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的A区
<400> 507
Gly Ser Lys His Arg Leu Arg Asp
1 5
<210> 508
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的A区
<400> 508
Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10
<210> 509
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的A区
<400> 509
Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr Asn

1 5 10

<210> 510

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PG9的A区

<400> 510

Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly Tyr

1 5 10

<210> 511

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PG9的A区

<400> 511

Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn Gly

1 5 10

<210> 512

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PG9的A区

<400> 512

Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg Asn

1 5

<210> 513

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PG9的A区

<400> 513

Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr Arg

1 5

<210> 514

<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的A区
<400> 514
Glu Ala Gly Gly Pro Asp Tyr
1 5
<210> 515
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的A区
<400> 515
Glu Ala Gly Gly Pro Asp
1 5
<210> 516
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 516
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys Tyr
1 5 10
<210> 517
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 517
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val Lys
1 5 10
<210> 518
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 518
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp Val
1 5 10
<210> 519
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 519
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp Asp
1 5 10
<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 520
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His Asp
1 5
<210> 521
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 521
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp His
1 5
<210> 522
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的A区
<400> 522
Glu Ala Gly Gly Pro Ile Trp

1 5

<210> 523

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PG16的A区

<400> 523

Glu Ala Gly Gly Pro Ile

1 5

<210> 524

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体CH04的A区

<400> 524

Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Gln Gly Ile

1 5 10

<210> 525

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体CH04的A区

<400> 525

Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Gln Gly

1 5 10

<210> 526

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体CH04的A区

<400> 526

Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp Gln

1 5

<210> 527

<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的A区
<400> 527
Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp Asp
1 5
<210> 528
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的A区
<400> 528
Gly Thr Asp Tyr Thr Ile Asp
1 5
<210> 529
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的A区
<400> 529
Gly Thr Asp Tyr Thr Ile
1 5
<210> 530
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的A区
<400> 530
Asp Lys Gly Asp Ser Asp Tyr Asp Tyr Asn Leu
1 5 10
<210> 531
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 抗体2909的A区
<400> 531
Asp Lys Gly Asp Ser Asp Tyr Asp Tyr Asn
1 5 10
<210> 532
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的A区
<400> 532
Asp Lys Gly Asp Ser Asp Tyr Asp Tyr
1 5
<210> 533
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的A区
<400> 533
Asp Lys Gly Asp Ser Asp Tyr Asp
1 5
<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的A区
<400> 534
Asp Lys Gly Asp Ser Asp Tyr
1 5
<210> 535
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的A区
<400> 535
Asp Lys Gly Asp Ser Asp

1 5

<210> 536

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PGT145的D区

<400> 536

Tyr Gly Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 537

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PGT145的D区

<400> 537

Gly Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 538

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PGT145的D区

<400> 538

Pro Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 539

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 抗体PGT145的D区

<400> 539

Asn Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 540

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的D区
<400> 540
Tyr Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp Val
1 5 10
<210> 541
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的D区
<400> 541
Glu Glu Trp Gly Asp Tyr Leu Ala Thr Leu Asp Val
1 5 10
<210> 542
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 542
Tyr Asp Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 543
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 543
Asp Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 544
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 544
Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 545
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 545
Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 546
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 546
Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 547
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 547
Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 548
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的D区
<400> 548

Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5

<210> 549
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的D区
<400> 549
Tyr Asp Phe Asn Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 550
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的D区
<400> 550
Asp Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 551
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的D区
<400> 551
Phe Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 552
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的D区
<400> 552
Tyr Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 553

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的D区
<400> 553
Asp Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 554
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的D区
<400> 554
Gly Tyr Tyr Asn Tyr His Tyr Met Asp Val
1 5 10
<210> 555
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CH04的D区
<400> 555
Gln Gly Ile Arg Tyr Gln Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15
<210> 556
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CH04的D区
<400> 556
Gly Ile Arg Tyr Gln Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15
<210> 557
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的D区
<400> 557
Ile Arg Tyr Gln Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 558
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的D区
<400> 558
Arg Tyr Gln Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 559
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的D区
<400> 559
Tyr Gln Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的D区
<400> 560
Gln Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 561
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CHO4的D区
<400> 561

Gly Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 562
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CH04的D区
<400> 562
Ser Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5
<210> 563
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CH04的D区
<400> 563
Gly Thr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5
<210> 564
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的D区
<400> 564
Tyr Asn Leu Gly Tyr Ser Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp Gly
1 5 10
<210> 565
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的D区
<400> 565
Asn Leu Gly Tyr Ser Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp Gly
1 5 10
<210> 566

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的D区
<400> 566
Leu Gly Tyr Ser Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp Gly
1 5 10
<210> 567
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的D区
<400> 567
Gly Tyr Ser Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp Gly
1 5 10
<210> 568
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的D区
<400> 568
Tyr Ser Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp Gly
1 5
<210> 569
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的D区
<400> 569
Ser Tyr Phe Tyr Tyr Met Asp Gly
1 5
<210> 570
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 抗体PGT145的V2区
<400> 570
Trp Gly His Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG9的V2区
<400> 571
Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 572
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体PG16的V2区
<400> 572
Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 573
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体CH04的V2区
<400> 573
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 574
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 抗体2909的V2区
<400> 574

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 575
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 575
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 576
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 576
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 577
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 577
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 578
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 578
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser

20

<210> 579
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 579
Gly Gly Ser
1

<210> 580
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 580
Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 581
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 581
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 582
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 582
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 583
<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 583
Ala Ser Gly
1
<210> 584
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 584
Ala Ser Gly Ala Ser Gly
1 5
<210> 585
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 585
Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly
1 5
<210> 586
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 586
Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly
1 5 10
<210> 587
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:接头序列
<400> 587
Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 588
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 588
Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 589
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 589
Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser
<210> 590
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 590
Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20
<210> 591
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:接头序列
<400> 591
Gly Cys Gly Gly Ser
1 5
<210> 592
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 592
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 593
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 593
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 594
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 594
Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 595
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 595
Gly Cys Ala Ser Gly

1 5

<210> 596

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 596

Gly Cys Gly Cys Ala Ser Gly Ala Ser Gly

1 5 10

<210> 597

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 597

Gly Cys Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly

1 5 10

<210> 598

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 598

Gly Cys Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly Ala Ser Gly

1 5 10

<210> 599

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: ADWX-1

<400> 599

Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Arg Gln Cys Leu Lys Pro

1 5 10 15

Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Thr Asn Gly Lys Cys

20 25 30

His Cys Thr Pro Lys
35

<210> 600
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: HsTx1
<400> 600

Ala Ser Cys Arg Thr Pro Lys Asp Cys Ala Asp Pro Cys Arg Lys Glu
1 5 10 15
Thr Gly Cys Pro Tyr Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Asn
20 25 30
Arg Cys

<210> 601
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1
<400> 601

Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Glu
1 5 10 15
Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
20 25 30
Cys His Cys Thr Pro Lys
35

<210> 602
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Pi2
<400> 602

Thr Ile Ser Cys Thr Asn Pro Lys Gln Cys Tyr Pro His Cys Lys Lys
1 5 10 15
Glu Thr Gly Tyr Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys
20 25 30
Phe Gly Arg

35

<210> 603
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hongotoxin (HgTX)
<400> 603

Thr Val Ile Asp Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro
1 5 10 15
Cys Lys Ala Gln Phe Gly Ile Arg Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly
20 25 30
Lys Cys Lys Cys Tyr Pro His
35

<210> 604
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 玛格毒素
<400> 604

Thr Ile Ile Asn Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys Gln Cys Leu Pro Pro
1 5 10 15
Cys Lys Ala Gln Phe Gly Gln Ser Ala Gly Ala Lys Cys Met Asn Gly
20 25 30
Lys Cys Lys Cys Tyr Pro His
35

<210> 605
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 蝎毒素-2
<400> 605

Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro Gln Cys Ile Lys
1 5 10 15
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
20 25 30
Cys His Cys Thr Pro Lys

35

<210> 606
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Pi3
<400> 606

Thr Ile Ser Cys Thr Asn Glu Lys Gln Cys Tyr Pro His Cys Lys Lys
1 5 10 15
Glu Thr Gly Tyr Pro Asn Ala Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys
20 25 30
Phe Gly Arg
35

<210> 607
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡利蝎毒素
<400> 607

Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
20 25 30
Cys His Cys Thr Pro Lys
35

<210> 608
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Anuroctoxin
<400> 608

Glx Lys Glu Cys Thr Gly Pro Gln His Cys Thr Asn Phe Cys Arg Lys
1 5 10 15
Asn Lys Cys Thr His Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe
20 25 30
Asn Cys Lys

35

<210> 609
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡律蝎毒素
<400> 609
Glx Phe Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val
1 5 10 15
Cys Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys
20 25 30
Cys Arg Cys Tyr Ser
35
<210> 610
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Tityustoxin -K- alpha
<400> 610
Val Phe Ile Asn Ala Lys Cys Arg Gly Ser Pro Glu Cys Leu Pro Lys
1 5 10 15
Cys Lys Glu Ala Ile Gly Lys Ala Ala Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
20 25 30
Cys Lys Cys Tyr Pro
35
<210> 611
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 莫鲁蝎毒素
<400> 611
Val Ser Cys Thr Gly Ser Lys Asp Cys Tyr Ala Pro Cys Arg Lys Gln
1 5 10 15
Thr Gly Cys Pro Asn Ala Lys Cys Ile Asn Lys Ser Cys Lys Cys Tyr
20 25 30
Gly Cys

<210> 612
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Ceratotoxin 1 (CcoTx1)
<400> 612
Asp Cys Leu Gly Trp Phe Lys Ser Cys Asp Pro Lys Asn Asp Lys Cys
1 5 10 15
Cys Lys Asn Tyr Thr Cys Ser Arg Arg Asp Arg Trp Cys Lys Tyr Asp
20 25 30
Leu
<210> 613
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CcoTx2
<400> 613
Asp Cys Leu Gly Trp Phe Lys Ser Cys Asp Pro Lys Asn Asp Lys Cys
1 5 10 15
Cys Lys Asn Tyr Thr Cys Ser Arg Arg Asp Arg Trp Cys Lys Tyr Tyr
20 25 30
Leu
<210> 614
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: CcoTx3
<400> 614
Gly Val Asp Lys Glu Gly Cys Arg Lys Leu Leu Gly Gly Cys Thr Ile
1 5 10 15
Asp Asp Asp Cys Cys Pro His Leu Gly Cys Asn Lys Lys Tyr Trp His
20 25 30
Cys Gly Trp Asp Gly Thr Phe
35
<210> 615
<211> 34

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Phrixotoxin 3 (PaurTx3)
<400> 615
Asp Cys Leu Gly Phe Leu Trp Lys Cys Asn Pro Ser Asn Asp Lys Cys
1 5 10 15
Cys Arg Pro Asn Leu Val Cys Ser Arg Lys Asp Lys Trp Cys Lys Tyr
20 25 30
Gln Ile
<210> 616
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hanatoxin 1
<400> 616
Glu Cys Arg Tyr Leu Phe Gly Gly Cys Lys Thr Thr Ser Asp Cys Cys
1 5 10 15
Lys His Leu Gly Cys Lys Phe Arg Asp Lys Tyr Cys Ala Trp Asp Phe
20 25 30
Thr Phe Ser
35
<210> 617
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Phrixotoxin 1
<400> 617
Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Ala Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15
Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Ile Ile
20 25
<210> 618
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: Huwentoxin-IV
<400> 618
Glu Cys Leu Glu Ile Phe Lys Ala Cys Asn Pro Ser Asn Asp Gln Cys
1 5 10 15
Cys Lys Ser Ser Lys Leu Val Cys Ser Arg Lys Thr Arg Trp Cys Lys
20 25 30
Tyr Gln Ile
35
<210> 619
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 ImI
<400> 619
Gly Cys Cys Ser Asp Pro Arg Cys Ala Trp Arg Cys
1 5 10
<210> 620
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 EpI
<400> 620
Gly Cys Cys Ser Asp Pro Arg Cys Asn Met Asn Asn Pro Asp Tyr Cys
1 5 10 15
<210> 621
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 PnIA
<400> 621
Gly Cys Cys Ser Leu Pro Pro Cys Ala Ala Asn Asn Pro Asp Tyr Cys
1 5 10 15
<210> 622
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 PnIB
<400> 622
Gly Cys Cys Ser Leu Pro Pro Cys Ala Leu Ser Asn Pro Asp Tyr Cys
1 5 10 15
<210> 623
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 MII
<400> 623
Gly Cys Cys Ser Asn Pro Val Cys His Leu Glu His Ser Asn Leu Cys
1 5 10 15
<210> 624
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 AuIA
<400> 624
Gly Cys Cys Ser Tyr Pro Pro Cys Phe Ala Thr Asn Ser Asp Tyr Cys
1 5 10 15
<210> 625
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 AuIB
<400> 625
Gly Cys Cys Ser Tyr Pro Pro Cys Phe Ala Thr Asn Pro Asp Cys
1 5 10 15
<210> 626
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: alpha-食鱼螺毒素 AuIC
<400> 626

Gly Cys Cys Ser Tyr Pro Pro Cys Phe Ala Thr Asn Ser Gly Tyr Cys
1 5 10 15

<210> 627
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 食鱼螺毒素 kappa-PVIIA
<400> 627

Cys Arg Ile Pro Asn Gln Lys Cys Phe Gln His Leu Asp Asp Cys Cys
1 5 10 15
Ser Arg Lys Cys Asn Arg Phe Asn Lys Cys Val
20 25

<210> 628
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡律蝎毒素
<400> 628

Glx Phe Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val
1 5 10 15
Cys Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys
20 25 30
Cys Arg Cys Tyr Ser
35

<210> 629
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 神经毒素 B-IV
<400> 629

Ala Ser Ala Thr Trp Gly Ala Ala Tyr Pro Ala Cys Glu Asn Asn Cys
1 5 10 15
Arg Lys Lys Tyr Asp Leu Cys Ile Arg Cys Gln Gly Lys Trp Ala Gly
20 25 30
Lys Arg Gly Lys Cys Ala Ala His Cys Ile Ile Gln Lys Asn Asn Cys
35 40 45

Lys Gly Lys Cys Lys Lys Glu
50 55

<210> 630
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 响尾蛇胺
<400> 630

Tyr Lys Gln Cys His Lys Lys Gly Gly His Cys Phe Pro Lys Glu Lys
1 5 10 15
Ile Cys Leu Pro Pro Ser Ser Asp Phe Gly Lys Met Asp Cys Cys Arg
20 25 30
Trp Arg Trp Lys Cys Cys Lys Lys Gly Ser Gly
35 40

<210> 631
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: omega-GVIA (食鱼螺毒素)
<400> 631

Cys Lys Ser Pro Gly Ser Ser Cys Ser Pro Thr Ser Tyr Asn Cys Cys
1 5 10 15
Arg Ser Cys Asn Pro Tyr Thr Lys Arg Cys Tyr
20 25

<210> 632
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: kappa-hefutoxin 1
<400> 632

Gly His Ala Cys Tyr Arg Asn Cys Trp Arg Glu Gly Asn Asp Glu Glu
1 5 10 15
Thr Cys Lys Glu Arg Cys
20

<210> 633
<211> 66

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Css4
<400> 633

Lys Glu Gly Tyr Leu Val Asn Ser Tyr Thr Gly Cys Lys Phe Glu Cys
1 5 10 15
Phe Lys Leu Gly Asp Asn Asp Tyr Cys Leu Arg Glu Cys Arg Gln Gln
20 25 30
Tyr Gly Lys Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Tyr Ala Phe Gly Cys Trp Cys
35 40 45
Thr His Leu Tyr Glu Gln Ala Val Val Trp Pro Leu Pro Asn Lys Thr
50 55 60
Cys Asn
65

<210> 634
<211> 76
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Bj-xtrIT
<400> 634

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

<210> 635
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BcIV
<400> 635

Gly Leu Pro Cys Asp Cys His Gly His Thr Gly Thr Tyr Trp Leu Asn
1 5 10 15
Tyr Tyr Ser Lys Cys Pro Lys Gly Tyr Gly Tyr Thr Gly Arg Cys Arg
20 25 30
Tyr Leu Val Gly Ser Cys Cys Tyr Lys
35 40

<210> 636
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hm-1
<400> 636
Gly Cys Ile Pro Tyr Gly Lys Thr Cys Glu Phe Trp Ser Gly Pro Trp
1 5 10 15
Cys Cys Ala Gly Lys Cys Lys Leu Asn Val Trp Ser Met Thr Leu Ser
20 25 30
Cys Thr Arg Asn Phe
35

<210> 637
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hm-2
<400> 637
Gly Cys Ile Pro Ser Phe Gly Glu Cys Ala Trp Phe Ser Gly Glu Ser
1 5 10 15
Cys Cys Thr Gly Ile Cys Lys Trp Val Phe Phe Thr Ser Lys Phe Met
20 25 30
Cys Arg Arg Val Trp Gly Lys Asp
35 40

<210> 638
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: GsAF-I(beta-theraphotoxin-Gr1b)
<400> 638

Tyr Cys Gln Lys Trp Leu Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15
Glu Asp Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Arg Leu
20 25

<210> 639
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 原毒素 I (ProTx-I, beta-theraphotoxin-Tp1-alpha)
<400> 639
Glu Cys Arg Tyr Trp Leu Gly Gly Cys Ser Ala Gly Gln Thr Cys Cys
1 5 10 15
Lys His Leu Val Cys Ser Arg Arg His Gly Trp Cys Val Trp Asp Gly
20 25 30
Thr Phe Ser
35

<210> 640
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 原毒素 II (ProTx II)
<400> 640
Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15
Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 641
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Huwentoxin I
<400> 641
Ala Cys Lys Gly Val Phe Asp Ala Cys Thr Pro Gly Lys Asn Glu Cys
1 5 10 15
Cys Pro Asn Arg Val Cys Ser Asp Lys His Lys Trp Cys Lys Trp Lys
20 25 30

Leu

<210> 642

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: mu-食鱼螺毒素 PIIIA

<400> 642

Glu Arg Leu Cys Cys Gly Phe Pro Lys Ser Cys Arg Ser Arg Gln Cys
1 5 10 15

Lys Pro His Arg Cys Cys
20

<210> 643

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: Jingzhaotoxin-III(beta-TRTX-Cj1-alpha)

<400> 643

Asp Gly Glu Cys Gly Gly Phe Trp Trp Lys Cys Gly Arg Gly Lys Pro
1 5 10 15

Pro Cys Cys Lys Gly Tyr Ala Cys Ser Lys Thr Trp Gly Trp Cys Ala
20 25 30

Val Glu Ala Pro
35

<210> 644

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: GsAF-II (Kappa-theraphotoxin-Gr2c)

<400> 644

Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Glu Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15

Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Ile Glu Trp
20 25 30

<210> 645

<211> 35

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, K16,E30
<400> 645
Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Lys
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Glu Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35
<210> 646
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK (Stichodactyla毒素)
<400> 646
Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35
<210> 647
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: HsTx1
<400> 647
Ala Ser Cys Arg Thr Pro Lys Asp Cys Ala Asp Pro Cys Arg Lys Glu
1 5 10 15
Thr Gly Cys Pro Tyr Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys Cys Lys Cys Asn
20 25 30
Arg Cys
<210> 648
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: Guangxitoxin 1E, GxTx-1E
<400> 648
Glu Gly Glu Cys Gly Gly Phe Trp Trp Lys Cys Gly Ser Gly Lys Pro
1 5 10 15
Ala Cys Cys Pro Lys Tyr Val Cys Ser Pro Lys Trp Gly Leu Cys Asn
20 25 30
Phe Pro Met Pro
35
<210> 649
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡律蝎毒素, ChTX
<400> 649
Glu Phe Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val
1 5 10 15
Cys Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys
20 25 30
Cys Arg Cys Tyr Ser
35
<210> 650
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:伊比利亚蝎毒素, IbTx
<400> 650
Glu Phe Thr Asp Val Asp Cys Ser Val Ser Lys Glu Cys Trp Ser Val
1 5 10 15
Cys Lys Asp Leu Phe Gly Val Asp Arg Gly Lys Cys Met Gly Lys Lys
20 25 30
Cys Arg Cys Tyr Gln
35
<210> 651
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: Leiurotoxin 1, scyllatoxin
<400> 651
Ala Phe Cys Asn Leu Arg Met Cys Gln Leu Ser Cys Arg Ser Leu Gly
1 5 10 15
Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Asp Lys Cys Glu Cys Val Lys His
20 25 30
<210> 652
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Tamapin
<400> 652
Ala Phe Cys Asn Leu Arg Arg Cys Glu Leu Ser Cys Arg Ser Leu Gly
1 5 10 15
Leu Leu Gly Lys Cys Ile Gly Glu Glu Cys Lys Cys Val Pro Tyr
20 25 30
<210> 653
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡利蝎毒素-1, KTX
<400> 653
Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Arg Lys
20 25 30
Cys His Cys Thr Pro Lys
35
<210> 654
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Purotoxin1, PT-1
<400> 654
Gly Tyr Cys Ala Glu Lys Gly Ile Arg Cys Asp Asp Ile His Cys Cys

1 5 10 15
Thr Gly Leu Lys Cys Lys Cys Asn Ala Ser Gly Tyr Asn Cys Val Cys
20 25 30
Arg Lys Lys
35
<210> 655
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: GpTx-1
<400> 655
Asp Cys Leu Gly Phe Met Arg Lys Cys Ile Pro Asp Asn Asp Lys Cys
1 5 10 15
Cys Arg Pro Asn Leu Val Cys Ser Arg Thr His Lys Trp Cys Lys Tyr
20 25 30
Val Phe
<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
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ADWX-1的Block-1序列
<400> 666
Val Gly Ile Asn Val Lys Cys Lys His Ser Arg
1 5 10
<210> 667
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: HsTx1的Block-1序列
<400> 667
Ala Ser Cys Arg Thr Pro Lys
1 5
<210> 668
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1的Block-1序列
<400> 668
Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg
1 5 10
<210> 669
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: Pi2的Block-1序列
<400> 669
Thr Ile Ser Cys Thr Asn Pro Lys
1 5
<210> 670
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hongotoxin (HgTX)的Block-1序列
<400> 670
Thr Val Ile Asp Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys
1 5 10
<210> 671
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 玛格毒素的Block-1序列
<400> 671
Thr Ile Ile Asn Val Lys Cys Thr Ser Pro Lys
1 5 10
<210> 672
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 蝎毒素-2的Block-1序列
<400> 672
Gly Val Pro Ile Asn Val Ser Cys Thr Gly Ser Pro
1 5 10
<210> 673
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Pi3的Block-1序列
<400> 673

Thr Ile Ser Cys Thr Asn Glu Lys
1 5
<210> 674
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡利蝎毒素的Block-1序列
<400> 674
Gly Val Glu Ile Asn Val Lys Cys Ser Gly Ser Pro
1 5 10
<210> 675
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Anuroctoxin的Block-1序列
<400> 675
Glx Lys Glu Cys Thr Gly Pro Gln
1 5
<210> 676
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡律蝎毒素的Block-1序列
<400> 676
Glx Phe Thr Asn Val Ser Cys Thr Thr Ser Lys
1 5 10
<210> 677
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ADWX-1的Block-2序列
<400> 677
Leu Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly
1 5 10
<210> 678

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: HsTx1的Block-2序列
<400> 678
Ala Asp Pro Cys Arg Lys Glu Thr Gly Cys Pro Tyr Gly
1 5 10
<210> 679
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1的Block-2序列
<400> 679
Leu Glu Pro Cys Lys Lys Ala Gly Met Arg Phe Gly
1 5 10
<210> 680
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Pi2的Block-2序列
<400> 680
Tyr Pro His Cys Lys Lys Glu Thr Gly Tyr Pro Asn Ala
1 5 10
<210> 681
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hongotoxin (HgTX)的Block-2序列
<400> 681
Leu Pro Pro Cys Lys Ala Gln Phe Gly Ile Arg Ala Gly Ala
1 5 10
<210> 682
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 玛格毒素的Block-2序列
<400> 682
Leu Pro Pro Cys Lys Ala Gln Phe Gly Gln Ser Ala Gly Ala
1 5 10
<210> 683
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 蝎毒素-2的Block-2序列
<400> 683
Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly
1 5 10
<210> 684
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Pi3的Block-2序列
<400> 684
Tyr Pro His Cys Lys Lys Glu Thr Gly Tyr Pro Asn Ala
1 5 10
<210> 685
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡利蝎毒素的Block-2序列
<400> 685
Leu Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly
1 5 10
<210> 686
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Anuroctoxin的Block-2序列
<400> 686

Thr Asn Phe Cys Arg Lys Asn Lys Cys Thr His Gly
1 5 10
<210> 687
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡律蝎毒素的Block-2序列
<400> 687
Trp Ser Val Cys Gln Arg Leu His Asn Thr Ser Arg Gly
1 5 10
<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ADWX-1的Block-3序列
<400> 688
Asn Gly Lys Cys His Cys Thr Pro Lys
1 5
<210> 689
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: HsTx1的Block-3序列
<400> 689
Asn Arg Lys Cys Lys Cys Asn Arg Cys
1 5
<210> 690
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1的Block-3序列
<400> 690
Asn Gly Lys Cys His Cys Thr Pro Lys
1 5
<210> 691

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Pi2的Block-3序列
<400> 691
Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe Gly Arg
1 5
<210> 692
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Hongotoxin (HgTX)的Block-3序列
<400> 692
Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Pro His
1 5
<210> 693
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 玛格毒素的Block-3序列
<400> 693
Asn Gly Lys Cys Lys Cys Tyr Pro His
1 5
<210> 694
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 蝎毒素-2的Block-3序列
<400> 694
Asn Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys
1 5
<210> 695
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: Pi3的Block-3序列
<400> 695
Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe Gly Arg
1 5
<210> 696
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡利蝎毒素的Block-3序列
<400> 696
Asn Arg Lys Cys His Cys Thr Pro Lys
1 5
<210> 697
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Anuroctoxin的Block-3序列
<400> 697
Asn Arg Lys Cys Lys Cys Phe Asn Cys Lys
1 5 10
<210> 698
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 卡律蝎毒素的Block-3序列
<400> 698
Asn Lys Lys Cys Arg Cys Tyr Ser
1 5
<210> 699
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 699

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 700
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 700
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10
<210> 701
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 701
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
<210> 702
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 702
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly
20
<210> 703
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 703
Ser Gly Gly

1

<210> 704

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 704

Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 705

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 705

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 706

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 706

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10

<210> 707

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 707

Gly Ser Ala

1

<210> 708

<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 708
Gly Ser Ala Gly Ser Ala
1 5
<210> 709
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 709
Gly Ser Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala
1 5
<210> 710
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 710
Gly Ser Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala
1 5 10
<210> 711
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 711
Ser Gly Gly Gly Gly Cys Gly
1 5
<210> 712
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:接头序列
<400> 712
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Cys Gly
1 5 10
<210> 713
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 713
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Cys
1 5 10 15
Gly
<210> 714
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 714
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Cys Gly
20
<210> 715
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 715
Ser Gly Gly Cys Gly
1 5
<210> 716
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的:接头序列
<400> 716
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Cys Gly
1 5
<210> 717
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 717
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Cys Gly
1 5 10
<210> 718
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 718
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Cys Gly
1 5 10
<210> 719
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 719
Gly Ser Ala Cys Gly
1 5
<210> 720
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 720
Gly Ser Ala Gly Ser Ala Cys Gly Cys Gly

1 5 10

<210> 721

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 721

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala Cys Gly

1 5 10

<210> 722

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 722

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala Gly Ser Ala Cys Gly

1 5 10

<210> 723

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 723

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5

<210> 724

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的:接头序列

<400> 724

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly

<210> 725

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 725
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 726
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 726
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15
Ser
<210> 727
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MOKA毒素
<400> 727
Ile Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys Ile Lys Pro Cys Lys
1 5 10 15
Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg Cys
20 25 30
Tyr Ser
<210> 728
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1, P12, K16, D20
<400> 728
Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Pro Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15

Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
20 25 30
Cys His Cys Thr Pro Lys
35

<210> 729
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1 K16, D20
<400> 729
Gly Val Ile Ile Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Lys
1 5 10 15
Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys
20 25 30
Cys His Cys Thr Pro Lys
35

<210> 730
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: HmK
<400> 730
Arg Thr Cys Lys Asp Leu Ile Pro Val Ser Glu Cys Thr Asp Ile Arg
1 5 10 15
Cys Arg Thr Ser Met Lys Tyr Arg Leu Asn Leu Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Ser Cys
35

<210> 731
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, K16,Y26, K29
<400> 731
Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Lys
1 5 10 15

Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Tyr Phe Cys Lys Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35
<210> 732
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, K16
<400> 732
Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Lys
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35
<210> 733
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK-A, K16
<400> 733
Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Lys
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys Ala
35
<210> 734
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 734
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

<210> 735
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 735
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 736
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 736
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys

20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90

<210> 737
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 737
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 738
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR2-E50S_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 738
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

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

<210> 739
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR2-E50S_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 739
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 740
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 740
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90

<210> 741
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 741
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 742
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-牛_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 742
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90

<210> 743
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-牛_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 743
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 744
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR2-牛_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 744
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Leu Gly Ser Ile Asp
20 25 30
Thr Gly Gly Asn Thr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
35 40 45
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90

<210> 745
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR2-牛_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 745
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Leu Gly Ser Ile Asp
20 25 30
Thr Gly Gly Asn Thr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
35 40 45
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 746
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-牛_CDR2-E50S_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 746
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90

<210> 747
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-牛_CDR2-E50S_Q5RQ6E的V1 备选B序列
<400> 747
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 748
<211> 94
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E的V1 备选A序列
<400> 748
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90

<210> 749
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E的V1 备选N序列
<400> 749
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

<210> 750
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL of VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T
<400> 750
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 751
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL of VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A
<400> 751
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 752
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL of VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T
<400> 752
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 753
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL of VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A
<400> 753
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 754
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12轻链中的CDR3
<400> 754
Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser Ser Asn Ala Val
1 5 10

<210> 755
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12轻链中的CDR3后的J区
<400> 755

Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
1 5 10

<210> 756
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 人轻链Lambda恒定区
<400> 756

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

<210> 757
<211> 438
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS1:1-BsaI
<400> 757

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc gagacctact atggttcggg tctcggagga 360
agctcttata cctacaatta tgaatggcat gtggatgtct ggggacaggg cctgctggtg 420
acagtctcta gtgctagc 438

<210> 758

<211> 447
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS1:2-BsaI
<400> 758
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc gagacctact atggttcggg tctcggagga 360
agcggaggaa gctcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 420
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 447
<210> 759
<211> 447
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS2:1-BsaI
<400> 759
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg agacctacta tggttcgggt 360
ctcggaggaa gctcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 420
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 447
<210> 760
<211> 456
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS2:2-BsaI
<400> 760
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180

cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg agacctacta tggttcgggt 360
ctcggaggaa gcggaggaag ctcttatacc tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg 420
ggacagggcc tgctggtgac agtctctagt gctagc 456

<210> 761
<211> 465
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS2:3-BsaI
<400> 761
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg agacctacta tggttcgggt 360
ctcggaggaa gcggaggaag cggaggaagc tcttatacct acaattatga atggcatgtg 420
gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca gtctctagtg ctagc 465

<210> 762
<211> 474
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS2:4-BsaI
<400> 762
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg agacctacta tggttcgggt 360
ctcggaggaa gcggaggaag cggaggaagc ttataccta caattatgaa 420
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 474

<210> 763
<211> 465
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS3:2-BsaI
<400> 763
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcga gacctactat 360
ggttcgggtc tcggaggaag cggaggaagc tcttatacct acaattatga atggcatgtg 420
gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca gtctctagtg ctagc 465
<210> 764
<211> 474
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS3:3-BsaI
<400> 764
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcga gacctactat 360
ggttcgggtc tcggaggaag cggaggaagc ggaggaagct cttataccta caattatgaa 420
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 474
<210> 765
<211> 474
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS4:2-BsaI
<400> 765
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg aggaagcgag 360

acctactatg gttcgggtct cggaggaagc ggaggaagct cttataccta caattatgaa 420
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 474
<210> 766
<211> 459
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx1-BsaI
<400> 766
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gatgagacct actatggttc 360
agggtctctg gaggtggtgg atcttcttat acctacaatt atgaatggca tgtggatgtc 420
tggggacagg gcctgctggt gacagtctct agtgctagc 459
<210> 767
<211> 519
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx3-BsaI
<400> 767
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gatgagacct actatggttc agggtctctg gaggtggtgg atctggtgga 420
ggaggcagtg gaggtggtgg cagctcttat acctacaatt atgaatggca tgtggatgtc 480
tggggacagg gcctgctggt gacagtctct agtgctagc 519
<210> 768
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 含BsaI的核苷酸序列 I

<400> 768
gagacctact atggttcggg tctc 24
<210> 769
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 含BsaI的核苷酸序列 II
<400> 769
gagacctact atggttcagg gtctc 25
<210> 770
<211> 173
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS1:1-Moka
<400> 770

Gln	Val	Gln	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ser	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5				10					15		
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Asp	Lys
			20					25				30			
Ala	Val	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Trp	Leu
		35					40					45			
Gly	Ser	Ile	Asp	Thr	Gly	Gly	Asn	Thr	Gly	Tyr	Asn	Pro	Gly	Leu	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Thr	Lys	Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Ser	Leu
65					70					75					80
Ser	Val	Ser	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Thr
				85					90					95	
Ser	Val	His	Gln	Glu	Thr	Lys	Lys	Tyr	Gln	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Ile
			100					105					110		
Asn	Val	Lys	Cys	Ser	Leu	Pro	Gln	Gln	Cys	Ile	Lys	Pro	Cys	Lys	Asp
		115					120					125			
Ala	Gly	Met	Arg	Phe	Gly	Lys	Cys	Met	Asn	Lys	Lys	Cys	Arg	Cys	Tyr
	130					135					140				
Ser	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Glu	Trp	His	Val	Asp	Val
145					150					155					160
Trp	Gly	Gln	Gly	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser			
				165					170						

<210> 771
<211> 176
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS1:2-Moka
<400> 771

```
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
            20                  25                  30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Ile
            100                 105                 110
Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys Ile Lys Pro Cys Lys Asp
        115                 120                 125
Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys Arg Cys Tyr
    130                 135                 140
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His
145                 150                 155                 160
Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
                165                 170                 175
```

<210> 772
<211> 176
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS2:1-Moka
<400> 772

```
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
```

20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Ile Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys Ile Lys Pro
115 120 125
Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys
130 135 140
Arg Cys Tyr Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His
145 150 155 160
Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170 175

<210> 773
<211> 179
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS2:2-Moka
<400> 773
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110
Ser Gly Ile Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys Ile Lys Pro
115 120 125
Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Lys Lys Cys
130 135 140
Arg Cys Tyr Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr
145 150 155 160
Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser
165 170 175
Ser Ala Ser

<210> 774
<211> 185
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-GGS3:3-Moka
<400> 774
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Ile Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys
115 120 125
Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn
130 135 140
Lys Lys Cys Arg Cys Tyr Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180 185

<210> 775
<211> 194
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx3-ProTxII
<400> 775

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys
115 120 125
Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val
130 135 140
Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu
165 170 175
Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
180 185 190
Ala Ser

<210> 776
<211> 198
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx3-GPTX毒素

<400> 776

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Cys Leu Gly
115 120 125
Phe Met Arg Lys Cys Ile Pro Asp Asn Asp Lys Cys Cys Arg Pro Asn
130 135 140
Leu Val Cys Ser Arg Thr His Lys Trp Cys Lys Tyr Val Phe Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr
165 170 175
Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val
180 185 190
Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 777

<211> 202

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx3-OSK1 P12, K16, D20毒素

<400> 777

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

Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Val Ile Ile
115 120 125
Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Pro Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys Asp
130 135 140
Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys Thr
145 150 155 160
Pro Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln
180 185 190
Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195 200

<210> 778
<211> 202
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx3-OSK1 K16, D20毒素
<400> 778
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Val Ile Ile
115 120 125
Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys Asp
130 135 140
Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys Thr
145 150 155 160
Pro Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln
180 185 190
Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195 200

<210> 779
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: BLV1H12-CDR3-G4Sx3-ShK毒素
<400> 779
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125

Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 780
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G,
A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T的VL－CL序列
<400> 780
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

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

<210> 781
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G,
A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A的VL－CL序列
<400> 781
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 782
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 I29V, N32G, K46R,
L47T, D51G, N52D, N53T的VL－CL序列
<400> 782
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 783

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A的VL－CL序列

<400> 783

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45

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

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

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95

Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

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

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

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

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 784

<211> 207

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_Q5RQ6E的VH序列
<400> 784

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 785
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E的VH序列
<400> 785

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 786
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-E50S_Q5RQ6E的VH序列
<400> 786

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 787
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E的VH序列
<400> 787
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys

100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 788
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E的VH序列
<400> 788
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu

145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 789
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-牛_Q5RQ6E的VH序列
<400> 789

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Leu Gly Ser Ile Asp
20 25 30
Thr Gly Gly Asn Thr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile
35 40 45
Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser

195 200 205

<210> 790
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-E50S_Q5RQ6E的VH序列
<400> 790

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 791
<211> 207
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E的VH序列
<400> 791

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
195 200 205

<210> 792
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, D51G, N52D, N53T
<400> 792

Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 793
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8
<400> 793
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 794
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛
<400> 794
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 795
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2牛
<400> 795
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala

130 135 140

Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 796
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D, Y32K
<400> 796
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175

Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 797
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR2 E50S
<400> 797

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 798
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2牛
<400> 798

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 799
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2 E50S

<400> 799

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 800

<211> 209

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D,Y32K_CDR2 E50S

<400> 800

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys

20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 801
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 I29V, N32G
<400> 801
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 802
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 D51G, N52D, N53T
<400> 802

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

Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 803
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 D51G, N52D, N53T, K54S, P56A
<400> 803

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 804
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L
<400> 804

Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

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

<210> 805
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VL1-51
<400> 805

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80
Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215
<210> 806
<211> 105
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: MOKA毒素
<400> 806
ggcatcaacg tgaagtgcag cctgccccag cagtgcatca agccctgcaa ggacgccggc 60
atgagattcg gcaagtgcat gaacaagaag tgcagatgct acagc 105
<210> 807
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Lambda LC翻译
<400> 807
Gln Ala Val Leu Asn Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Gly
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Leu Ile Pro Gly Ser Ala Pro Arg Thr Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Asp Thr Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser
85 90 95
Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 808
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: Shk毒素
<400> 808
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys
20 25 30
Ala Ser Ala Glu Asp Ser Ser Ser Asn Ala Val Phe Gly Ser Gly Thr
35 40 45
Thr Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
50 55 60

<210> 809
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ProTxII毒素
<400> 809
Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
1 5 10 15
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
20 25 30
Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
35 40 45
Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
50 55 60

<210> 810
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: GPTX毒素
<400> 810

```
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
1               5                  10                  15
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
            20                  25                  30
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
        35
```

<210> 811
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: OSK1毒素 (P12, K16, D20)
<400> 811

```
Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Cys Gly
1               5                  10                  15
Thr Gly Ala Ala Ala Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly
            20                  25                  30
Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
        35                  40                  45
Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly
    50                  55                  60
Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Gly Gly Gly Ala Ala
65                  70                  75                  80
Gly Thr Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly
                85                  90                  95
Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala
            100                 105                 110
Ala Gly
```

<210> 812
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: OSK1毒素 (K16 和D20)
<400> 812

```
Gly Gly Cys Gly Thr Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Ala Ala Cys Gly
1               5                  10                  15
Thr Gly Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Ala Thr Cys Ala Gly
            20                  25                  30
Cys Ala Gly Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Gly Ala Ala Gly
        35                  40                  45
Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Gly Cys Cys Gly
    50                  55                  60
Gly Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Thr Thr Cys Gly Gly Thr Ala Ala
65                  70                  75                  80
Gly Thr Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly
                85                  90                  95
Thr Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala
            100                 105                 110
Ala Gly
```

<210> 813
<211> 1
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 813

```
Gly
1
```

<210> 814
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 814

```
Gly Gly
1
```

<210> 815
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 815
Gly Gly Gly
1
<210> 816
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 816
Gly Gly Gly Gly
1
<210> 817
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 817
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 818
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 818
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 819
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列

<400> 819
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 820
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 820
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 821
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 821
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
1 5 10
<210> 822
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 822
Gly Gly Ser Gly
1
<210> 823
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 823
Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 824
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 824
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5
<210> 825
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 825
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5
<210> 826
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 826
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10
<210> 827
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 827
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 828
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 828
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10
<210> 829
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 829
Gly Ser Gly
1
<210> 830
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的:接头序列
<400> 830
Gly Ser Gly Gly
1
<210> 831
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, Q21
<400> 831
Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Gln Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35
<210> 832
<211> 35

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, L21
<400> 832

Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Leu Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35

<210> 833
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, F21
<400> 833

Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Phe Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35

<210> 834
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, I21
<400> 834

Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Ile Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35

<210> 835
<211> 35

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: ShK, A21
<400> 835

Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln
1 5 10 15
Cys Lys His Ser Ala Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys
20 25 30
Gly Thr Cys
35

<210> 836
<211> 504
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-34的重链BLV1H12 HC GGS1:1 ProTxII
<400> 836

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc tattgccaga agtggatgtg gacctgcgat 360
agcgaacgga aatgttgcga aggcatggtg tgccgcctgt ggtgcaagaa gaaactctgg 420
ggaggaagct cttataccta caattatgaa tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg 480
ctggtgacag tctctagtgc tagc 504

<210> 837
<211> 513
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-35的重链BLV1H12 HC GGS1:2 ProTxII
<400> 837

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300

gaaactaaga aataccagag cggaggaagc tattgccaga agtggatgtg gacctgcgat 360
agcgaacgga aatgttgcga aggcatggtg tgccgcctgt ggtgcaagaa gaaactctgg 420
ggaggaagcg gaggaagctc ttatacctac aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga 480
cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct agc 513

<210> 838
<211> 513
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-36的重链BLV1H12 HC GGS2:1 ProTxII
<400> 838

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagct attgccagaa gtggatgtgg 360
acctgcgata gcgaacggaa atgttgcgaa ggcatggtgt gccgcctgtg gtgcaagaag 420
aaactctggg gaggaagctc ttatacctac aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga 480
cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct agc 513

<210> 839
<211> 519
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-40的重链BLV1H12 Hc牛V,HuC 1:1GGS G-Moka
<400> 839

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggcatcaacg tgaagtgcag cctgccccag 360
cagtgcatca agccctgcaa ggacgccggc atgagattcg gcaagtgcat gaacaagaag 420
tgcagatgct acagcggagg aagctcttat acctacaatt atgaatggca tgtggatgtc 480
tggggacagg gcctgctggt gacagtctct agtgctagc 519

<210> 840
<211> 528
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-41的重链BLV1H12 Hc牛V,HuC 1:2GGS G-Moka
<400> 840
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggcatcaacg tgaagtgcag cctgccccag 360
cagtgcatca agccctgcaa ggacgccggc atgagattcg gcaagtgcat gaacaagaag 420
tgcagatgct acagcggagg aagcggagga agctcttata cctacaatta tgaatggcat 480
gtggatgtct ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 528
<210> 841
<211> 528
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-42的重链BLV1H12 Hc牛V,HuC 2:1GGS G-Moka
<400> 841
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gcatcaacgt gaagtgcagc 360
ctgccccagc agtgcatcaa gccctgcaag gacgccggca tgagattcgg caagtgcatg 420
aacaagaagt gcagatgcta cagcggagga agctcttata cctacaatta tgaatggcat 480
gtggatgtct ggggacaggg cctgctggtg acagtctcta gtgctagc 528
<210> 842
<211> 555
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-43的重链BLV1H12 Hc牛V,HuC 3:3GGS G-Moka
<400> 842
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180

cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg catcaacgtg 360
aagtgcagcc tgccccagca gtgcatcaag ccctgcaagg acgccggcat gagattcggc 420
aagtgcatga acaagaagtg cagatgctac agcggaggaa gcggaggaag cggaggaagc 480
tcttatacct acaattatga atggcatgtg gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca 540
gtctctagtg ctagc 555

<210> 843
<211> 516
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-37的重链BLV1H12 HC GGS1:1 GG-ProTxII-GG
<400> 843

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggcggctatt gccagaagtg gatgtggacc 360
tgcgatagcg aacggaaatg ttgcgaaggc atggtgtgcc gcctgtggtg caagaagaaa 420
ctctggggcg gcggaggaag ctcttatacc tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg 480
ggacagggcc tgctggtgac agtctctagt gctagc 516

<210> 844
<211> 525
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-38的重链BLV1H12 HC GGS1:2 GG-ProTxII-GG
<400> 844

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggcggctatt gccagaagtg gatgtggacc 360
tgcgatagcg aacggaaatg ttgcgaaggc atggtgtgcc gcctgtggtg caagaagaaa 420
ctctggggcg gcggaggaag cggaggaagc tcttatacct acaattatga atggcatgtg 480
gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca gtctctagtg ctagc 525

<210> 845
<211> 525
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-39的重链BLV1H12 HC GGS2:1 GG-ProTxII-GG
<400> 845
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gcggctattg ccagaagtgg 360
atgtggacct gcgatagcga acggaaatgt tgcgaaggca tggtgtgccg cctgtggtgc 420
aagaagaaac tctggggcgg cggaggaagc tcttatacct acaattatga atggcatgtg 480
gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca gtctctagtg ctagc 525
<210> 846
<211> 522
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-44的重链BLV1H12 HC GGS2:2 ProTxII
<400> 846
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagct attgccagaa gtggatgtgg 360
acctgcgata gcgaacggaa atgttgcgaa ggcatggtgt gccgcctgtg gtgcaagaag 420
aaactctggg gaggaagcgg aggaagctct tatacctaca attatgaatg gcatgtggat 480
gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc tctagtgcta gc 522
<210> 847
<211> 540
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-45的重链BLV1H12 HC GGS2:4 ProTxII
<400> 847

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagct attgccagaa gtggatgtgg 360
acctgcgata gcgaacggaa atgttgcgaa ggcatggtgt gccgcctgtg gtgcaagaag 420
aaactctggg gaggaagcgg aggaagcgga ggaagcggag gaagctctta tacctacaat 480
tatgaatggc atgtggatgt ctggggacag ggcctgctgg tgacagtctc tagtgctagc 540

<210> 848
<211> 540
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-46的重链BLV1H12 HC GGS4:2 ProTxII
<400> 848

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg aggaagctat 360
tgccagaagt ggatgtggac ctgcgatagc gaacggaaat gttgcgaagg catggtgtgc 420
cgcctgtggt gcaagaagaa actctgggga ggaagcggag gaagctctta tacctacaat 480
tatgaatggc atgtggatgt ctggggacag ggcctgctgg tgacagtctc tagtgctagc 540

<210> 849
<211> 534
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-47的重链BLV1H12 HC GGS2:2 GG-ProTxII-GG
<400> 849

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gcggctattg ccagaagtgg 360
atgtggacct gcgatagcga acggaaatgt tgcgaaggca tggtgtgccg cctgtggtgc 420

aagaagaaac tctggggcgg cggaggaagc ggaggaagct cttataccta caattatgaa 480
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 534
<210> 850
<211> 543
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-48的重链BLV1H12 HC GGS 2:3 GG-ProTxII-GG
<400> 850
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gcggctattg ccagaagtgg 360
atgtggacct gcgatagcga acggaaatgt tgcgaaggca tggtgtgccg cctgtggtgc 420
aagaagaaac tctggggcgg cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagctc ttatacctac 480
aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct 540
agc 543
<210> 851
<211> 552
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-49的重链BLV1H12 HC GGS 2:4 GG-ProTxII-GG
<400> 851
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gcggctattg ccagaagtgg 360
atgtggacct gcgatagcga acggaaatgt tgcgaaggca tggtgtgccg cctgtggtgc 420
aagaagaaac tctggggcgg cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg aggaagctct 480
tatacctaca attatgaatg gcatgtggat gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc 540
tctagtgcta gc 552
<210> 852
<211> 543
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-50的重链BLV1H12 HC GGS 3:2 GG-ProTxII-GG
<400> 852
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg cggctattgc 360
cagaagtgga tgtggacctg cgatagcgaa cggaaatgtt gcgaaggcat ggtgtgccgc 420
ctgtggtgca agaagaaact ctggggcggc ggaggaagcg gaggaagctc ttatacctac 480
aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct 540
agc 543
<210> 853
<211> 552
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-51的重链BLV1H12 HC GGS 3:3 GG-ProTxII-GG
<400> 853
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg cggctattgc 360
cagaagtgga tgtggacctg cgatagcgaa cggaaatgtt gcgaaggcat ggtgtgccgc 420
ctgtggtgca agaagaaact ctggggcggc ggaggaagcg gaggaagcgg aggaagctct 480
tatacctaca attatgaatg gcatgtggat gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc 540
tctagtgcta gc 552
<210> 854
<211> 552
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-52的重链BLV1H12 HC GGS 4:2 GG-ProTxII-GG
<400> 854
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60

acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg aggaagcggc 360
ggctattgcc agaagtggat gtggacctgc gatagcgaac ggaaatgttg cgaaggcatg 420
gtgtgccgcc tgtggtgcaa gaagaaactc tggggcggcg gaggaagcgg aggaagctct 480
tatacctaca attatgaatg gcatgtggat gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc 540
tctagtgcta gc 552

<210> 855
<211> 582
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-56的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S ProTxII
<400> 855

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gatactgcca gaagtggatg tggacctgcg acagcgagag gaagtgctgc 420
gagggcatgg tgtgcaggct gtggtgcaag aagaagctgt ggggaggtgg tggatctggt 480
ggaggaggca gtggaggtgg tggcagctct tatacctaca attatgaatg gcatgtggat 540
gtctggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc tcctcagcta gc 582

<210> 856
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-59的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S ShK
<400> 856

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360

ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc agctagc 597

<210> 857
<211> 606
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-60的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (K16, D20)
<400> 857

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaggcgtgat catcaacgtg aagtgcaaga tcagcaggca gtgcctgaag 420
ccctgcaagg acgccggcat gaggttcggt aagtgcatga acggcaagtg ccactgcacc 480
cccaagggag gtggtggatc tggtggagga ggcagtggag gtggtggcag ctcttatacc 540
tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 600
gctagc 606

<210> 858
<211> 606
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-61的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D20)
<400> 858

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaggcgtgat catcaacgtg aaatgcaaga tcagccccca gtgcctgaag 420
ccctgcaagg acgccggcat gaggttcggg aagtgcatga acggcaagtg ccactgcacc 480
cccaagggag gtggtggatc tggtggagga ggcagtggag gtggtggcag ctcttatacc 540
tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 600

gctagc 606

<210> 859

<211> 594

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒131-62的重链BLV1H12牛V 人C 3xG4S GPTX

<400> 859

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gagactgcct gggcttcatg aggaagtgca tccccgacaa cgacaagtgc 420
tgcaggccca acctggtgtg cagcaggacc cacaagtggt gcaagtacgt gttcggaggt 480
ggtggatctg gtggaggagg cagtggaggt ggtggcagct cttataccta caattatgaa 540
tggcatgtgg atgtctgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcctcagc tagc 594

<210> 860

<211> 486

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒131-64的重链BLV1H12 GTLV 6xG4S

<400> 860

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaggtggatc tggtggagga ggcagtggag gtggtggcag ctcttatacc 420
tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 480
gctagc 486

<210> 861

<211> 459

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒131-65的重链BLV1H12 GTLV 1xG4S BsaIs (wStop)
<400> 861
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gatgagacct actatggttc 360
agggtctctg gaggtggtgg atcttcttat acctacaatt atgaatggca tgtggatgtc 420
tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc tcagctagc 459
<210> 862
<211> 582
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-66的重链BLV1H12 GLLV 3xG4S ProTxII
<400> 862
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gatactgcca gaagtggatg tggacctgcg acagcgagag gaagtgctgc 420
gagggcatgg tgtgcaggct gtggtgcaag aagaagctgt ggggaggtgg tggatctggt 480
ggaggaggca gtggaggtgg tggcagctct tatacctaca attatgaatg gcatgtggat 540
gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc tctagtgcta gc 582
<210> 863
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-67的重链BLV1H12 Hc牛V,HuC GLLV 3xG4S ShKtoxin
<400> 863
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300

gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 864
<211> 606
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-68的重链BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (K16,D20)
<400> 864

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaggcgtgat catcaacgtg aagtgcaaga tcagcaggca gtgcctgaag 420
ccctgcaagg acgccggcat gaggttcggt aagtgcatga acggcaagtg ccactgcacc 480
cccaagggag gtggtggatc tggtggagga ggcagtggag gtggtggcag ctcttatacc 540
tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg ggacagggcc tgctggtgac agtctctagt 600
gctagc 606

<210> 865
<211> 606
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-69的重链BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D20)
<400> 865

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaggcgtgat catcaacgtg aaatgcaaga tcagccccca gtgcctgaag 420
ccctgcaagg acgccggcat gaggttcggg aagtgcatga acggcaagtg ccactgcacc 480
cccaagggag gtggtggatc tggtggagga ggcagtggag gtggtggcag ctcttatacc 540

tacaattatg aatggcatgt ggatgtctgg ggacagggcc tgctggtgac agtctctagt 600
gctagc 606
<210> 866
<211> 594
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-70的重链BLV1H12 GLLV 3xG4S GpTx-1
<400> 866
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gagactgcct gggcttcatg aggaagtgca tccccgacaa cgacaagtgc 420
tgcaggccca acctggtgtg cagcaggacc cacaagtggt gcaagtacgt gttcggaggt 480
ggtggatctg gtggaggagg cagtggaggt ggtggcagct cttataccta caattatgaa 540
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 594
<210> 867
<211> 627
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-07的重链VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛_CDR2-人
<400> 867
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 627
<210> 868
<211> 627

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-09的重链VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛_CDR2-牛
<400> 868
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 627
<210> 869
<211> 627
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-09的重链VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛_CDR2-牛
<400> 869
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 627
<210> 870
<211> 627
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的: 质粒132-05的重链VH4-34 CD3 IL8_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S
<400> 870
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 627
<210> 871
<211> 627
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-09的重链VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛_CDR2-牛
<400> 871
caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 627
<210> 872
<211> 513
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-74的重链BLV1H12 HC牛V, 人CH1-2-3(107)
<400> 872
caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60

acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag ctgtcctgac ggctatcggg agagatctga ttgcagtaat 360
aggccagctt gtggcacatc cgactgctgt cgcgtgtctg tcttcgggaa ctgcctgact 420
accctgcctg tgtcctactc ttatacctac aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga 480
cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct agc 513

<210> 873
<211> 627
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-76的重链BLV1H12 HC牛V, CDR3 IL-8, 人CH1-2-3 (105)
<400> 873

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cccaaggagt gctaaagaac ttagatgtca gtgcataaag 360
acatactcca aacctttcca ccccaagttc atcaaggagc tgagagtgat tgagagtgga 420
ccacactgcg ccaacacaga gattattgta aagctttctg atgggagaga gctctgcctg 480
gaccccaagg aaaactgggt gcagagggtc gtggagaagt tcttgaagag ggctgagaac 540
tcaggcagcg gttcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 600
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 627

<210> 874
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-71的重链BLV1H12牛V 1xGGGGS接头- IL-8 -人CH123
<400> 874

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240

agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gaccaaggag tgctaaagaa 360
cttagatgtc agtgcataaa gacatactcc aaacctttcc accccaagtt catcaaggag 420
ctgagagtga ttgagagtgg accacactgc gccaacacag agattattgt aaagctttct 480
gatgggagag agctctgcct ggaccccaag gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag 540
ttcttgaaga gggctgagaa ctcaggaggt ggtggatctt cttataccta caattatgaa 600
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 654

<210> 875
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-72的重链BLV1H12牛V 3xGGGGS接头- IL-8 -人CH123
<400> 875

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180
cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc agtgcataaa gacatactcc 420
aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga ttgagagtgg accacactgc 480
gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag agctctgcct ggaccccaag 540
gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga gggctgagaa ctcaggaggt 600
ggtggatctg gtggaggagg cagtggaggt ggtggcagct cttataccta caattatgaa 660
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 714

<210> 876
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-37的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, IL-8
<400> 876

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc agtgcataaa gacatactcc 420
aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga ttgagagtgg accacactgc 480
gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag agctctgcct ggaccccaag 540
gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga gggctgagaa ctcaggaggt 600
ggtggatctg gtggaggagg cagtggaggt ggtggcagct cttataccta caattatgaa 660
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 714

<210> 877
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-35的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, ShK
<400> 877

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 878
<211> 555
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-36的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3:3GGS, MOKA
<400> 878

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300

gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg catcaacgtg 360
aagtgcagcc tgccccagca gtgcatcaag ccctgcaagg acgccggcat gagattcggc 420
aagtgcatga acaagaagtg cagatgctac agcggaggaa gcggaggaag cggaggaagc 480
tcttatacct acaattatga atggcatgtg gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca 540
gtctctagtg ctagc 555

<210> 879
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-38的重链VH4-34 Q5RQ6E, CDR1牛, 3xG4S, ShK
<400> 879
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 880
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-40的重链VH4-34 Q5RQ6E, CDR1牛,3xG4S, IL-8
<400> 880
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaccaaggag tgctaaagaa cttagatgtc agtgcataaa gacatactcc 420
aaacctttcc accccaagtt catcaaggag ctgagagtga ttgagagtgg accacactgc 480
gccaacacag agattattgt aaagctttct gatgggagag agctctgcct ggaccccaag 540
gaaaactggg tgcagagggt cgtggagaag ttcttgaaga gggctgagaa ctcaggaggt 600

ggtggatctg gtggaggagg cagtggaggt ggtggcagct cttataccta caattatgaa 660
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 714
<210> 881
<211> 555
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-39的重链VH4-34 Q5RQ6E, CDR1牛,3:3GGS, MOKA
<400> 881
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagcgg catcaacgtg 360
aagtgcagcc tgccccagca gtgcatcaag ccctgcaagg acgccggcat gagattcggc 420
aagtgcatga acaagaagtg cagatgctac agcggaggaa gcggaggaag cggaggaagc 480
tcttatacct acaattatga atggcatgtg gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca 540
gtctctagtg ctagc 555
<210> 882
<211> 582
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-31的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, ProTxII
<400> 882
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gatactgcca gaagtggatg tggacctgcg acagcgagag gaagtgctgc 420
gagggcatgg tgtgcaggct gtggtgcaag aagaagctgt ggggaggtgg tggatctggt 480
ggaggaggca gtggaggtgg tggcagctct tatacctaca attatgaatg gcatgtggat 540
gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc tctagtgcta gc 582
<210> 883
<211> 594

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-34的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, GPTX1
<400> 883
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gagactgcct gggcttcatg aggaagtgca tccccgacaa cgacaagtgc 420
tgcaggccca acctggtgtg cagcaggacc cacaagtggt gcaagtacgt gttcggaggt 480
ggtggatctg gtggaggagg cagtggaggt ggtggcagct cttataccta caattatgaa 540
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 594
<210> 884
<211> 423
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-49的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-3xGGS
<400> 884
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaagc ggaggaagcg gaggaagctc ttatacctac 360
aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct 420
agc 423
<210> 885
<211> 537
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-453的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S ShK

<400> 885
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gaaggagctg catcgacacc 360
atccccaaga gccgatgcac cgccttccag tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc 420
ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga ggtggtggat cttcttatac ctacaattat 480
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 537
<210> 886
<211> 537
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-52的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S ShK-16K
<400> 886
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gaaggagctg catcgacacc 360
atccccaaga gccgatgcac cgccttcaag tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc 420
ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga ggtggtggat cttcttatac ctacaattat 480
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 537
<210> 887
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-56的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-3xG4S ShK-16K
<400> 887
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttcaag 420
tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 888
<211> 501
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-61的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 Shk-No接头
<400> 888
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag caggagctgc atcgacacca tccccaagag ccgatgcacc 360
gccttccagt gcaagcacag catgaagtac aggctgagct tctgcaggaa gacctgcggc 420
acctgctctt atacctacaa ttatgaatgg catgtggatg tctggggaca gggcctgctg 480
gtgacagtct ctagtgctag c 501

<210> 889
<211> 507
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-62的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 G-ShK-G
<400> 889
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggcaggagc tgcatcgaca ccatccccaa gagccgatgc 360
accgccttcc agtgcaagca cagcatgaag tacaggctga gcttctgcag gaagacctgc 420
ggcacctgcg gatcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 480

ctgctggtga cagtctctag tgctagc 507

<210> 890

<211> 513

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒132-63的重链VH4-34 MutE GG-ShK-GG

<400> 890

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggcgggagg agctgcatcg acaccatccc caagagccga 360
tgcaccgcct tccagtgcaa gcacagcatg aagtacaggc tgagcttctg caggaagacc 420
tgcggcacct gcggaggctc ttatacctac aattatgaat ggcatgtgga tgtctgggga 480
cagggcctgc tggtgacagt ctctagtgct agc 513

<210> 891

<211> 525

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒132-75的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GSGG-Shk-GGGG

<400> 891

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggttctgga ggaaggagct gcatcgacac catccccaag 360
agccgatgca ccgccttcca gtgcaagcac agcatgaagt acaggctgag cttctgcagg 420
aagacctgcg gcacctgcgg aggtggtgga tcttatacct acaattatga atggcatgtg 480
gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca gtctctagtg ctagc 525

<210> 892

<211> 525

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒132-76的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GGGG-Shk-GGGG

<400> 892

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggtaggagct gcatcgacac catccccaag 360
agccgatgca ccgccttcca gtgcaagcac agcatgaagt acaggctgag cttctgcagg 420
aagacctgcg gcacctgcgg aggtggtgga tcttatacct acaattatga atggcatgtg 480
gatgtctggg gacagggcct gctggtgaca gtctctagtg ctagc 525

<210> 893

<211> 519

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒132-77的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GGG-Shk-GGG

<400> 893

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggaggt aggagctgca tcgacaccat ccccaagagc 360
cgatgcaccg ccttccagtg caagcacagc atgaagtaca ggctgagctt ctgcaggaag 420
acctgcggca cctgcggtgg tggatcttat acctacaatt atgaatggca tgtggatgtc 480
tggggacagg gcctgctggt gacagtctct agtgctagc 519

<210> 894

<211> 597

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒132-76的重链VH4-34 Q5RQ6E S62G MutE -CD1_G31DY32K_CD2_E50S_CD3_3XG4S_Shk

<400> 894

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120

ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgggcctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcatgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 895
<211> 567
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-12的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_2xG4S ShK
<400> 895
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggaggcggt ggaagtggtg gcggaggtag cggaggaagg 360
agctgcatcg acaccatccc caagagccga tgcaccgcct tccagtgcaa gcacagcatg 420
aagtacaggc tgagcttctg caggaagacc tgcggcacct gcggtggagg aggcagtgga 480
ggtggtggca gctcttatac ctacaattat gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc 540
ctgctggtga cagtctctag tgctagc 567

<210> 896
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-13的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21Q)
<400> 896
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300

gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gccagaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 897
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-14的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21L)
<400> 897
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcctgaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597

<210> 898
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21F) 质粒134-15
<400> 898
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcttcaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480

ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597
<210> 899
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-16的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21I)
<400> 899
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcatcaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597
<210> 900
<211> 597
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-17的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21A)
<400> 900
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gaaggagctg catcgacacc atccccaaga gccgatgcac cgccttccag 420
tgcaagcaca gcgccaagta caggctgagc ttctgcagga agacctgcgg cacctgcgga 480
ggtggtggat ctggtggagg aggcagtgga ggtggtggca gctcttatac ctacaattat 540
gaatggcatg tggatgtctg gggacagggc ctgctggtga cagtctctag tgctagc 597
<210> 901

<211> 522
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-54的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S ProTxII
<400> 901
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gatactgcca gaagtggatg 360
tggacctgcg acagcgagag gaagtgctgc gagggcatgg tgtgcaggct gtggtgcaag 420
aagaagctgt ggggaggtgg tggatcttct tatacctaca attatgaatg gcatgtggat 480
gtctggggac agggcctgct ggtgacagtc tctagtgcta gc 522
<210> 902
<211> 534
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-55的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S GPTX1
<400> 902
caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gagactgcct gggcttcatg 360
aggaagtgca tccccgacaa cgacaagtgc tgcaggccca acctggtgtg cagcaggacc 420
cacaagtggt gcaagtacgt gttcggaggt ggtggatctt cttataccta caattatgaa 480
tggcatgtgg atgtctgggg acagggcctg ctggtgacag tctctagtgc tagc 534
<210> 903
<211> 168
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-34的重链BLV1H12 HC GGS1:1 ProTxII

<400> 903

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Tyr Cys
100 105 110
Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly
115 120 125
Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Ser Ser
130 135 140
Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu
145 150 155 160
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165

<210> 904

<211> 171

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒131-35的重链BLV1H12 HC GGS1:2 ProTxII

<400> 904

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu

65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Tyr Cys
100 105 110
Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly
115 120 125
Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly
145 150 155 160
Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 905
<211> 171
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-36的重链BLV1H12 HC GGS2:1 ProTxII
<400> 905
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys
115 120 125
Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly
130 135 140
Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly

145 150 155 160
Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 906
<211> 172
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-37的重链BLV1H12 HC GGS1:1 GG-ProTxII-GG
<400> 906
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys
115 120 125
Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp
145 150 155 160
Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 907
<211> 175
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-38的重链BLV1H12 HC GGS1:2 GG-ProTxII-GG
<400> 907

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys
115 120 125
Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val
145 150 155 160
Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170 175

<210> 908
<211> 175
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-39的重链BLV1H12 HC GGS2:1 GG-ProTxII-GG
<400> 908

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

Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg
115 120 125
Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu
130 135 140
Trp Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val
145 150 155 160
Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170 175

<210> 909
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-44的重链BLV1H12 HC GGS2:2 ProTxII
<400> 909

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys
115 120 125
Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp
145 150 155 160

Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 910
<211> 180
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-45的重链BLV1H12 HC GGS2:4 ProTxII
<400> 910

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys
115 120 125
Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn
145 150 155 160
Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val
165 170 175
Ser Ser Ala Ser
180

<210> 911
<211> 180
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-46的重链BLV1H12 HC GGS4:2 ProTxII

<400> 911

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys
115 120 125
Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys
130 135 140
Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn
145 150 155 160
Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val
165 170 175
Ser Ser Ala Ser
180

<210> 912

<211> 178

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: 质粒131-47的重链BLV1H12 HC GGS2:2 GG-ProTxII-GG

<400> 912

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg
115 120 125
Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu
130 135 140
Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu
145 150 155 160
Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
165 170 175
Ala Ser

<210> 913
<211> 181
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-48的重链BLV1H12 HC GGS 2:3 GG-ProTxII-GG
<400> 913
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg
115 120 125

Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu
130 135 140
Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr
145 150 155 160
Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr
165 170 175
Val Ser Ser Ala Ser
180

<210> 914
<211> 184
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-49的重链BLV1H12 HC GGS 2:4 GG-ProTxII-GG
<400> 914
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg
115 120 125
Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu
130 135 140
Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu
165 170 175
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180

<210> 915
<211> 181
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-50的重链BLV1H12 HC GGS 3:2 GG-ProTxII-GG
<400> 915

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp
115 120 125
Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys
130 135 140
Lys Lys Leu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr
145 150 155 160
Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr
165 170 175
Val Ser Ser Ala Ser
180

<210> 916
<211> 184
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-51的重链BLV1H12 HC GGS 3:3 GG-ProTxII-GG
<400> 916

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp
115 120 125
Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys
130 135 140
Lys Lys Leu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu
165 170 175
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180

<210> 917
<211> 184
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-52的重链BLV1H12 HC GGS 4:2 GG-ProTxII-GG
<400> 917
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu

65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp
115 120 125
Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu
130 135 140
Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu
165 170 175
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180

<210> 918
<211> 194
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-56的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S ProTxII
<400> 918
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys
115 120 125
Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val

130 135 140

Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu
165 170 175
Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
180 185 190
Ala Ser

<210> 919
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-59的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S ShK
<400> 919
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
180 185 190

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 920
<211> 202
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-60的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (K16,D20)
<400> 920

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Val Ile Ile
115 120 125
Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Arg Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys Asp
130 135 140
Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys Thr
145 150 155 160
Pro Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln
180 185 190
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195 200

<210> 921
<211> 202
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的: 质粒131-61的重链BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D20)
<400> 921

```
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
            20                  25                  30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Val Ile Ile
        115                 120                 125
Asn Val Lys Cys Lys Ile Ser Pro Gln Cys Leu Lys Pro Cys Lys Asp
    130                 135                 140
Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn Gly Lys Cys His Cys Thr
145                 150                 155                 160
Pro Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln
            180                 185                 190
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        195                 200
```

<210> 922
<211> 198
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-62的重链BLV1H12牛V 人C 3xG4S GPTX
<400> 922

```
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
```

20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Cys Leu Gly
115 120 125
Phe Met Arg Lys Cys Ile Pro Asp Asn Asp Lys Cys Cys Arg Pro Asn
130 135 140
Leu Val Cys Ser Arg Thr His Lys Trp Cys Lys Tyr Val Phe Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr
165 170 175
Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
180 185 190
Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 923
<211> 162
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-64的重链BLV1H12 GTLV 6xG4S
<400> 923
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu

65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu
130 135 140
Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
145 150 155 160
Ala Ser

<210> 924
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-65的重链BLV1H12 GTLV 1xG4S BsaIs (wStop)
<400> 924
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Asp Leu Leu Trp Phe Arg Val Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
115 120 125
Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
130 135 140
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
145 150

<210> 925
<211> 171
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-74的重链BLV1H12 HC牛V, 人CH1-2-3(107)
<400> 925

Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Gly Tyr
100 105 110
Arg Glu Arg Ser Asp Cys Ser Asn Arg Pro Ala Cys Gly Thr Ser Asp
115 120 125
Cys Cys Arg Val Ser Val Phe Gly Asn Cys Leu Thr Thr Leu Pro Val
130 135 140
Ser Tyr Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly
145 150 155 160
Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 926
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-76的重链BLV1H12 HC牛V, CDR3 IL-8, 人CH1-2-3 (105)
<400> 926

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Pro Arg Ser Ala Lys
100 105 110
Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro
115 120 125
Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala
130 135 140
Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu
145 150 155 160
Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys
165 170 175
Arg Ala Glu Asn Ser Gly Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp
180 185 190
His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
195 200 205
Ser

<210> 927
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-71的重链BLV1H12牛V 1xGGGGS接头- IL-8
-人CH123
<400> 927
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80
Ser Val Ser Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr
115 120 125
Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile
130 135 140
Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser
145 150 155 160
Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg
165 170 175
Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser Gly Gly Gly Gly
180 185 190
Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln
195 200 205
Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
210 215

<210> 928
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒131-72的重链BLV1H12牛V 3xGGGGS接头- IL-8 -人CH123
<400> 928
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Ser Ile Asp Thr Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu

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

<210> 929
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-37的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, IL-8
<400> 929
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

<210> 930
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-35的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, ShK
<400> 930
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 931
<211> 185
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-36的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3:3GGS, MOKA
<400> 931
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Ile Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys
115 120 125

Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn
130 135 140
Lys Lys Cys Arg Cys Tyr Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180 185

<210> 932
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-38的重链VH4-34 Q5RQ6E, CDR1牛, 3xG4S, ShK
<400> 932
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 933
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-40的重链VH4-34 Q5RQ6E, CDR1牛,3xG4S, IL-8
<400> 933

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Pro Arg Ser Ala
115 120 125
Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His
130 135 140
Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys
145 150 155 160
Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys
165 170 175
Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu
180 185 190
Lys Arg Ala Glu Asn Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
195 200 205
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp
210 215 220
Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
225 230 235

<210> 934
<211> 185
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-39的重链VH4-34 Q5RQ6E, CDR1牛,3:3GGS, MOKA
<400> 934

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Lys
20 25 30
Ala Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Gly Ile Asn Val Lys Cys Ser Leu Pro Gln Gln Cys
115 120 125
Ile Lys Pro Cys Lys Asp Ala Gly Met Arg Phe Gly Lys Cys Met Asn
130 135 140
Lys Lys Cys Arg Cys Tyr Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160
Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180 185

<210> 935
<211> 194
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-31的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, ProTxII
<400> 935

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Cys Gln Lys
115 120 125
Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Met Val
130 135 140
Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu
165 170 175
Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
180 185 190
Ala Ser

<210> 936
<211> 198
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-34的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, GPTX1
<400> 936

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Asp Cys Leu Gly
115 120 125
Phe Met Arg Lys Cys Ile Pro Asp Asn Asp Lys Cys Cys Arg Pro Asn
130 135 140
Leu Val Cys Ser Arg Thr His Lys Trp Cys Lys Tyr Val Phe Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr
165 170 175
Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val
180 185 190
Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 937
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-49的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-3xGGS
<400> 937
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

<210> 938
<211> 179
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-453的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S ShK
<400> 938
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala
115 120 125
Phe Gln Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys
130 135 140
Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr
145 150 155 160
Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser
165 170 175
Ser Ala Ser

<210> 939

<211> 179
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-52的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S ShK-16K
<400> 939

Gln	Val	Gln	Leu	Arg	Glu	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5				10						15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Lys
			20					25					30		
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Ser	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
				85					90					95	
Ser	Val	His	Gln	Glu	Thr	Lys	Lys	Tyr	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			100					105					110		
Gly	Gly	Arg	Ser	Cys	Ile	Asp	Thr	Ile	Pro	Lys	Ser	Arg	Cys	Thr	Ala
		115					120					125			
Phe	Lys	Cys	Lys	His	Ser	Met	Lys	Tyr	Arg	Leu	Ser	Phe	Cys	Arg	Lys
	130					135					140				
Thr	Cys	Gly	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Asn	Tyr
145					150					155					160
Glu	Trp	His	Val	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ser
				165					170					175	
Ser	Ala	Ser													

<210> 940
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-56的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-3xG4S ShK-16K
<400> 940

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

1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Lys Cys Lys His Ser
130 135 140
Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 941
<211> 167
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-61的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 Shk-No接头
<400> 941
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Arg Ser Cys Ile Asp
100 105 110
Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser Met
115 120 125
Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Ser Tyr
130 135 140
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165

<210> 942
<211> 169
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-62的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 G-ShK-G
<400> 942
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Arg Ser Cys Ile
100 105 110
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser

115 120 125

Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
130 135 140

Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly
145 150 155 160

Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165

<210> 943
<211> 171
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-63的重链VH4-34 MutE GG-ShK-GG
<400> 943

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

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

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

Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Arg Ser Cys
100 105 110

Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His
115 120 125

Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys
130 135 140

Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly
145 150 155 160

Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 944
<211> 175
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-75的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GSGG-Shk-GGGG
<400> 944

Gln	Val	Gln	Leu	Arg	Glu	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5				10						15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Asp	Lys
			20					25					30		
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Ser	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
	50					55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75					80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr
				85					90					95	
Ser	Val	His	Gln	Glu	Thr	Lys	Lys	Tyr	Gln	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Arg
			100					105					110		
Ser	Cys	Ile	Asp	Thr	Ile	Pro	Lys	Ser	Arg	Cys	Thr	Ala	Phe	Gln	Cys
		115					120					125			
Lys	His	Ser	Met	Lys	Tyr	Arg	Leu	Ser	Phe	Cys	Arg	Lys	Thr	Cys	Gly
	130					135					140				
Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Glu	Trp	His	Val
145					150					155					160
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Leu	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	
				165					170					175	

<210> 945
<211> 175
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-76的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GGGG-Shk-GGGG
<400> 945

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

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Arg
100 105 110
Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys
115 120 125
Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly
130 135 140
Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val
145 150 155 160
Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170 175

<210> 946
<211> 173
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-77的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GGG-Shk-GGG
<400> 946

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

100 105 110
Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys
115 120 125
His Ser Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr
130 135 140
Cys Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
145 150 155 160
Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 947
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-76的重链VH4-34 Q5RQ6E S62G MutE
-CD1_G31DY32K_CD2_E50S_CD3_3XG4S_Shk
<400> 947
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Gly Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Met Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175

Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 948
<211> 189
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-12的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_2xG4S ShK
<400> 948
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile Asp Thr Ile Pro Lys
115 120 125
Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser Met Lys Tyr Arg Leu
130 135 140
Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val
165 170 175
Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
180 185

<210> 949
<211> 199
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-13的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21Q)
<400> 949

```
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
            20                  25                  30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
                85                  90                  95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
        115                 120                 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
    130                 135                 140
Gln Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
                165                 170                 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
            180                 185                 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
        195
```

<210> 950
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-14的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21L)
<400> 950

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Leu Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 951
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-15的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21F)
<400> 951
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Phe Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 952
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-16的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21I)
<400> 952
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile
115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Ile Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 953
<211> 199
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒134-17的重链VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1_
G31DY32K_CD2_E50S_CDR3_3xG4S ShK (M21A)
<400> 953
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Arg Ser Cys Ile

115 120 125
Asp Thr Ile Pro Lys Ser Arg Cys Thr Ala Phe Gln Cys Lys His Ser
130 135 140
Ala Lys Tyr Arg Leu Ser Phe Cys Arg Lys Thr Cys Gly Thr Cys Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu
180 185 190
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
195

<210> 954
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-54的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S ProTxII
<400> 954
Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
115 120 125
Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu Trp His Val Asp
145 150 155 160

Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
165 170

<210> 955
<211> 178
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: 质粒132-55的重链VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3牛Stalks-1xG4S GPTX1
<400> 955

Gln Val Gln Leu Arg Glu Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Lys
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95
Ser Val His Gln Glu Thr Lys Lys Tyr Gln Ser Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110
Gly Gly Asp Cys Leu Gly Phe Met Arg Lys Cys Ile Pro Asp Asn Asp
115 120 125
Lys Cys Cys Arg Pro Asn Leu Val Cys Ser Arg Thr His Lys Trp Cys
130 135 140
Lys Tyr Val Phe Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Thr Tyr Asn Tyr Glu
145 150 155 160
Trp His Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Leu Leu Val Thr Val Ser Ser
165 170 175
Ala Ser

<210> 956
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的: VH区 Lambda LC

<400> 956

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

<210> 957

<211> 420

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: VH4-34 MutE

<400> 957

caggtgcagc taagagagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac gctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gacaagtact ggagctggat tcgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattgggagc atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cgagacctac tatggttcgg gtctctctta tacctacaat 360
tatgaatggc atgtggatgt ctggggacag ggcctgctgg tgacagtctc tagtgctagc 420

<210> 958

<211> 519

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: BLV1H12-人J-CDR3-G4Sx3-BsaI

<400> 958

caggtccagc tgagagagag cggcccttca ctggtcaagc catcccagac actgagcctg 60
acatgcacag caagcgggtt ttcactgagc gacaaggcag tgggatgggt ccgacaggca 120
ccaggaaaag ccctggaatg gctgggcagc atcgataccg gcgggaacac agggtacaat 180

cccggactga agagcagact gtccattacc aaggacaact ctaaaagtca ggtgtcactg 240
agcgtgagct ccgtcaccac agaggatagt gcaacttact attgcacctc tgtgcaccag 300
gaaactaaga aataccagag cggtggagga ggttctggag gcggtggaag tggtggcgga 360
ggtagcggag gatgagacct actatggttc agggtctctg gaggtggtgg atctggtgga 420
ggaggcagtg gaggtggtgg cagctcttat acctacaatt atgaatggca tgtggatgtc 480
tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc tcagctagc 519

<210> 959

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的: BLV1H12轻链中的具有CDR3的VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R,
L47T, D51G, N52D, N53T,和J区BLV1H12轻链中CDR3后的J区

<400> 959

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

图1

图2A

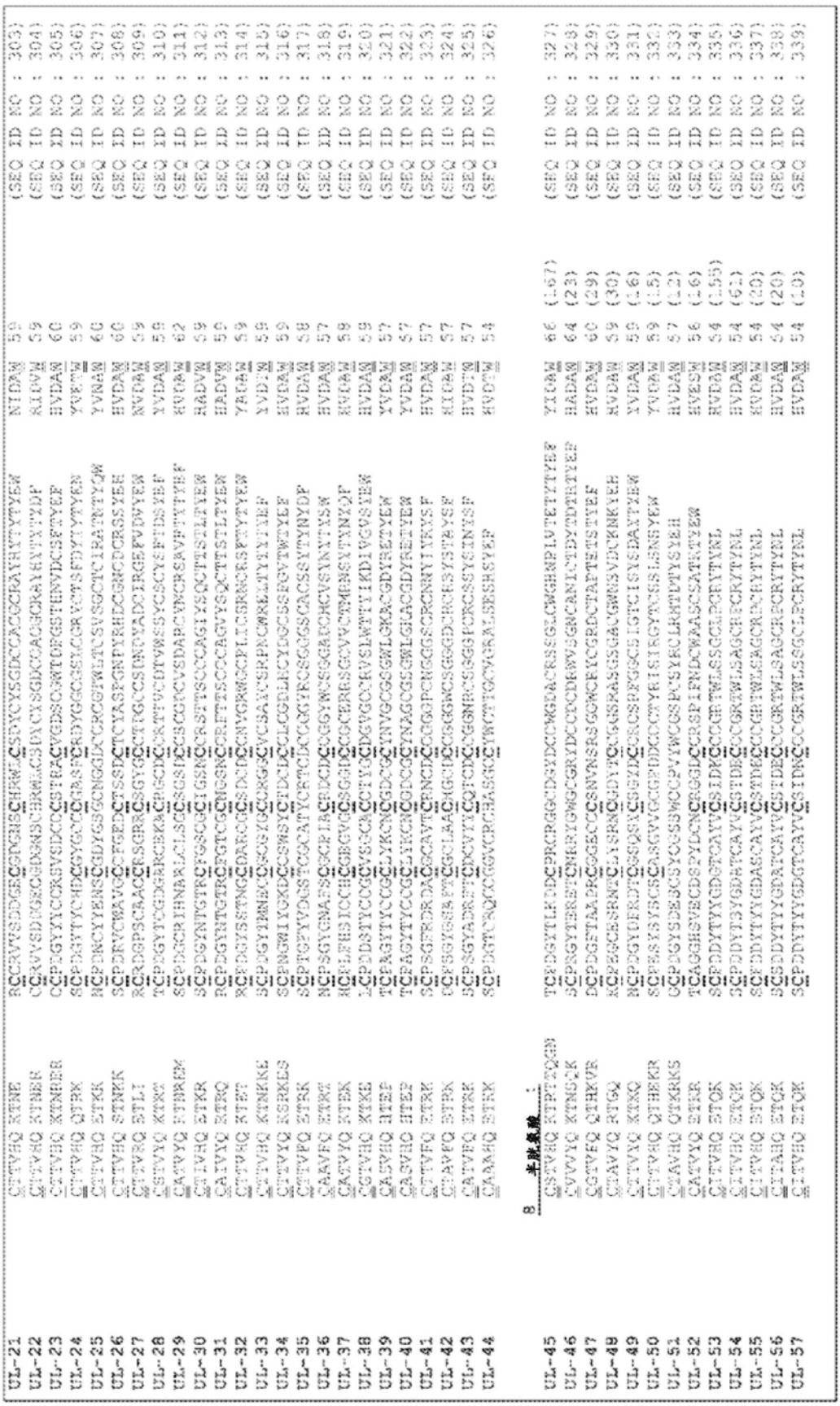


图2B

其它代表性序列：
UL-58
UL-59
UL-60
UL-61
UL-62
UL-63
UL-64
UL-65
UL-66
UL-67
UL-68
UL-69
UL-70
UL-71
UL-72
UL-73
UL-74
UL-75
UL-76
UL-77
(SEQ ID NO : 340)
(SEQ ID NO : 341)
(SEQ ID NO : 342)
(SEQ ID NO : 343)
(SEQ ID NO : 344)
(SEQ ID NO : 345)
(SEQ ID NO : 346)
(SEQ ID NO : 347)
(SEQ ID NO : 348)
(SEQ ID NO : 349)
(SEQ ID NO : 350)
(SEQ ID NO : 351)
(SEQ ID NO : 352)
(SEQ ID NO : 353)
(SEQ ID NO : 354)
(SEQ ID NO : 355)
(SEQ ID NO : 356)
(SEQ ID NO : 357)
(SEQ ID NO : 358)
(SEQ ID NO : 359)

图2C


BLV1H12
SVHQETKKYQSCPDGYRERSDCSNRPACGTSDCCRVSVFGNCLTTLPVSYSYTYNYEWHVD
(SEQ ID NO : 22)
BLV5B8
TVHQETRKTCSDGYIAVDSCGRGQSDGCVNDCNSCYYGWRNCRRQPAIHSYEFHVD
(SEQ ID NO : 23)
BLV5D3
SVTQRTHVSRSCPDGCSDGDGCVDGCCCSAYRCYTPGVRDLSCTSYSITYTYEWNVD
(SEQ ID NO : 24)
BLV8C11
TVHQKTTRKTCCSDAYRYDSGCGSGCDCCGADCYVFGACTFGLDSSYSYIYIYQWYVD
(SEQ ID NO : 25)
BF4E9
TVHQIFCPDGYSYGYGCGYGYGCSGYDCYGYGGYGYGGYGGYSSYSYSYSYEYYGD
(SEQ ID NO : 26)
BF1H1
TVHPSPDGYSYGYGCGYGYGCSGYDCYGYGGYGYGGYGGYSSYSYSYS
(SEQ ID NO : 27)
F18
TVHQIRCPDGYGYGYGCGYGSYGYSGYDCYGYGGYGGYGGYGGYSSYS
(SEQ ID NO : 28)

图3

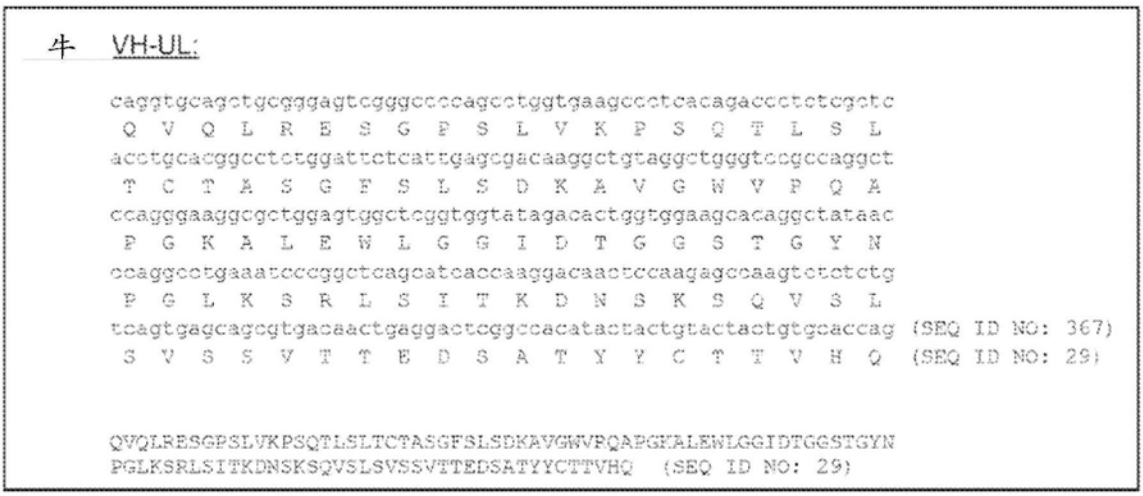

牛 VH-UL:
caggtgcagctgcgggagtcgggccccagcctggtgaagccctcacagaccctctcgctc
Q V Q L R E S G P S L V K P S Q T L S L
acctgcacggcctctggattctcattgagcgacaaggctgtaggctgggtccgccaggct
T C T A S G F S L S D K A V G W V P Q A
ccagggaaggcgctggagtggctcggtggtatagacactggtggaagcacaggctataac
P G K A L E W L G G I D T G G S T G Y N
ccaggcctgaaatcccggctcagcatcaccaaggacaactccaagagccaagtctctctg
P G L K S R L S I T K D N S K S Q V S L
tcagtgagcagcgtgacaactgaggactcggccacatactactgtactactgtgcaccag (SEQ ID NO: 367)
S V S S V T T E D S A T Y Y C T T V H Q (SEQ ID NO: 29)
QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVPQAPGKALEWLGGIDTGGSTGYN
PGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTTVHQ (SEQ ID NO: 29)

图4

4-39:
Cagctgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagcagtagtagttactactgggggctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattgggga
gtatctattatagtgggagcacctactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatccgtagacacgtccaag
aaccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcagacacggctgtgtattactgtgcgagacacacagtgag
ggg
(SEQ ID NO: 368)

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSK
NQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR
(SEQ ID NO: 31)

4-59*03:
Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcactgtctctgg
tggctccatcagtagttactactggagctggatccggcagccccagggaagggactggagtggattgggtatatct
attacagtgggagcaccaactacaaccctccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccaa
ttctccctgaagctgagctctgtgaccgctgcggacacggccgtgtattactgtgcg
(SEQ ID NO: 369)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCA
(SEQ ID NO: 32)

4-34*09:
Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcacagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgg
tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggactggagtggattggggaaatca
atcatagtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagttaccatatcagtagacacgtctaagaaccag
ttctccctgaagctgagctctgtgactgccgcggacacggccgtgtattactgtgcgaga
(SEQ ID NO: 370)

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAR
(SEQ ID NO: 33)

4-34*02:
Caggtgcagctacaacagtggggcgcaggactgttgaagccttcggagaccctgtccctcacctgcgctgtctatgg
tgggtccttcagtggttactactggagctggatccgccagccccagggaaggggctggagtggattggggaaatca
atcatagtggaagcaccaactacaacccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaaccag
ttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtgtattactgtgcgagagg
(SEQ ID NO: 371)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQ
FSLKLSSVTAADTAVYYCAR
(SEQ ID NO: 34)

图5A

```
4-39            QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTY 60
4-59*03         QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISS--YYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYYSGSTN 58
4-34*02         QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSG--YYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTN 58
4-34*09         QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCAVYGGSFSG--YYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTN 58
VH-UL           QVQLPESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSD--KAVGWVRQAPGKALEWLGGIDTGGSTG 58
                *:**:: *..*:***:******:. * *:*.     .*:**.***.***:* *  .***

4-39            YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR----- 99 (SEQ ID NO: 31)
4-59*03         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCA------ 96 (SEQ ID NO: 32)
4-34*02         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR----- 97 (SEQ ID NO: 33)
4-34*09         YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR----- 97 (SEQ ID NO: 34)
VH-UL           YNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTTVHQTQ 102 (SEQ ID NO: 29)
                ***.****::*: *.**.*.**.:*****:
```

图5B

BLV1H12 VL:

Caggctgtgctgaatcagccatcatccgtgtccgggtccctgggccagagggtctccatcacctgctctggaagcag
cagcaatgttggaaatggatatgtgagctggtaccaactgatcccaggatcggcccccagaaccctcatctatggtg
acaccagtcgagcctcgggggtcccccgaccgattctccggctccaggtctgggaacacagccaccctgaccatcagc
tcgctccaggctgaggacgaggcagattatttctgtgcatctgctgaggatagtagcagtaatgctgttttcggcag
cgggaccacactgaccgtcctg
(SEQ ID NO: 372)

QAVLNQPSSVSGSLGQRVSITCSGSSSNVGNGYVSWYQLIPGSAPRTLIYGDTSRASGVPDRFSGSRSGNTATLTIS
SLQAEDEADYFCASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL
(SEQ ID NO: 35)

图6

V11-47:

Cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcag
ctccaacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggsacggcccccaaaactcctcatctatagga
ataatcagcggccctcagggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagt
gggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtcc
(SEQ ID NO: 373)

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS
GLRSEDEADYYCAAWDDSLSG
(SEQ ID NO: 36)

V11-40*1:
Cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcag
ctccaacatcggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagcccccaaactcctcatctatg
gtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatc
actgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggttc
(SEQ ID NO: 374)

QSVLTQPPSVSGAPGQPVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAI
TGLQAEDEADYYCQSYDSSLSG
(SEQ ID NO: 37)

V11-51 *01:
Cagtctgtgttgacgcagccgcccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcag
ctccaacattgggaataattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacagccccaaactcctcatttatgaca
ataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcacc
ggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagtgctgg
SEQ ID NO: 375)

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGIT
GLQTGDEADYYCGTWDSSLSA
SEQ ID NO: 38)

V12-18*02:
Cagtctgccctgactcagcctcccgtgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgt
tggtagttataaccgtgtctcctggtaccagcagcccccaggcacagcccccaaactcatgatttatgaggtcagtaatcggccct
caggggtccctgatcgcttctctgggtccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggct
gattattactgcagctcatatacaagcagcagcacttttc
(SEQ ID NO: 376)

QSALTQPPSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGSYNRVSWYQQPPGTAPKLMIYEVSNRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTI
SGLQAEDEADYYCSSYTSSSTF
(SEQ ID NO: 39)

图7A

```
Vl1-47          QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNY-VYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGV 59
Vl1-51          QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNY-VSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGI 59
Vl1-40*1        QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGV 60
Vl2-18*02       QSALTQPPSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGSYNRVSWYQQPPGTAPKLMIYEVSNRPSGV 60
Vl1x (cow)      QAVLTQPSSVSGSLGQRVSITCSGSSSNVGNGY-VSWYQLIPGSAPRTLIYGDTSPASGV 59
                *:.****.*.*.: ** *:*:*:*:**::*    * ***  **:**: :**  ..*.**:

Vl1-47          PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSG 98  (SEQ ID NO: 36)
Vl1-51          PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSA 98  (SEQ ID NO: 37)
Vl1-40*1        PDRFSGSKSGISASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSG 99  (SEQ ID NO: 38)
Vl2-18*02       PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTF 99  (SEQ ID NO: 39)
Vl1x            PDRFSGSRSGNTATLTISSLQAEDEADYFCASAEDSSSN 98  (SEQ ID NO: 35)
                *******:**.:*:* *:.*:: *****:* :  .* :
```

图7B

名称	V1 备选 A	V1 备选 B
VH4-34_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 734)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 735)
VH4-34_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 736)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWS WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 737)
VH4-34_CDR2-E50S_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 738)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 739)
VH4-34_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWS WIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 740)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWS WIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 741)
VH4-34_CDR1-牛_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVG WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 742)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVG WIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 743)
VH4-34_CDR2-牛_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGLGSIDTGG NTGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 744)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGLGSIDTGG NTGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 745)
VH4-34_CDR1-牛_CDR2-E50S_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVG WIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 746)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVG WIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 747)
VH4-34_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVG WIRQPPGKGLEWLGSIDTGGNTGYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 748)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVG WIRQPPGKGLEWLGSIDTGGNTGYNPSLKSRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC (SEQ ID NO: 749)

图8

名称	VL 氨基酸序列
VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPRTLIYGDTKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC (SEQ ID NO: 750)
VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPRTLIYGDTSRASGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC (SEQ ID NO: 751)
VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNVGNGYVSWYQQLPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC (SEQ ID NO: 752)
VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNVGNGYVSWYQQLPGTAPRTLIYGDTSRASGI PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC (SEQ ID NO: 753)
VL1-51 S2A、T5N、P8S、A12G、A13S、P14L、K46R、L47T、D51G、N52D、N53T，在 BLV1H12 轻链中具有 CDR3，在 BLV1H12 轻链的 CDR3 后有 J 区	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPRTLIYGDTKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL(SEQ ID NO: 959)

图9

名称	VH 核酸序列	VH 氨基酸序列
VH4-34+CDR3-IL8_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAA GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTA TTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTAA AGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCAT CAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACACTGCGCCAACACAGAGATTATTG TAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCAG AGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATAC CTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCT CTAGT (SEQ ID NO: 490)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 784)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGACAAGTACTGGAGCTGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAA GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTA TTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTAA AGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCAT CAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACACTGCGCCAACACAGAGATTATTG TAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCAG AGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATAC CTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCT CTAGT (SEQ ID NO: 491)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSDKYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 785)

图10

名称	VH 核酸序列	VH 氨基酸序列
VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-E50S_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCAATCATAGTGGAA GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTA TTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTAA AGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCAT CAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACACTGCGCCAACACAGAGATTATTG TAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCAG AGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATAC CTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCT CTAGT (SEQ ID NO: 492)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGSINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 786)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-G31DY32K_CDR2-E50S_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGACAAGTACTGGAGCTGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCAATCATAGTGGAA GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTA TTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTAA AGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCAT CAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACACTGCGCCAACACAGAGATTATTG TAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCAG AGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATAC CTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCT CTAGT (SEQ ID NO: 493)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSDKYWSWIRQPPGK GLEWIGSINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 787)

图10(续)

名称	VH 核酸序列	VH 氨基酸序列
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGGCTGT CCCTCACCTGCACAGCAAGCGGGTTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCAATCATAGTGGAA GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCGCGGACACGGCTGTGTA TTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTAA AGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCAT CAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACTGCGCCAACACAGAGATTATTG TAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCAG AGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATAC CTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCT CTAGT (SEQ ID NO: 494)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC TASGFSLSDKAVGWIRQPPGK GLEWIGEINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 788)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR2-牛_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGCTGGGCAGCATCGATACCGGCGGGAACAC AGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTGGAGCTGGATTCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGG CTGGAGTGGTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCGCGGACACGGCTGTGT ATTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTA AAGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCA TCAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACTGCGCCAACACAGAGATTATT GTAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCA GAGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATA CCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTC TCTAGT (SEQ ID NO: 495)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGLGSIDTGGNTGSFSGYY WSWIRQPPGKGLEWYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 789)

图10(续)

名称	VH 核酸序列	VH 氨基酸序列
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛_E50S_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCACAGCAAGCGGGTTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGCATCAATCATAGTGGAA GCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTA TTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTAA AGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCAT CAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACACTGCGCCAACACAGAGATTATTG TAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCAG AGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATAC CTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCT CTAGT (SEQ ID NO: 496)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC TASGFSLSDKAVGWIRQPPGK GLEWIGSINHSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 790)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1-牛_CDR2-牛_Q5RQ6E	CAGGTGCAGCTAAGAGAGTGGGGCGCAGGACTGTTGAAGCCTTCGGAGACGCTGT CCCTCACCTGCACAGCAAGCGGGTTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGGATT CGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGCTGGGCAGCATCGATACCGGCGGG AACACAGGGTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGT ATTACTGTACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCCCAAGGAGTGCTA AAGAACTTAGATGTCAGTGCATAAAGACATACTCCAAACCTTTCCACCCCAAGTTCA TCAAGGAGCTGAGAGTGATTGAGAGTGGACCACACACTGCGCCAACACAGAGATTATT GTAAAGCTTTCTGATGGGAGAGAGCTCTGCCTGGACCCCAAGGAAAACTGGGTGCA GAGGGTCGTGGAGAAGTTCTTGAAGAGGGCTGAGAACTCAGGCAGCGGTTCTTATA CCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTC TCTAGT (SEQ ID NO: 497)	QVQLREWGAGLLKPSETLSLTC TASGFSLSDKAVGWIRQPPGK GLEWLGSIDTGGNTGYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCTSVHQETKKYQSPRS AKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKE LRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRA ENSGSGSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSS (SEQ ID NO: 791)

图10(续)

名称	VL-CL 核酸序列	VL-CL 氨基酸序列
VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	CAGGCCGTCCTGAACCAGCCAAGCAGCGTCTCCGGGTCTCTGGGGCAGAAGGTGA CTATCAGCTGCTCTGGCTCATCAAGCAACATCGGGAATAATTACGTCAGCTGGTACC AGCAGCTGCCTGGAACAGCTCCTAGAACCCTCATTTATGGCGACACAAAGCGCCCA TCCGGAATCCCTGACCGATTCAGCGGAAGCAAATCAGGGACCTCTGCAACTCTGGG AATCACTGGGCTTCAGACAGGAGATGAGGCAGATTACTATTGCGCCTCTGCAGAGG ACAGCTCCAGCAATGCCGTGTTCGGGTCTGGTACCACTCTTACAGTCCTAGGTCAG CCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGC CAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAG TGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAAACAACCACACC CTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC CGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA (SEQ ID NO: 486)	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGT APRTLIYGDTKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYY CASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 780)
VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A	CAGGCCGTCCTGAACCAGCCAAGCAGCGTCTCCGGGTCTCTGGGGCAGAAGGTGA CTATCAGCTGCTCTGGCTCATCAAGCAACATCGGGAATAATTACGTCAGCTGGTACC AGCAGCTGCCTGGAACAGCTCCTAGAACCCTCATTTATGGCGACACATCCAGAGCT TCCGGAATCCCTGACCGATTCAGCGGAAGCAAATCAGGGACCTCTGCAACTCTGGG AATCACTGGGCTTCAGACAGGAGATGAGGCAGATTACTATTGCGCCTCTGCAGAGG ACAGCTCCAGCAATGCCGTGTTCGGGTCTGGTACCACTCTTACAGTCCTAGGTCAG CCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGC CAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAG TGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAAACAACCACACC CTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCAC CGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA (SEQ ID NO: 487)	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISC SGSSSNIGNNYVSWYQQLPGT APRTLIYGDTSRASGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYY CASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 781)

图11

名称	VL-CL 核酸序列	VL-CL 氨基酸序列
VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	CAGTCCGTGCTGACCCAACCCCCGTCAGTGTCTGCTGCCCCCGGGCAGAAGGTGA CTATCAGCTGCTCTGGCTCATCCTCCAATGTCGGCAACGGCTACGTCAGCTGGTAC CAGCAGCTGCCTGGAACAGCTCCTAGAACCCTCATTTATGGCGACACAAAGCGCCC ATCCGGAATCCCTGACCGATTCAGCGGAAGCAAATCAGGGACCTCTGCAACTCTGG GAATCACTGGGCTTCAGACAGGAGATGAGGCAGATTACTATTGCGCCTCTGCAGAG GACAGCTCCAGCAATGCCGTGTTCGGGTCTGGTACCACTCTTACAGTCCTAGGTCA GCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAG CCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA GTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAAACAACCACAC CCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCT GAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCA CCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA (SEQ ID NO: 488)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNVGNGYVSWYQQLPGT APRTLIYGDTKRPSGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYY CASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 782)
VL1-51 I29V, N32G, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T, K54S, P56A	CAGTCCGTGCTGACCCAACCCCCGTCAGTGTCTGCTGCCCCCGGGCAGAAGGTGA CTATCAGCTGCTCTGGCTCATCCTCCAATGTCGGCAACGGCTACGTCAGCTGGTAC CAGCAGCTGCCTGGAACAGCTCCTAGAACCCTCATTTATGGCGACACATCCAGAGC TTCCGGAATCCCTGACCGATTCAGCGGAAGCAAATCAGGGACCTCTGCAACTCTGG GAATCACTGGGCTTCAGACAGGAGATGAGGCAGATTACTATTGCGCCTCTGCAGAG GACAGCTCCAGCAATGCCGTGTTCGGGTCTGGTACCACTCTTACAGTCCTAGGTCA GCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAG CCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACA GTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAAACAACCACAC CCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCT GAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCA CCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA (SEQ ID NO: 489)	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISC SGSSSNVGNGYVSWYQQLPGT APRTLIYGDTSRASGIPDRFSGS KSGTSATLGITGLQTGDEADYY CASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 783)

图11(续)

名称	氨基酸序列
重链 CDR3 上行茎	TSVHQETKKYQS (SEQ ID NO: 498)
重链 CDR3 下行茎	SYTYNYEWHVDV(SEQ ID NO: 499)
CDR3 以外的 BLV1H12 重链 J 区	WGQGLLVTVSS(SEQ ID NO: 500)
BLV1H12 轻链中的 CDR3	ASAEDSSSNAV(SEQ ID NO: 754)
BLV1H12 轻链中的 CDR3 之后的 J 区	FGSGTTLTVL(SEQ ID NO: 755)
人轻链λ恒定区	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 756)
人轻链λ可变区	QAVLNQPSSVSGSLGQRVSITCSGSSSNVGNGYVSWYQLIPGSAPRTLIYGDTSRASGV PDRFSGSRSGNTATLTISSLQAEDEADYFCASAEDSSSNAVFGSGTTLTVL(SEQ ID NO: 956)

图12

名称	核酸序列
BLV1H12-CDR3-GGS1:1-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGAAGCTCTTATACCTACAATTA TGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGC TAGC (SEQ ID NO: 757)
BLV1H12-CDR3-GGS1:2-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGAAGCTCTTATA CCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAG TCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 758)
BLV1H12-CDR3-GGS2:1-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGAAGCTCTTATA CCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAG TCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 759)

图13

名称	核酸序列
BLV1H12-CDR3-GGS2:2-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGAAGCGGAGGA AGCTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTCTGGGGACAGGGCCTGC TGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 760)
BLV1H12-CDR3-GGS2:3-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGAAGCGGAGGA AGCGGAGGAAGCGGGAGGAAGCTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTCTGGGGAC AGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 761)
BLV1H12-CDR3-GGS2:4-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGAAGCGGAGGA AGCGGAGGAAGCGGGAGGAAGCTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTGGATG TCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 762)

图13(续)

名称	核酸序列
BLV1H12-CDR3-GGS3:2-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGA AGCGGAGGAAGCTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGAC AGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 763)
BLV1H12-CDR3-GGS3:3-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGA AGCGGAGGAAGCGGAGGAAGCTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTGGATG TCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 764)
BLV1H12-CDR3-GGS4:2-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGAG GAAGCGGAGGAAGCGGAGGAAGCGAGACCTACTATGGTTCGGGTCTCGGAGGA CTCGGAGGAAGCGGAGGAAGCTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTGGATG TCTGGGGACAGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 765)

图13(续)

名称	核酸序列
BLV1H12-CDR3-G4Sx1-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGTG GAGGAGGTTCTGGAGGATGAGACCTACTATGGTTCAGGGTCTCTGGAGGTGGTG GATCTTCTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGACAGGGCCT GCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 766)
BLV1H12-CDR3-G4Sx3-BsaI	CAGGTCCAGCTGAGAGAGCGGCCCTTCACTGGTCAAGCCATCCCAGACACTG AGCCTGACATGCACAGCAAGCGGGTTTTCACTGAGCGACAAGGCAGTGGGATGG GTCCGACAGGCACCAGGAAAAGCCCTGGAATGGCTGGGCAGCATCGATACCGG CGGGAACACAGGGTACAATCCCGGACTGAAGAGCAGACTGTCCATTACCAAGGA CAACTCTAAAAGTCAGGTGTCACTGAGCGGTGAGCTCCGTCACCACAGAGGATAGT GCAACTTACTATTGCACCCTCTGTGCACCAGGAAACTAAGAAATACCAGAGCGGTG GAGGAGGTTCTGGAGGCGGTGGAAGTGGTGGCGGAGGTAGCGGAGGATGAGAC CTACTATGGTTCAGGGTCTCTGGAGGTGGTGGATCTGGTGGAGGAGGCAGTGGA GGTGGTGGCAGCTCTTTATACCTACAATTATGAATGGCATGTGGATGTCTGGGGAC AGGGCCTGCTGGTGACAGTCTCTAGTGCTAGC (SEQ ID NO: 767)
含 BsaI 的核苷酸序列 I	GAGACCTACTATGGTTCGGGTCTC (SEQ ID NO: 768)
含 BsaI 的核苷酸序列 II	GAGACCTACTATGGTTCAGGGTCTC (SEQ ID NO: 769)

图13(续)

名称	氨基酸序列
BLV1H12-CDR3-GGS1:1-Moka	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGSGSGINV KCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYSGGSSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTV SSAS (SEQ ID NO: 770)
BLV1H12-CDR3-GGS1:2-Moka	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGSGSGINV KCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYSGGSSYTYNYEWHVDVWGQGL LVTVSSAS (SEQ ID NO: 771)
BLV1H12-CDR3-GGS2:1-Moka	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGSGGS GINVKCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYSGGSSYTYNYEWHVDVWGQGL LVTVSSAS (SEQ ID NO: 772)
BLV1H12-CDR3-GGS2:2-Moka	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGSGGS GINVKCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYSGGSGGSSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 773)
BLV1H12-CDR3-GGS3:3-Moka	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGSGGS GGSGINVKCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYSGGSGGSGGSSYTYNYEW HVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 774)
BLV1H12-CDR3-G4Sx3-ProTxII	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGGGSG GGGSGGGGSGGYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLWGGGGSGGGGS GGGGSSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 775)
BLV1H12-CDR3-G4Sx3-GPTX 毒素	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGGGSG GGGSGGGGSGGDCLGFMRKCIPDNDKCCRPNLVCSRTHKWCKYVFGGGGSGGGGG SGGGGSSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 776)

图14

名称	氨基酸序列
BLV1H12-CDR3-G4Sx3-OSK1 P12, K16, D20 毒素	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGGGSG GGGSGGGGSGGGVIINVKCKISPQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTPKGGGGSG GGGSGGGGSSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 777)
BLV1H12-CDR3-G4Sx3-OSK1 K16, D20 毒素	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGGGSG GGGSGGGGSGGGGVIINVKCKISRQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTPKGGGGSG GGGSGGGGSGGSSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 778)
BLV1H12-CDR3-G4Sx3-ShK 毒素	QVQLRESGPSLVKPSQTLSLTCTASGFSLSDKAVGWVRQAPGKALEWLGSIDTGGN TGYNPGLKSRLSITKDNSKSQVSLSVSSVTTEDSATYYCTSVHQETKKYQSGGGGSG GGGSGGGGSGGGRSCIDTIPKSRCTAFQCKHSMKYRLSFCRKTCGTCGGGGSGGGG SGGGGSSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 779)

图14(续)

名称	氨基酸序列	参照核酸序列
VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G ,A13S, P14L, D51G, N52D, N53T	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYG DTKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFG SGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 792)	(SEQ ID NO: 444)
VH4-34+CDR3-IL8	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE INHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQET KKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTV SSAS (SEQ ID NO: 793)	(SEQ ID NO: 430)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 牛	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIGEI NHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQETK KYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVS SAS (SEQ ID NO: 794)	(SEQ ID NO: 432)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR2 牛	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWLG SIDTGGNTGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQE TKKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDG RELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVT VSSAS (SEQ ID NO: 795)	(SEQ ID NO: 433)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1 G31D, Y32K	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLEWIGE INHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQET KKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTV SSAS (SEQ ID NO: 796)	(SEQ ID NO: 434)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR2 E50S	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGS INHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQET KKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGR ELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTV SSAS (SEQ ID NO: 797)	(SEQ ID NO: 435)

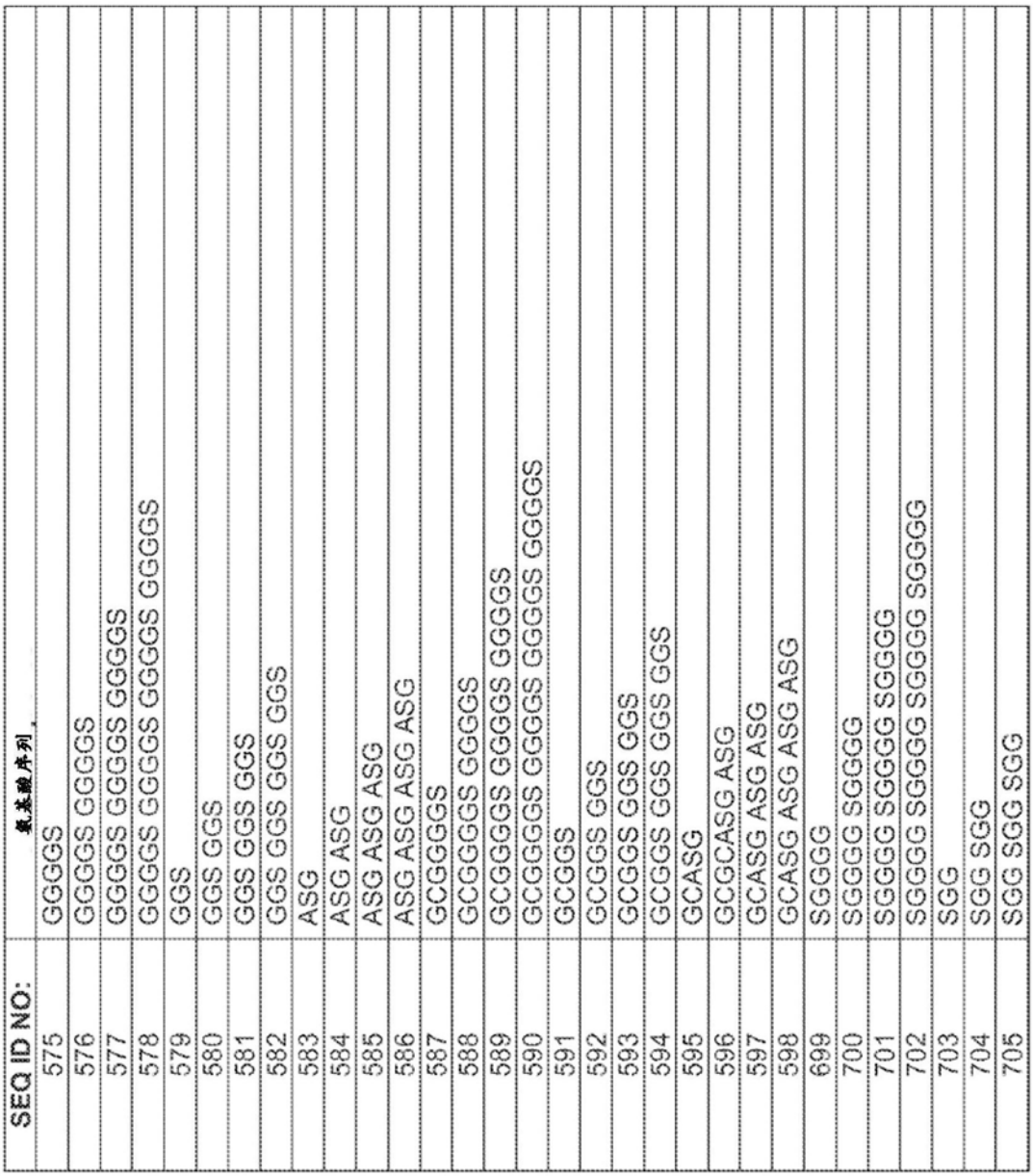
图15

名称	氨基酸序列	参照核酸序列
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2牛	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWLGSIDTGGNTGYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQETKKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 798)	(SEQ ID NO: 436)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1牛_CDR2 E50S	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTASGFSLSDKAVGWIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQETKKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 799)	(SEQ ID NO: 437)
VH4-34+CDR3-IL8_CDR1G31D,Y32K_CDR2 E50S	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDKYWSWIRQPPGKGLEWIGSINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCTSVHQETKKYQSPRSAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCLDPKENWVQRVVEKFLKRAENSGSGSYTYNYEWHVDVWGQGLLVTVSSAS (SEQ ID NO: 800)	(SEQ ID NO: 439)
VL1-51 I29V, N32G	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNVGNGYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFGSGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 801)	(SEQ ID NO: 440)
VL1-51 D51G, N52D, N53T	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYGDTKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFGSGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 802)	(SEQ ID NO: 441)
VL1-51 D51G, N52D, N53T, K54S, P56A	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYGDTSRASGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFGSGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 803)	(SEQ ID NO: 442)

图15(续)

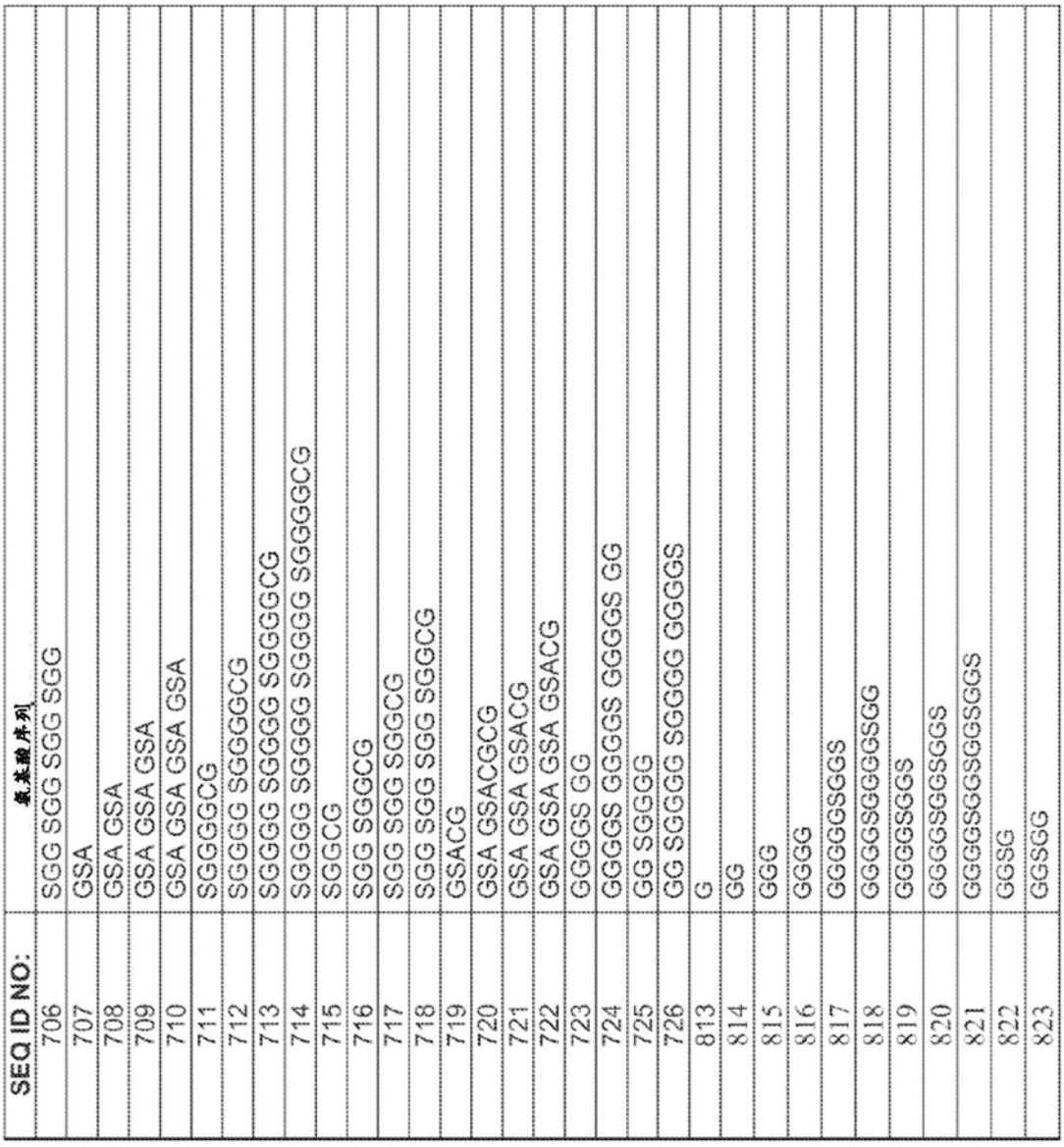
名称	氨基酸序列	参照核酸序列
VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYD NNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFG SGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 804)	(SEQ ID NO: 443)
VL1-51	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDN NKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCASAEDSSSNAVFGS GTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 805)	(SEQ ID NO: 456)
λ LC 翻译	QAVLNQPSSVSGSLGQRVSITCSGSSSNVGNGYVSWYQLIPGSAPRTLIYG DTSRASGVPDRFSGSRSGNTATLTISSLQAEDEADYFCASAEDSSSNAVFG SGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 807)	(SEQ ID NO: 474)

图15(续)



SEQ ID NO:	氨基酸序列
575	GGGGS
576	GGGGS GGGGS
577	GGGGS GGGGS GGGGS
578	GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS
579	GGS
580	GGS GGS
581	GGS GGS GGS
582	GGS GGS GGS GGS
583	ASG
584	ASG ASG
585	ASG ASG ASG
586	ASG ASG ASG ASG
587	GCGGGGS
588	GCGGGGS GGGGS
589	GCGGGGS GGGGS GGGGS
590	GCGGGGS GGGGS GGGGS GGGGS
591	GCGGS
592	GCGGS GGS
593	GCGGS GGS GGS
594	GCGGS GGS GGS GGS
595	GCASG
596	GCGCASG ASG
597	GCASG ASG ASG
598	GCASG ASG ASG ASG
699	SGGGG
700	SGGGG SGGGG
701	SGGGG SGGGG SGGGG
702	SGGGG SGGGG SGGGG SGGGG
703	SGG
704	SGG SGG
705	SGG SGG SGG

图16



SEQ ID NO:	氨基酸序列
706	SGG SGG SGG SGG
707	GSA
708	GSA GSA
709	GSA GSA GSA
710	GSA GSA GSA GSA
711	SGGGGCG
712	SGGGG SGGGGCG
713	SGGGG SGGGG SGGGGCG
714	SGGGG SGGGG SGGGG SGGGGCG
715	SGGCG
716	SGG SGGCG
717	SGG SGG SGGCG
718	SGG SGG SGG SGGCG
719	GSACG
720	GSA GSACGCG
721	GSA GSA GSACG
722	GSA GSA GSA GSACG
723	GGGGS GG
724	GGGGS GGGGS GGGGS GG
725	GG SGGGG
726	GG SGGGG SGGGG GGGGS
813	G
814	GG
815	GGG
816	GGGG
817	GGGGGSGGS
818	GGGGSGGGGSGG
819	GGGGSGGS
820	GGGGSGGSGGS
821	GGGGSGGSGGSGGS
822	GGSG
823	GGSGG

图16(续)

SEQ ID NO:	氨基酸序列
824	GGSGGSG
825	GGSGGSGG
826	GGSGGSGGSG
827	GGSGGSGGSGG
828	GGSGGSGGSGGSGG
829	GSG
830	GSGG

图16(续)

肽名称	氨基酸序列	靶标
ADWX-1	VGINVKCKHSRQCLKPCKDAGMRFGKCTNGKCHCTPK (SEQ ID NO: 599)	Kv1.3
HsTx1	ASCRTPKDCADPCRKETGCPYGKCMNRKCKCNRC (SEQ ID NO: 600)	Kv1.3
OSK1	GVIINVKCKISRQCLEPCKKAGMRFGKCMNGKCHCTPK (SEQ ID NO: 601)	Kv1.3
Pi2	TISCTNPKQCYPHCKKETGYPNAKCMNRKCKCFGR (SEQ ID NO: 602)	Kv1.3
Hongotoxin (HgTX)	TVIDVKCTSPKQCLPPCKAQFGIRAGAKCMNGKCKCYPH (SEQ ID NO: 603)	Kv1.3
玛格毒素	TIINVKCTSPKQCLPPCKAQFGQSAGAKCMNGKCKCYPH (SEQ ID NO: 604)	Kv1.3
蝎毒素-2	GVPINVSCTGSPQCIKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK (SEQ ID NO: 605)	Kv1.3
Pi3	TISCTNEKQCYPHCKKETGYPNAKCMNRKCKCFGR (SEQ ID NO: 606)	Kv1.3
卡利蝎毒素	GVEINVKCSGSPQCLKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK (SEQ ID NO: 607)	Kv1.3
Anuroctoxin	ZKECTGPQHCTNFCRKNKCTHGKCMNRKCKCFNCK (SEQ ID NO: 608)	Kv1.3
卡律蝎毒素	ZFTNVSCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRCYS (SEQ ID NO: 609)	Kv1.3
Tityustoxin -K- alpha	VFINAKCRGSPECLPKCKEAIGKAAGKCMNGKCKCYP (SEQ ID NO: 610)	Kv1.3
莫鲁蝎毒素	VSCTGSKDCYAPCRKQTGCPNAKCINKSCKCYGC (SEQ ID NO: 611)	Kv1.3
Ceratotoxin 1 (CcoTx1)	DCLGWFKSCDPKNDKCCKNYTCSRRDRWCKYDL (SEQ ID NO: 612)	
CcoTx2	DCLGWFKSCDPKNDKCCKNYTCSRRDRWCKYYL (SEQ ID NO: 613)	
CcoTx3	GVDKEGCRKLLGGCTIDDDCCPHLGCNKKYWHCGWDGTF (SEQ ID NO: 614)	
Phrixotoxin 3 (PaurTx3)	DCLGFLWKCNPSNDKCCRPNLVCSRKDKWCKYQI (SEQ ID NO: 615)	

图17

肽名称	氨基酸序列	靶标
Hanatoxin 1	ECRYLFGGCKTTSDCCKHLGCKFRDKYCAWDFTFS (SEQ ID NO: 616)	
Phrixotoxin 1	YCQKWMWTCDSARKCCEGLVCRLWCKKII (SEQ ID NO: 617)	
Huwentoxin-IV	ECLEIFKACNPSNDQCCKSSKLVCSRKTRWCKYQI (SEQ ID NO: 618)	
α-食鱼螺毒素 Imi	GCCSDPRCAWRC (SEQ ID NO: 619)	
α-食鱼螺毒素 Epi	GCCSDPRCNMNNPDYC (SEQ ID NO: 620)	
α-食鱼螺毒素 PnIA	GCCSLPPCAANNPDYC (SEQ ID NO: 621)	
α-食鱼螺毒素 PnIB	GCCSLPPCALSNPDYC (SEQ ID NO: 622)	
α-食鱼螺毒素 MII	GCCSNPVCHLEHSNLC (SEQ ID NO: 623)	
α-食鱼螺毒素 AuIA	GCCSYPPCFATNSDYC (SEQ ID NO: 624)	
α-食鱼螺毒素 AuIB	GCCSYPPCFATNPDC (SEQ ID NO: 625)	
α-食鱼螺毒素 AuIC	GCCSYPPCFATNSGYC (SEQ ID NO: 626)	
食鱼螺毒素 κ-PVIIA	CRIPNQKCFQHLDDCCSRKCNRFNKCV (SEQ ID NO: 627)	
卡律蝎毒素	ZFTNVSCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRCYS (SEQ ID NO: 628)	
神经毒素 B-IV	ASATWGAAYPACENNCRKKYDLCIRCQGKWAGKRGKCAAHCIIQKNNCKG KCKKE (SEQ ID NO: 629)	
响尾蛇胺	YKQCHKKGGHCFPKEKICLPPSSDFGKMDCCRWRWKCCKKGSG (SEQ ID NO: 630)	
ω-GVIA (食鱼螺毒素)	CKSPGSSCSPTSYNCCRSCNPYTKRCY (SEQ ID NO: 631)	
κ-hefutoxin 1	GHACYRNCWREGNDEETCKERC (SEQ ID NO: 632)	

图17(续)

肽名称	氨基酸序列	靶标
Css4	KEGYLVNSYTGCKFECFKLGDNDYCLRECRQQYGKGSGGYCYAFGCWCT HLYEQAVVWPLPNKTCN (SEQ ID NO: 633)	
Bj-xtrIT	KKNGYPLDRNGKTTECSGVNAIAPHYCNSECTKVYVAESGYCCWGACYCF GLEDDKPIGPMKDITKKYCDVQIIPS (SEQ ID NO: 634)	
BcIV	GLPCDCHGHTGTYWLNYYSKCPKGYGYTGRCRYLVGSCCYK (SEQ ID NO: 635)	
Hm-1	GCIPYGKTCEFWSGPWCCAGKCKLNVWSMTLSCTRNF (SEQ ID NO: 636)	
Hm-2	GCIPSFGECAWFSGESCCTGICKWVFFTSKFMCRRVWGKD (SEQ ID NO: 637)	
GsAF-I (β-theraphotoxin-Gr1b)	YCQKWLWTCDSERKCCEDMVCRLWCKKRL (SEQ ID NO: 638)	
强亲和性毒素 I (ProTx-I、β-theraphotoxin-Tp1a)	ECRYWLGGCSAGQTCCKHLVCSRRHGWCVWDGTFS (SEQ ID NO: 639)	
强亲和性毒素 I I	YCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW (SEQ ID NO: 640)	
Huwentoxin I	ACKGVFDACTPGKNECCPNRVCSDKHKWCKWKL (SEQ ID NO: 641)	
μ-食鱼螺毒素 PIIIA	ERLCCGFPKSCRSRQCKPHRCC (SEQ ID NO: 642)	
Jingzhaotoxin-III (ß-TRTX-Cj1α)	DGECGGFWWKCGRGKPPCCKGYACSKTWGWCAVEAP (SEQ ID NO: 643)	
GsAF-II (Kappa-theraphotoxin-Gr2c)	YCQKWMWTCDEERKCCEGLVCRLWCKKKIEW (SEQ ID NO: 644)	
ShK, K16,E30	RSCIDTIPKSRCTAFKCKHSMKYRLSFCRETCGTC (SEQ ID NO: 645)	
ShK (Stichodactyla毒素)	RSCIDTIPKSRCTAFQCKHSMKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 646)	Kv1.3
HsTx1	ASCRTPKDCADPCRKETGCPYGKCMNRKCKCNRC (SEQ ID NO: 647)	
Guangxitoxin 1E, GxTx-1E	EGECGGFWWKCGSGKPACCPKYVCSPKWGLCNFPMP (SEQ ID NO: 648)	
卡律蝎毒素，ChTX	EFTNVSCTTSKECWSVCQRLHNTSRGKCMNKKCRCYS (SEQ ID NO: 649)	

图17(续)

肽名称	氨基酸序列	靶标
伊比利亚蝎毒素，IbTx	EFTDVDCSVSKECWSVCKDLFGVDRGKCMGKKCRCYQ (SEQ ID NO: 650)	
Leiurotoxin 1, scyllatoxin	AFCNLRMCQLSCRSLGLLGKCIGDKCECVKH (SEQ ID NO: 651)	
Tamapin	AFCNLRRCELSCRSLGLLGKCIGEECKCVPY (SEQ ID NO: 652)	
卡律蝎毒素-1，KTX	GVEINVKCSGSPQCLKPCKDAGMRFGKCMNRKCHCTPK (SEQ ID NO: 653)	
Purotoxin1, PT-1	GYCAEKGIRCDDIHCCTGLKCKCNASGYNCVCRKK (SEQ ID NO: 654)	
GpTx-1	DCLGFMRKCIPDNDKCCRPNLVCSRTHKWCKYVF (SEQ ID NO: 655)	Nav1.7
MOKA 毒素	INVKCSLPQQCIKPCKDAGMRFGKCMNKKCRCYS (SEQ ID NO: 727)	
OSK1, P12, K16, D20	GVIINVKCKISPQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTPK (SEQ ID NO: 728)	Kv1.3
OSK1 K16, D20	GVIINVKCKISRQCLKPCKDAGMRFGKCMNGKCHCTPK (SEQ ID NO: 729)	Kv1.3
HmK	RTCKDLIPVSECTDIRCRTSMKYRLNLCRKTCGSC (SEQ ID NO: 730)	Kv1.3
ShK, K16,Y26, K29	RSCIDTIPKSRCTAFKCKHSMKYRLYFCKKTCGTC (SEQ ID NO: 731)	Kv1.3
ShK, K16	RSCIDTIPKSRCTAFKCKHSMKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 732)	Kv1.3
ShK-A, K16	RSCIDTIPKSRCTAFKCKHSMKYRLSFCRKTCGTCA (SEQ ID NO: 733)	Kv1.3
Shk 毒素	GVPDRFSGSRSGNTATLTISSLQAEDEADYFCASAEDSSSNAVFGSGTTLT VLGQPKAAP (SEQ ID NO: 808)	
ProTxII 毒素	SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYA (SEQ ID NO: 809)	
GPTX 毒素	ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 810)	
ShK, Q21	RSCIDTIPKSRCTAFQCKHSQKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 831)	Kv1.3

图17 (续)

肽名称	氨基酸序列	靶标
ShK, L21	RSCIDTIPKSRCTAFQCKHSLKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 832)	Kv1.3
ShK, F21	RSCIDTIPKSRCTAFQCKHSFKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 833)	Kv1.3
ShK, I21	RSCIDTIPKSRCTAFQCKHSIKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 834)	Kv1.3
ShK, A21	RSCIDTIPKSRCTAFQCKHSAKYRLSFCRKTCGTC (SEQ ID NO: 835)	Kv1.3

毒素	Block 1 Seq	接头 A Seq	Block 2 Seq	接头 B Seq	Block 3 Seq
ADWX-1	VGINVKCKHSR (SEQ ID NO: 666)	QC	LKPCKDAGMRFG (SEQ ID NO: 677)	KCM	NGKCHCTPK (SEQ ID NO: 688)
HsTx1	ASCRTPK (SEQ ID NO: 667)	QC	ADPCRKETGCPYG (SEQ ID NO: 678)	KCM	NRKCKCNRC (SEQ ID NO: 689)
OSK1	GVIINVKCKISR (SEQ ID NO: 668)	QC	LEPCKKAGMRFG (SEQ ID NO: 679)	KCM	NGKCHCTPK (SEQ ID NO: 690)
Pi2	TISCTNPK (SEQ ID NO: 669)	QC	YPHCKKETGYPNA (SEQ ID NO: 680)	KCM	NRKCKCFGR (SEQ ID NO: 691)
Hongotoxin (HgTX)	TVIDVKCTSPK (SEQ ID NO: 670)	QC	LPPCKAQFGIRAGA (SEQ ID NO: 681)	KCM	NGKCKCYPH (SEQ ID NO: 692)
玛格-毒素	TIINVKCTSPK (SEQ ID NO: 671)	QC	LPPCKAQFGQSAGA (SEQ ID NO: 682)	KCM	NGKCKCYPH (SEQ ID NO: 693)
蝎毒素-2	GVPINVSCTGSP (SEQ ID NO: 672)	QC	IKPCKDAGMRFG (SEQ ID NO: 683)	KCM	NRKCHCTPK (SEQ ID NO: 694)
Pi3	TISCTNEK (SEQ ID NO: 673)	QC	YPHCKKETGYPNA (SEQ ID NO: 684)	KCM	NRKCKCFGR (SEQ ID NO: 695)
卡利蝎毒素	GVEINVKCSGSP (SEQ ID NO: 674)	QC	LKPCKDAGMRFG (SEQ ID NO: 685)	KCM	NRKCHCTPK (SEQ ID NO: 696)
Anuroctoxin	ZKECTGPQ (SEQ ID NO: 675)	QC	TNFCRKNKCTHG (SEQ ID NO: 686)	KCM	NRKCKCFNCK (SEQ ID NO: 697)
卡律蝎毒素	ZFTNVSCTTSK (SEQ ID NO: 676)	QC	WSVCQRLHNTSRG (SEQ ID NO: 687)	KCM	NKKCRCYS (SEQ ID NO: 698)

图17(续)

名称	核酸序列
MOKA 毒素	GGCATCAACGTGAAGTGCAGCCTGCCCCAGCAGTGCATCAAGCCCTGCAAGGACGCCGGCATGAGATTCGGCAA GTGCATGAACAAGAAGTGCAGATGCTACAGC (SEQ ID NO: 806)
OSK1 毒素 (P12, K16, D20)	GGCGTGATCATCAACGTGAAATGCAAGATCAGCCCCCAGTGCCTGAAGCCCTGCAAGGACGCCGGCATGAGGTT CGGGAAGTGCATGAACGGCAAGTGCCACTGCACCCCCAAG (SEQ ID NO: 811)
OSK1 毒素 (K16 and D20)	GGCGTGATCATCAACGTGAAGTGCAAGATCAGCAGGCAGTGCCTGAAGCCCTGCAAGGACGCCGGCATGAGGTT CGGTAAGTGCATGAACGGCAAGTGCCACTGCACCCCCAAG (SEQ ID NO: 812)

图18

抗体名称	超长 CDR3			V2 区
	A 区	插入序列	D 区	
PGT145	GSKHRLRDYFLYNE (SEQ ID NO: 501)		YGPNYEEWGDYLA TLDV (SEQ ID NO: 536)	WGHGTAVTVSS (SEQ ID NO: 570)
	GSKHRLRDYFLYN (SEQ ID NO: 502)		GPNYEEWGDYLAT LDV (SEQ ID NO: 537)	
	GSKHRLRDYFLY (SEQ ID NO: 503)		PNYEEWGDYLATLD V (SEQ ID NO: 538)	
	GSKHRLRDYFL (SEQ ID NO: 504)		NYEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 539)	
	GSKHRLRDYF (SEQ ID NO: 505)		YEEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 540)	
	GSKHRLRDY (SEQ ID NO: 506)		EEWGDYLATLDV (SEQ ID NO: 541)	
	GSKHRLRD (SEQ ID NO: 507)			
PG9	EAGGPDYRNGYNY (SEQ ID NO: 508)		YDFYDGYYNYHYM DV (SEQ ID NO: 542)	WGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 571)
	EAGGPDYRNGYN (SEQ ID NO: 509)		DFYDGYYNYHYMD V (SEQ ID NO: 543)	
	EAGGPDYRNGY (SEQ ID NO: 510)		FYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 544)	
	EAGGPDYRNG (SEQ ID NO: 511)		YDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 545)	
	EAGGPDYRN (SEQ ID NO: 512)		DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 546)	
	EAGGPDYR (SEQ ID NO: 513)		GYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 547)	

图19

抗体名称	超长 CDR3				
	A 区	插入序列	D 区	V2 区	
	EAGGPDY (SEQ ID NO: 514)		YYNYHYMDV (SEQ ID NO: 548)		
	EAGGPD (SEQ ID NO: 515)				
PG16	EAGGPIWHDDVKY (SEQ ID NO: 516)		YDFNDGYYNYHYM DV (SEQ ID NO: 549)	WGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 572)	
	EAGGPIWHDDVK (SEQ ID NO: 517)		DFYDGYYNYHYMD V (SEQ ID NO: 550)		
	EAGGPIWHDDV (SEQ ID NO: 518)		FYDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 551)		
	EAGGPIWHDD (SEQ ID NO: 519)		YDGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 552)		
	EAGGPIWHD (SEQ ID NO: 520)		DGYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 553)		
	EAGGPIWH (SEQ ID NO: 521)		GYYNYHYMDV (SEQ ID NO: 554)		
	EAGGPIW (SEQ ID NO: 522)				
	EAGGPI (SEQ ID NO: 523)				
CH04	GTDYTIDDQGI (SEQ ID NO: 524)		QGIRYQGSGTFWY FDV (SEQ ID NO: 555)	WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 573)	
	GTDYTIDDQG (SEQ ID NO: 525)		GIRYQGSGTFWYFD V (SEQ ID NO: 556)		
	GTDYTIDDQ (SEQ ID NO: 526)		IRYQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO: 557)		
	GTDYTIDD (SEQ ID NO: 527)		RYQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO: 558)		

图19(续)

抗体名称	短头 CDR3			V2 区
	A 区	插入序列	D 区	
	GTDYTID (SEQ ID NO: 528)		YQGSGTFWYFDV (SEQ ID NO: 559)	
	GTDYTI (SEQ ID NO: 529)		QGSGTFWYFDV (SEQ ID NO: 560)	
			GSGTFWYFDV (SEQ ID NO: 561)	
			SGTFWYFDV (SEQ ID NO: 562)	
			GTFWYFDV (SEQ ID NO: 563)	
2909	DKGDSDYDYNL (SEQ ID NO: 530)		YNLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO: 564)	WGKGTTVTVSS (SEQ ID NO: 574)
	DKGDSDYDYN (SEQ ID NO: 531)		NLGYSYFYYMDG (SEQ ID NO: 565)	
	DKGDSDYDY (SEQ ID NO: 532)		LGYSYFYYMDG (SEQ ID NO: 566)	
	DKGDSDYD (SEQ ID NO: 533)		GYSYFYYMDG (SEQ ID NO: 567)	
	DKGDSDY (SEQ ID NO: 534)		YSYFYYMDG (SEQ ID NO: 568)	
	DKGDSD (SEQ ID NO: 535)		SYFYYMDG (SEQ ID NO: 569)	

图19(续)

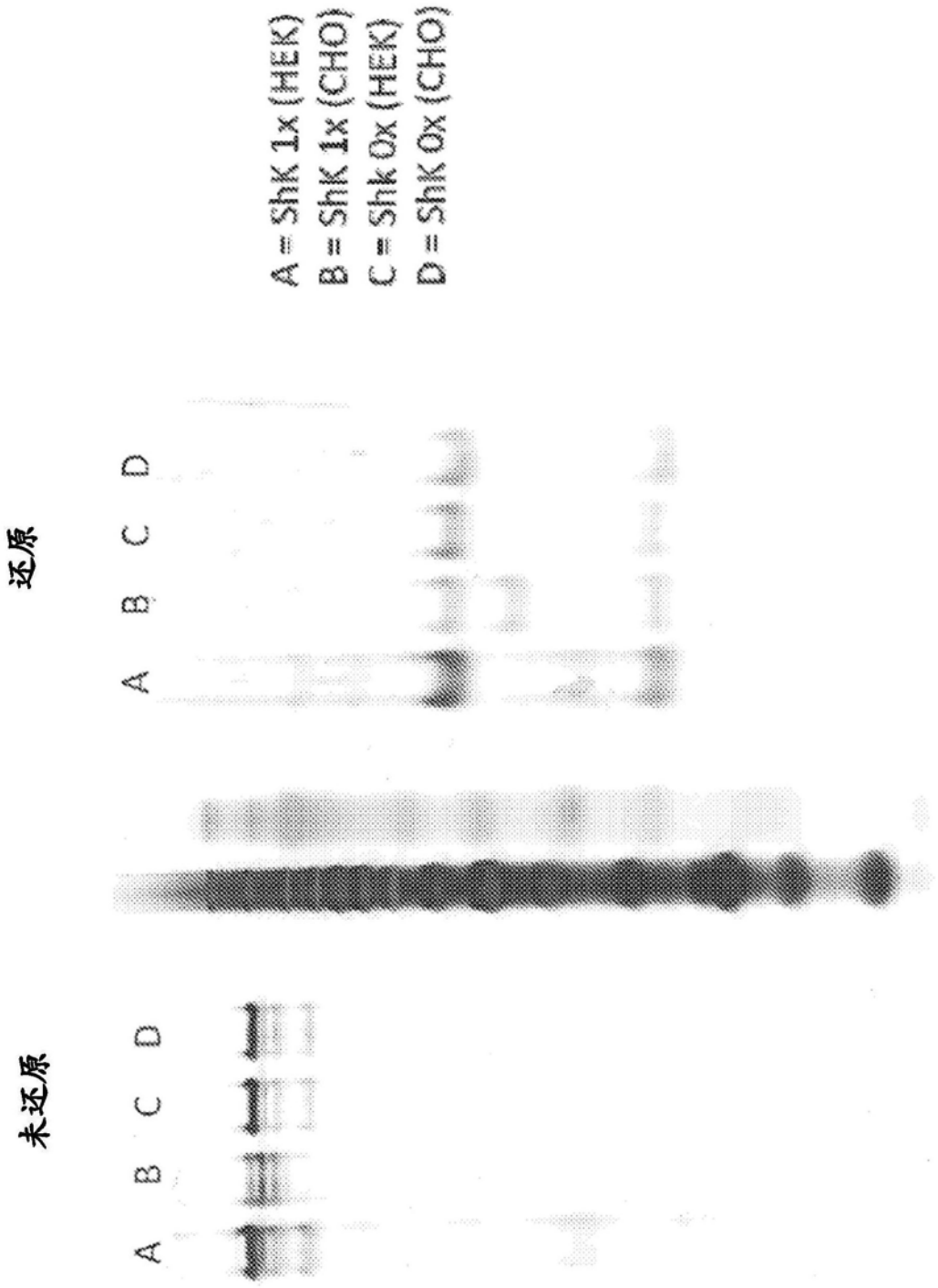


图20

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
201	BLV1H12 GGS1:1 ProTxII	BLV1H12 HC GGS1:1 ProTxII	131-34	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggaggaagctattgccagaagtggatgtggacctgcgatagcg aacggaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtggtgcaagaa gaaactctgggaggaagctcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	836	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSYCQKW MWTCDSERKCCEGMVCRL WCKKKLWGGSSYTYNYEW HVDVWGQGLLVTVSSAS	903
202	BLV1H12 GGS1:2 ProTxII	BLV1H12 HC GGS1:2 ProTxII	131-35	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggaggaagctattgccagaagtggatgtggacctgcgatagcg aacggaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtggtgcaagaa gaaactctgggaggaagcggaggaagctcttatacctacaattat gaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctc tagtgctagc	837	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSYCQKW MWTCDSERKCCEGMVCRL WCKKKLWGGSGGSSYTYN YEWHVDVWGQGLLVTVSS AS	904

图21

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
203	BLV1H12 GGS2:1 ProTxII	BLV1H12 HC GGS2:1 ProTxII	131-36	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgtcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatatgtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggaggaagcggaggaagctattgccagaagtggatgtggacct gcgatagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtg gtgcaagaagaaactctgggagaggaagctcttatacctacaattatg aatggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagtctct agtgctagc	838	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGSYC QKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLWGGSSYTYN YEWHVDVWGQGLLVTVSS AS	905
32, 204	BLV1H12 GGS1:1 Moka	BLV1H12 Hc 牛 V.HuC 1:1GGS G-Moka	131-40	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatatgtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggaggaagcggcatcaacgtgaagtgcagcctgccccagcag tgcatcaagcccctgcaaggacgccggcatgagattcggcaagtgc atgaacaagaagtgcagatgctacagcggaggaagctcttatacct acaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtg acagtctctagtgctagc	839	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGINVKC SLPQQCIKPCKDAGMRFGK CMNKKCRCYSGGSSYTYN YEWHVDVWGQGLLVTVSS AS	770

图21(续)



BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
30, 205, 227	BLV1H12 GGS1:2 Moka	BLV1H12 Hc 牛 V,HuC 1:2GGS G-Moka	131-41	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacaga gcggaggaagcggcatcaacgtgaagtgcagcctgccccagcag tgcatcaagccctgcaaggacgccggcatgagattcggcaagtgc atgaacaagaagtgcagatgctacagcggaggaagcggaggaa gctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagg gcctgctggtgacagtctctagtgctagc	840	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGINVKC SLPQQCIKPCKDAGMRFGK CMNKKCRCYSGGSGGSSY TYNYEWHVDVWGQGLLVT VSSAS	771
31, 206	BLV1H12 GGS2:1 Moka	BLV1H12 Hc 牛 V,HuC 2:1GGS G-Moka	131-42	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacaga gcggaggaagcggaggaagcggcatcaacgtgaagtgcagcct gccccagcagtgcatcaagccctgcaaggacgcccggcatgagatt cggcaagtgcatgaacaagaagtgcagatgctacagcggaggaa gctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagg gcctgctggtgacagtctctagtgctagc	841	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGIN VKCSLPQQCIKPCKDAGMR FGKCMNKKCRCYSGGSSYT YNYEWHVDVWGQGLLVTV SSAS	772

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
33, 41, 207	BLV1H12 GGS3:3 Moka	BLV1H12 Hc 牛 V,HuC 3:3GGS G-Moka	131-43	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggaggaagcggaggaagcggaggaagcggcatcaacgtga agtgcagcctgccccagcagtgcatcaagccctgcaaggacgccg gcatgagattcggcaagtgcatgaacaagaagtgcagatgctaca gcggaggaagcggaggaagcggaggaagctcttatacctacaatt atgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtc tctagtgctagc	842	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG SGINVKCSLPQQCIKPCKDA GMRFGKCMNKKCRCYSGG SGGSGGSSYTYNYEWHVD VWGQGLLVTVSSAS	774
208	BLV1H12 GGS1:1 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS1:1 GG-ProTxII-GG	131-37	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggaggaagcggcggctattgccagaagtggatgtggacctgcg atagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtggtg caagaagaaactctgggcggcggaggaagctcttatacctacaa ttatgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagt ctctagtgctagc	843	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGYCQ KWAWWTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLWGGGGSSYTY NYEWHVDVWGQGLLVTVS SAS	906

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
209	BLV1H12 GGS1:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS1:2 GG-ProTxII-GG	131-38	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagcccctgg aatggctgggcagcatcgataccgccgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatatgtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggaggaagcggcgctattgccagaagtggatgtggacctgcg atagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtggtg caagaagaaactctgggcggcggaggaagccggaggaagctctt atacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcctg ctggtgacagtctctagtgctagc	844	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGYCQ KWMWTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLWGGGGSGGSS YTYNYEWHVDVWGQGLLV TVSSAS	907
210	BLV1H12 GGS2:1 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS2:1 GG-ProTxII-GG	131-39	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagcccctgg aatggctgggcagcatcgataccgccgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatatgtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggaggaagcggaggaagcggcggctattgccagaagtggatg tggaccigcgatagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgcc gcctgtggtgcaagaagaaactctgggcggcggaggaagctctt atacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcctg ctggtgacagtctctagtgctagc	845	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGSGG YCQKWMWWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLWGGGGSS YTYNYEWHVDVWGQGLLV TVSSAS	908

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
211	BLV1H12 GGS2:2 ProTxII	BLV1H12 HC GGS2:2 ProTxII	131-44	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgtcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaatacaga gcggaggaagcggagaggaagctattgccagaagtggatgtggacct gcgatagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtg gtgcaagaagaaactctgggaggaagccggaggaagctcttatac ctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggt gacagtctctagtgctagc	846	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSYC QKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLWGGSGGSSY TYNYEWHVDVWGQGLLVT VSSAS	909
212	BLV1H12 GGS2:4 ProTxII	BLV1H12 HC GGS2:4 ProTxII	131-45	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaatacaga gcggaggaagcggaggaagctattgccagaagtggatgtggacct gcgatagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtg gtgcaagaagaaactctgggaggaagccggaggaagcggagg aagcggaggaagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgt ctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	847	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSYC QKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLWGGSGGSGG SGGSSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSSAS	910

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
213	BLV1H12 GGS4:2 ProTxII	BLV1H12 HC GGS4:2 ProTxII	131-46	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatataccaga gcggaggaagcggaggaagcggaggaagcggaggaagctatt gccagaagtggatgtggacctgcgatagcgaacggaaaatgttgcg aaggcatggtgtgccgcctgtggtgcaagaagaaactctgggggag gaagcggaggaagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggat gtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	848	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG SGGSYCQKWMWTCDSERK CCEGMVCRLWCKKKLWGG SGGSSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSSAS	911
214	BLV1H12 GGS2:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS2:2 GG-ProTxII-GG	131-47	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatataccaga gcggaggaagcggaggaagcggcggctattgccagaagtggatg tggacctgcgatagcgaacggaaaatgttgcgaaggcatggtgtgcc gcctgtggtgcaagaagaaactctgggcggcggaggaagcgga ggaagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggga cagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	849	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG YCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLWGGGGSG GSSYTYNYEWHVDVWGQG LLVTVSSAS	912

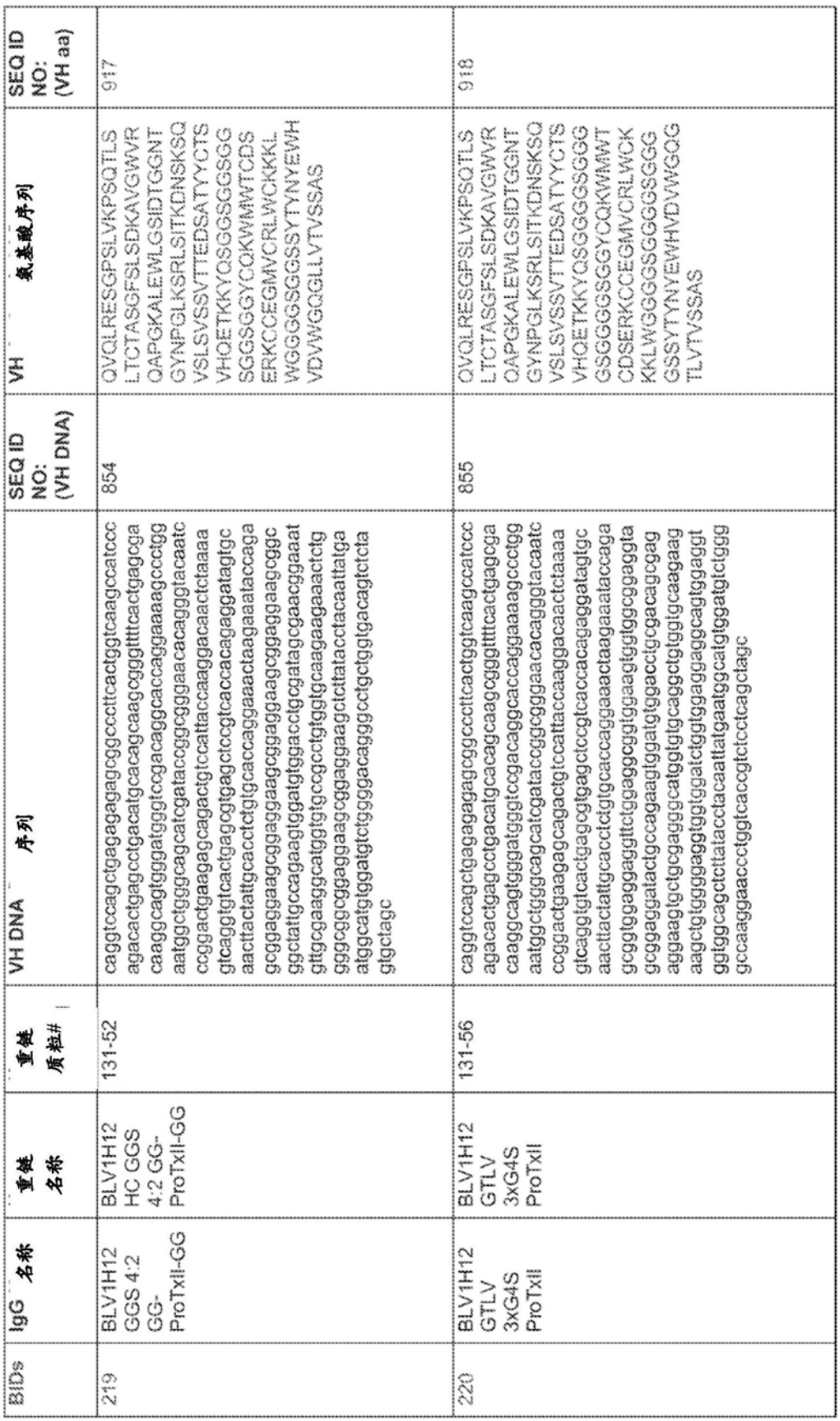
图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
215	BLV1H12 GGS 2:3 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS 2:3 GG-ProTxII-GG	131-48	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggataqtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccaga gcggaggaagcggaggaagcgggcggctattgccagaagtggatg tggacctgcgataagcgaacggaaatgttgcgaaggcatggtgtgcc gcctgtggtgcaagaagaagaaacictgggcggcggaggaagcgga ggaagcggaggaagctcttatacctacaattatgaaiggcatgtgga tgictgggga cagggcctgctgtgtgacagtctctagtgctagc	850	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG YCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLWGGGGSG GSGGSSYTYNYEWHVDVW GQGLLVTVSSAS	913
216	BLV1H12 GGS 2:4 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS 2:4 GG-ProTxII-GG	131-49	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggataqtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccaga gcggaggaagcggaggaagcgggcggctattgccagaagtggatg tggacctgcgataagcgaacggaaatgttgcgaaggcatggtgtgcc gcctgtggtgcaagaagaagaaactctgggcggcggaggaagcgga ggaagcggaggaagcggaggaagctcttatacctacaattatgaat ggcatgtggatgtctgggga cagggcctgctgtgtgacagtctctagt gctagc	851	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG YCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLWGGGGSG GSGGSGGSSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	914

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
217	BLV1H12 GGS 3:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS 3:2 GG-ProTxII-GG	131-50	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccaga gcggaggaagcggaaggcggaggaagcgggcggctattgcca gaagtggatgtggacctgcgatagcgaacggaaaatgttgcgaagg catggtgtgccgcctgtggtgcaagaagaaactctgggggcggcgg aggaagcggaggaagctcttatacctacaattatgaaatggcatgtgg atgtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	852	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG SGGYCQKWMWTCDSERKC CEGMVCRLWCKKKLWGGG GSGGSSYTYNYEWHVDVW GQGLLVTVSSAS	915
218	BLV1H12 GGS 3:3 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS 3:3 GG-ProTxII-GG	131-51	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccaga gcggaggaagcggaggaagcggaggaagcgggcggctattgcca gaagtggatgtggacctgcgatagcgaacggaaaatgttgcgaagg catggtgtgccgcctgtggtgcaagaagaaactctgggggcggcgg aggaagcggaggaagcgggaggaagctcttatacctacaattatga atggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctcta gtgctagc	853	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGG SGGYCQKWMWTCDSERKC CEGMVCRLWCKKKLWGGG GSGGSGGSSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	916

图21(续)



BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
219	BLV1H12 GGS 4:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 HC GGS 4:2 GG-ProTxII-GG	131-52	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccaga gcggaggaagcggagcggaagcggaggaagcggaagcggc ggctattgccagaagtggatgtggacctgcgatagcgaacggaaat gttgcgaaggcatggtgtgccgcctgtggtgcaagaagaaactctg gggcggcggaggaagcggagcggaagctcttatacctacaattatga atggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctta gtgctagc	854	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGSGG SGGSGGYCQKWMWTCDS ERKCCEGMVCRLWCKKKL WGGGGSGGGSSYTYNYEWH VDVWGQGLLVTVSSAS	917
220	BLV1H12 GTLV 3xG4S ProTxII	BLV1H12 GTLV 3xG4S ProTxII	131-56	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggatactgccagaagtggatgtggacctgcgacagcgag aggaagtgctgcgagggcatggtgtgcaggctgtggtgcaagaag aagctgtgggaggtggtggatctggtggaggaggcagtggaggt ggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctggg gccaaggaaccctggtcaccgtctcctcagctagc	855	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGSGG GSGGGGSGGGYCQKWMWT CDSERKCCEGMVCRLWCK KKLWGGGGSGGGGSGGG GSSYTYNYEWHVDVWGQG TLVTVSSAS	918

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
221	BLV1H12 GTLV 3xG4S ShK	BLV1H12 GTLV 3xG4S ShK	131-59	caggtccagctgagagagagcggccttactggtcaagccatcc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaatacaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaaggagctgcatcgacaccatcccaagagccgatgc accgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttct gcaggaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggag gaggcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatgg catgtggatgtctggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcagc tagc	856	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSMKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GTLVTVSSAS	919
222	BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (K16, D20)	BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (K16, D20)	131-60	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaaatacaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaggcgtgatcatcaacgtgaagtgcaagatcagcagg cagtgcctgaagccctgcaaggacgccggcatgaggttcggtaagt gcatgaacggcaagtgccacctgcaccccaagggaggtggtggat ctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaat tatgaatggcatgtggatgtctgggggccaaggaaccctggtcaccgt ctcctcagctagc	857	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGGVIINVKCKIS RQCLKPCKDAGMRFGKCM NGKCHCTPKGGGGSGGGG SGGGGSSYTYNYEWHVDV WGQGTLVTVSSAS	920

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
223	BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D 20)	BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D 20)	131-61	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatcc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaggcgtgatcatcaacgtgaaatgcaagatcagcccc agtgcctgaagccctgcaaggacgccggcatgaggttcgggaagt gcatgaacggcaagtgccactgcaccccaagggaggtggtggat ctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaat tatgaatggcatgtggatgtctgggggccaaggaaccctggtcaccgt ctcctcagctagc	858	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGVIINVKCKIS PQCLKPCKDAGMRFGKCM NGKCHCTPKGGGGSGGGG SGGGGSSYTYNYEWHVDV WGQGTLVTVSSAS	921
79, 224	BLV1H12 GTLV 3xG4S GpTx-1	BLV1H12 牛 V 人 C 3xG4S GPTX	131-62	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggagactgcctgggcttcatgaggaagtgcatcccggaca acgacaagtgctgcaggcccaacctggtgtgcagcaggacccac aagtggtgcaagtacgtgttcggaggtggtggatctggtggaggag gcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatg tggatgtctgggggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcagctagc	859	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGDCLGFMRKC IPDNDKCCRPNLVCSRTHK WCKYVFGGGGSGGGGSG GGGSSYTYNYEWHVDVWG QGTLVTVSSAS	922

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
225	BLV1H12 GTLV 6xG4S	BLV1H12 GTLV 6xG4S	131-64	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaggtggatctggtggaggaggcagtggaggtggtggc agctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggccaa ggaaccctggtcaccgtctcctcagctagc	860	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGGG GSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSSYTYNYEWHVDVW GQGTLVTVSSAS	923
226	BLV1H12 GTLV 1xG4S Bsals (wStop)	BLV1H12 GTLV 1xG4S Bsals (wStop)	131-65	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta tctggaggtggtggatcttcttatacctacaattatgaatggcatgtgga tgtctgggccaaggaaccctggtcaccgtctcctcagctagc	861	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG' DLLWFRVSGGGGSSYTYNY EWHVDVWGQGTLVTVSSA S	924

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
25, 228	BLV1H12 GLLV 3xG4S ProTxII	BLV1H12 GLLV 3xG4S ProTxII	131-66	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggtggaggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggatactgccagaagtggatgtggacctgcgacagcgag aggaagtgctgcgagggcatggtgtgcaggctgtggtgcaagaag aagctgtggggaggtggtggatctggtggaggaggcagtggaggt ggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctggg gacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	862	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGYCQKWMWT CDSERKCCEGMVCRLWCK KKLWGGGGSGGGGSGGG GSSYTYNYEWHVDVWGQG LLVTVSSAS	775
29, 40, 229	BLV1H12 GLLV 3xG4S ShK	BLV1H12 Hc 牛 V.HuC GLLV 3xG4S ShK 毒素	131-67	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccgcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagacigtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccaga gcggtggaggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaaggagctgcatcgacaccatcccaagagccgatgc accgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacagggctgagcttct gcaggaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatcggtggag gaggcagtggaggtggtggcagcttattacctacaattatgaatgg catgtggatgtctgggacaggcctgctggtgacagtctctagtgct agc	863	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSMKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	779

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
26, 230	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (K16,D20)	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (K16,D20)	131-68	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatcc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaggcgtgatcatcaacgtgaagtgcaagatcagcagg cagtgcctgaagccctgcaaggacgccggcatgaggttcggtaagt gcatgaacggcaagtgccactgcaccccaagggaggtggtggat ctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaat tatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagt ctctagtgctagc	864	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGVIINVKCKIS RQCLKPCKDAGMRFGKCM NGKCHCTPKGGGGSGGGG SGGGGSSYTYNYEWHVDV WGQGLLVTVSSAS	778
27, 231	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D 20)	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D 20)	131-69	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggttttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaggcgtgatcatcaacgtgaaatgcaagatcagccccc agtgcctgaagcccgcaaggacgccggcatgaggttcgggaagt gcatgaacggcaagtgccactgcaccccaagggaggtggtggat ctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaat tatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagt ctctagtgctagc	865	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGVIINVKCKIS PQCLKPCKDAGMRFGKCM NGKCHCTPKGGGGSGGGG SGGGGSSYTYNYEWHVDV WGQGLLVTVSSAS	777

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
28, 232	BLV1H12 GLLV 3xG4S GpTx-1	BLV1H12 GLLV 3xG4S GpTx-1	131-70	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggccaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcggagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccga gcggtggaggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggagactgcctgggcttcatgaggaagtgcatccccgaca acgacaagtgctgcaggcccaacctggtgtgcagcaggacccac aagtggtgcaagtacgtgttcggaggtggtggatctggtggaggag gcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatg tggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	866	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGGG GSGGGGSGGGGDCLGFMRKC IPDNDKCCRPNLVCSRTHK WCKYVFGGGGSGGGGSGG GGGSSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSSAS	776
34	VH4-34 MutA IL-8 CD1 牛	VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛_CDR 2-I 人	132-07	caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcgg agacgctgtccctcacctgcacagcaagcgggtttcactgagcgac aaggcagtgggatggattcgccagcccccagggaaggggctgga gtggattgggaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaaccc gtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaac cagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgt gtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagagcc caaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatactc caaaccttttcaccccaagttcatcaaggagctgagagtgattgaga gtggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagctttctgatg ggagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgcagagg gtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagcggtt cttatacctacaatttatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcc tgctggtgacagtctctagtgctagc	867	QVQLQQWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWIGEINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	794

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
35	VH4-34 IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	VH4-34 CD3 IL8 CDR1-牛 _CDR 2- 牛	132-09	caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcgg agacgctgtccctcacctgcacagcaagcgggtttcactgagcgac aaggcagtgggatggattcgccagccccagggaaggggctgga gtggctgggcagcatcgatacccggcgggaacacagggtacaacc cgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacgtccaagaa ccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctg tgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactagaaaatataccagagc ccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatact ccaaaaccttccacccaagttcatcaaggagctgagagtgattgag agtggaccacacactgcgccaacacacagagattattgtaaagcttctgat gggagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgcagag ggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagcggt tcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggc ctgctggtgacagtctctagtgctagc	868	QVQLQQWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWLGSIDTGGNT GYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	798
36	VH4-34 MutB IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛 _CDR 2- 牛	132-09	caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcgg agacgctgtccctcacctgcacagcaagcgggtttcactgagcgac aaggcagtgggatggattcgccagccccagggaaggggctgga gtggctgggcagcatcgatacccggcgggaacacagggtacaacc cgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacgtccaagaa ccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctg tgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagc ccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatact ccaaaaccttccacccaagttcatcaaggagctgagagtgattgag agtggaccacacactgcgccaacacacagagattattgtaaagcttctgat gggagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgcagag ggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagcggt tcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggc ctgctggtgacagtctctagtgctagc	869	QVQLQQWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWLGSIDTGGNT GYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	798

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
37	VH4-34 MutC IL-8 31D32K50S	VH4-34 CD3 IL8_CDR1-G31DY32K _CDR2-E50S	132-05	caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcgg agacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgaca agtactggagctggattccgccagcccccagggaaggggctggagt ggattgggaagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgtc cctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacca gttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtgt attactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagccc aaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatactcc aaaccttccacccccaagttcatcaaggagctgagagtgattgagag tggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagctttctgatgg gagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgcagaggg tcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagcgggttct tatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctg ctggtgacagtctctagtgctagc	870	QVQLQQWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	800
38	VH4-34 MutE IL-8 5R6E31D32K50S	VH4-34 CD3 IL8 Q5RQ6E_ CDR1-G31DY32K _CDR2-E50S	132-13	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattccgccagcccccagggaaggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagccc aaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatactcc aaaccttccacccccaagttcatcaaggagctgagagtgattgagag tggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagctttctgatgg gagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgcagaggg tcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagcgggttct tatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctg ctggtgacagtctctagt	493	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSS	787

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
39	VH4-34 MutD IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	VH4-34 CD3 IL8_CDR1-牛_CDR 2- 牛	132-09	caggtgcagctacagcagtggggcgcaggactgttgaagccttcgg agacgctgtccctcacctgcacagcaagcgggtttcactgagcgac aaggcagtgggatggattcgccagcccccagggaaggggctgga gtggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaacc cgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaa ccagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctg tgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagc ccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatact ccaaaaccttccacccaagtcatcaaggagctgagagtgattgag agtggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagcttctgat gggagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgcagag ggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagcggt tcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggc ctgctggtgacagtctctagtgctagc	871	QVQLQQWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWLGSIDTGGNT GYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LQLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	798
42	BLV1H12	BLV1H12 HC 牛 V, 人 CH1-2-3 (107)	131-74	caggtccagctgagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtcgacaggcaccaggaaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gctgtcctgacgggctatcgggagagatctgattgcagtaataggcca gcttgtggcacatccgactgctgtgcgtgtctgttcgggaactgcc tgactaccctgcctgtgtcctactcttatacctacaattatgaatggcat gtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctag c	872	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSCPDGYRERS DCSNRPACGTSDCCRVSVF GNCLTTLPVSYSYTYNYEW HVDVWGQGLLVTVSSAS	925

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
43	VH4-34 MutF IL-8 5R6E CD1 牛	VH4-34 IL-8 CDR3 Q5RQ6E_ CDR1-Cow_CDR 2-人	132-11	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcacagcaagcgggtttcactgagcg acaaggcagtgggatggattcgccagccccagggaagggctg gagtggattgggaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaac ccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaaga accagttcctcctgaagctgagctctgtgaccgcggacacggct gtgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagag cccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacatac tccaaacctttccacccccaagttcatcaaggagctgagagtgattga gagtggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagctttctg atgggagagagctctgcctggacccccaaggaaaactgggtgcag agggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcagc ggttcttatacctacaaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagg gcctgctggtgacagtctctagt	494	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWIGEINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSS	788
44	BLV1H12-IL8	BLV1H12 HC 牛 V, CDR3 IL-8, 人 CH1-2-3 (105)	131-76	caggtccagctgagagagagcggccttcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgatacccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagacgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccaga gcccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagacata ctccaaacctttccacccccaagttcatcaaggagctgagagttgattg agagtggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagctttct gatgggagagagctctgcctggacccccaaggaaaactgggtgca gagggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactcaggcag cggttcttatacctacaaattatgaatggcatgtggatgtctgggacag ggcctgctggtgacagtctctagtctagc	873	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGSGSYTYNYEWHV DVWGQGLLVTVSSAS	926

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒# 1	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
45	BLV1H12 HC 牛 V, CDR3 IL-8, 1xG4S	BLV1H12 牛 V 1xGGGGS 接头 · IL-8 - 人 CH 123	131-71	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacaga gcggtggaggaggttctgggaggaccaaggagtgctaaagaacta gatgtcagtgcataaagacatactccaaacctttccacccaagttc atcaaggagctgagagtgattgagagtggaccacactgcgccaac acagagattattgtaaagctttctgatgggagagagctctgcctggac cccaaggaaaactgggtgcagagggtcgtggagaagttcttgaag agggctgagaactcaggaggtggtggatcttcttatacctacaattat gaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctc tagtgctagc	874	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGP RSAKELRCQCIKTYSKPFHP KFIKELRVIESGPHCANTEIIV KLSDGRELCLDPKENWVQR VVEKFLKRAENSGGGGSSY TYNYEWHVDVWGQGLLVT VSSAS	927
46	BLV1H12 HC 牛 V, CDR3 IL-8, 3xG4S	BLV1H12 牛 V 3xGGGGS 接头 · IL-8 - 人 CH 123	131-72	caggtccagctgagagagagcggccctcactggtcaagccatccc agacactgagcctgacatgcacagcaagcgggtttcactgagcga caaggcagtgggatgggtccgacaggcaccaggaaaagccctgg aatggctgggcagcatcgataccggcgggaacacagggtacaatc ccggactgaagagcagactgtccattaccaaggacaactctaaaa gtcaggtgtcactgagcgtgagctccgtcaccacagaggatagtgc aacttactattgcacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacaga gcggtggaggaggttctgggaggcggtggaagtggtggcggaggta gcggaggaccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataa agacatactccaaaccttccaccccaagttcatcaaggagctgag agtgatgagagtggaccacactgcgccaacacagagattattgta aagctttctgatgggagagagctctgcctggaccccaaggaaaact gggtgcagagggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactc aggaggtggtggatctggtggaggcagtggaggtggtggcag ctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacaggg cctgctggtgacagtctctagtgctagc	875	QVQLRESGPSLVKPSQTLS LTCTASGFSLSDKAVGWVR QAPGKALEWLGSIDTGGNT GYNPGLKSRLSITKDNSKSQ VSLSVSSVTTEDSATYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGGGGSGGGGSGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	928

图21(续)

BiDs	IgG1 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
47	VH4-34 MutE 3xG4S IL-8	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, IL-8	132-37	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaagac atactccaaacctttccaccccaagttcatcaaggagctgagagtga ttgagagtggaccacactgcgccaacacagagattattgtaaagctt tctgatgggagagagctctgcctggaccccaaggaaaactgggtgc agagggtcgtggagaaagttcttgaagagggctgagaactcaggag gtggtggatctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttat acctacaattatgaaatggcatgtggatgtctgggacaagggcctgct ggtgacagtctctagtgctagc	876	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	929
48, 68, 72, 75, 80, 94, 100, 101, 111, 115,120, 123, 135	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, ShK	132-35	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaagggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcatgaagtacagggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatcggtggaggagcg cagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctgggacaggggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	877	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSMKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	930

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
49	VH4-34 MutE 3xGGS MOKA	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3:3GGS, MOKA	132-36	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagagcgg aggaagcggaggaagcggagaggaagcggcatcaacgtgaagtgc agcctgccccagcagtgcatcaagcccgcaaggacgccggcatg agattcggcaagtgcatgaacaagaagtgcagatgctacagcgga ggaagcggaggaagcggagaggaagctcttatacctacaattatgaat ggcatgtggatgtcgggggacagggcctgctggtgacagtctctagt gctagc	878	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGSGGSGGSGG SGINVKCSLPQQCIKPCKDA GMRFGKCMNKKCRCYSGG SGGSGGSSYTYNYEWHVD VWGQGLLVTVSSAS	931
50	VH4-34 MutF 3xG4S ShK	VH4-34 Q5RQ6E, CDR1 + 3xG4S, ShK	132-38	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcacagcaagcgggtttcactgagcg acaaggcagtgggatggattcgccagcccccagggaagggggctg gagtggattgggaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaac ccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaaga accagttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggct gtgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagag cggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtag cggaggaaggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgca ccgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttctg caggaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggagg aggcagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggc atgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgcta gc	879	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWIGEINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGSGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSMKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	932

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
51	VH4-34 MutF 3xG4S IL-8	VH4-34 Q5RQ6E, CDR1 牛, 3xG4S, IL-8	132-40	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcctcacctgcacagcaagcgggttttcactgagcg acaaggcagtgggatggattcgccagccccagggaagggggctg gagtggattgggaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaac ccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaaga accagttctcctgaagctgagctctgtgaccgcgcggacacggct gtgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagag cggtggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtag cggaggaccaaggagtgctaaagaacttagatgtcagtgcataaa gacatactccaaaccttccaccccaagttcatcaaggagctgaga gtgattgagagtggaccacactgcgccaacacagagattattgtaa agcttctgatgggagagagctctgcctggaccccaaggaaaactg ggtgcagagggtcgtggagaagttcttgaagagggctgagaactca ggaggtggtgatctggtggaggaggcagtggaggtggtggcagc tcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagggc ctgctggtgacagtctctagtgctagc	880	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWIGEINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGPRSAKELRC QCIKTYSKPFHPKFIKELRVI ESGPHCANTEIIVKLSDGRE LCLDPKENWVQRVVEKFLK RAENSGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	933
52	VH4-34 MutF 3xGGS MOKA	VH4-34 Q5RQ6E, CDR1 牛 3:3xGS, MOKA	132-39	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcctcacctgcacagcaagcgggttttcactgagcg acaaggcagtgggatggattcgccagccccagggaagggggctg gagtggattgggaaatcaatcatagtggaagcaccaactacaac ccgtccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaaga accagttctcctgaagctgagctctgtgaccgcgcggacacggct gtgtattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagag cggaggaagcggaggaagcgggaggaagcggcatcaacgtgaa gtgcagcctgcccacgcagtgcatcaagccctgcaaggacgccgg catgagattcggcaagtgcatgaacaagaagtgcagatgctacag cggaggaagcggaggaagcgggaggaagctcttatacctacaatta tgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtct ctagtgctagc	881	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCTASGFSLSDKAVGWIR QPPGKGLEWIGEINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGGSGG SGINVKCSLPQQCIKPCKDA GMRFGKCMNKKCRCYSGG SGGSGGGSSYTYNYEWHVD VWGQGLLVTVSSAS	934

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
53, 155	VH4-34 MutE 3xG4S ProTxII	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, ProTxII	132-31	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcggg aggatactgccagaagtggatgtggacctgcgacacgcgagagga agtgctgcgagggcatggtgtgcaggctgtggtgcaagaagaagaagct gtgggaggtggtgatctggtggaggaggcagtggaggtggtgg cagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggggaca gggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	882	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGYCQKWMWT CDSERKCCEGMVCRLWCK KKLWGGGGSGGGGSGGG GSSYTYNYEWHVDVWGQG LLVTVSSAS	935
54, 78, 156	VH4-34 MutE 3xG4S GPTX1	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, 3xG4S, GPTX1	132-34	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcggg aggagactgcctgggctcatgaggaagtgcatcccgacaacga caagtgctgcaggcccaacctggtgtgcagcaggacccacaagtg gtgcaagtacgtgttcggaggtggtggatctggtggaggaggcagt ggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgtggat gtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	883	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGDCLGFMRKC IPDNDKCCRPNLVCSRTHK WCKYVFGGGGSGGGGSG GGGSSYTYNYEWHVDVWG QGLLVTVSSAS	936

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
55, 64, 102, 110, 112, 121, 125, 160, 163, 166, 169	VH4-34 MutE No Knob	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 牛茎 - 3xGGS	132-49	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg aggaagcggaggaagcggaggaaagctcttatacctacaattatga atggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagtctcta gtgctagc	884	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGSGG SSYTYNYEWHVDVWGQGL LVTVSSAS	937
56, 124, 145, 146, 147, 148	VH4-34 MutE 1xG4S ShK	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 牛茎 - 1xG4S ShK	132-53	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg tggaggaggttctggaggaggaggctgcatcgacaccatcccaa gagccgatgcaccgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacag gctgagcttctgcaggaagacctgcggcacctgcggaggtggtgga tcttcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggggacagg gcctgctggtgacagtctctagtgctagc	885	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGSGGSGGR SCIDTIPKSRCTAFQCKHSM KYRLSFCRKTCGTCGGGGS SYTYNYEWHVDVWGQGLL VTVSSAS	938

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
57	VH4-34 MutE ShK-16K 1xG4S	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 牛茎 1xG4S ShK-16K	132-52	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggagggaggttctggaggaaggagctgcatcgacaccatcccaa gagccgatgcaccgccttcaagtgcaagcacagcatgaagtacag gctgagcttctgcaggaagacctgcggcacctgcggaggtggtgga tcttcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggacagg gcctgctggtgacagtctctagtgctagc	886	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGR SCIDTIPKSRCTAFKCKHSM KYRLSFCRKTCGTCGGGGS SYTYNYEWHVDVWGQGLL VTVSSAS	939
58	MutE ShK-16K 3xG4S	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 牛茎 3xG4S ShK-16K	132-56	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccaagagccgatgcaccg ccttcaagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggaggagg cagtggaggtggtggcagctctatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	887	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGRSCIDTIPKS RCTAFKCKHSMKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	940

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
59, 137, 144, 149, 153, 159, 161, 162, 164, 165, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179	VH4-34 MutE Shk-无接头	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 Shk-无接头	132-61	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatacccagagcag gagctgcatcgacacaccatcccaagagccgatgcaccgccttcca gtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagctctgcaggaagac ctgcggcacctgctcttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtct ggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	888	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSMKYRLSFCR KTCGTCSYTYNYEWHVDV WGQGLLVTVSSAS	941

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
60, 69, 73, 76, 138	VH4-34 MutE G-ShK-G	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32IK, E50S, CDR3 G-ShK-G	132-62	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagcgg caggagctgcatcgacaccatcccaagagccgatgcaccgcctt ccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttctgcaggaa gacctgcggcacctgcggatcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	889	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGRSCIDTIPK SRCTAFQCKHSMKYRLSFC RKTCGTCGSYTYNYEWHVD VWGQGLLVTVSSAS	942
61, 139	VH4-34 MutE GG-ShK-GG	VH4-34 MutE GG-ShK-GG	132-63	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagcgg cgggaggagctgcatcgacaccatccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggcttatacctacaattatgaat ggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagtctctagt gctagc	890	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGRSCIDTIP KSRCTAFQCKHSMKYRLSF CRKTCGTCGGSYTYNYEW HVDVWGQGLLVTVSSAS	943

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
65,140	VH4-34 MutE GSGG-Shk-GGGG	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GSGG-Shk-GGGG	132-75	caggtgcagctaagagagtggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaaggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctcctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg ttctggaggaaggagctgcatcgacaccatcccaagagccgatg caccgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttc tgcaggaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatcttataccta caattatgaatggcatgtggatgtctgggacaggccctgctggtga cagtctctagtgctagc	891	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGSGGGRSCID TIPKSRCTAFQCKHSMKYRL SFCRKTCGTCGGGGSYTYN YEWHVDVWGQGLLVTVSS AS	944
66,141	VH4-34 MutE GGGG-Shk-GGGG	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 GGGG-Shk-GGGG	132-76	caggtgcagctaagagagtggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaaggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctcctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg tggaggaggtaggagctgcatcgacaccatccccaagagccgatg caccgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttc tgcaggaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatcttataccta caattatgaatggcatgtggatgtctgggacaggccctgctggtga cagtctctagtgctagc	892	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGSGGGRSCID TIPKSRCTAFQCKHSMKYRL SFCRKTCGTCGGGGSYTYN YEWHVDVWGQGLLVTVSS AS	945

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
67, 70, 74, 77, 142	VH4-34 MutE GGG-Shk-GGG	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K _E50S, CDR3 GGG-Shk-GGG	132-77	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg aggaggtaggagctgcatcgacacaccatcccaaagagccgatgca ccgccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttctg caggaagacctgcggcacctgcggtggtggatcttatacctacaatt atgaatggcatgtggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtc tctagtgctagc	893	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGRSCIDTI PKSRCTAFQCKHSMKYRLS FCRKTCGTCGGGSYTYNYE WHVDVWGQGLLVTVSSAS	946
92, 95, 103	VH4-34 MutE 3xG4S ShK S62G	VH4-34 Q5RQ6E S62G MutE . CD1_G31D Y32K_CD2 _E50S_CD 3_3XG4S_ Shk	133-76	caggtgcagctaagagagtgggggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgg gcctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaataccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcatgaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggaggagg cagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctgggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	894	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPGLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSMKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	947

图21(续)

BiDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
104, 113, 119, 122	VH4-34 MutE 2xG4S ShK	VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1 _G31DY32K _CD2_E50 S_CDR3_2 xG4S ShK	134-12	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcccttcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg aggcggtggaagtggtggcggaggtagcggaggaagaggagctgc atcgacaccatcccccaagagccgatgcaccgcctccagtgcaag cacagcatgaagtacaggctgagcttctgcaggaagacctgcggc acctgcggtggaggaggcagtggaggtggtggcagctcttatacct acaattatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtg acagtctctagtgctagc	895	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGRSCIDTIPKSRCTAFQ CKHSMKYRLSFCRKTCGTC GGGGSGGGGSSYTYNYEW HVDVWGQGLLVTVSSAS	948
105	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21Q)	VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1 _G31DY32K _CD2_E50 S_CDR3_3 xG4S ShK (M21Q)	134-13	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcccttcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggaggaggttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagccaagaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggaggagg cagtggaggtggtggcagcttataccacaattatgaatggcatgt ggatgtctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	896	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSQKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	949

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
106	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21L)	VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1 _G31DY32K _CD2_E50 S_CDR3_3 xG4S ShK (M21L)	134-14	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactacgagcgg tggagggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcctgaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcgggagctgtggtgatctggtggaggagg cagtggagggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	897	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSLKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	950
107, 114	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21F)	VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1 _G31DY32K _CD2_E50 S_CDR3_3 xG4S ShK (M21F)	134-15	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactacgagcgg tggagggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcctgaagtacaggctgagcttctgcagg aagacctgcggcacctgcgggagctgtggtgatctggtggaggagcc agtggagggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgtg gatgtctgggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	898	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSFKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	951

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
108	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21I)	VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1 _G31DY32K _CD2_E50 S_CDR3_3 xG4S ShK (M21I)	134-16	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggagggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcatcaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggaggagg cagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	899	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSIKYRLSFCRK TCGTCGGGGSGGGGSGGG GSSYTYNYEWHVDVWGQG LLVTVSSAS	952
109	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21A)	VH4-34 Q5RQ6E MutE_CD1 _G31DY32K _CD2_E50 S_CDR3_3 xG4S ShK (M21A)	134-17	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaatactaccagagcgg tggagggagttctggaggcggtggaagtggtggcggaggtagcgg aggaaggagctgcatcgacaccatcccccaagagccgatgcaccg ccttccagtgcaagcacagcgccaagtacaggctgagcttctgcag gaagacctgcggcacctgcggaggtggtggatctggtggaggagg cagtggaggtggtggcagctcttatacctacaattatgaatggcatgt ggatgtctggggacagggcctgctggtgacagtctctagtgctagc	900	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGG GSGGGGSGGGRSCIDTIPKS RCTAFQCKHSAKYRLSFCR KTCGTCGGGGSGGGGSGGG GGSSYTYNYEWHVDVWGQ GLLVTVSSAS	953

图21(续)

BIDs	IgG 名称	重链名称	重链质粒#	VH DNA 序列	SEQ ID NO: (VH DNA)	VH 氨基酸序列	SEQ ID NO: (VH aa)
157	VH4-34MutE 1xG4S ProTxII	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 牛茎 1xG4S ProTxII	132-54	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg tggaggaggttctggaggatactgccagaagtggatgtggacctgc gacacgcgagaggaagtgctgcgagggcatggtgtgcaggctgtgg tgcaagaagaagctgtggggaggtggtggatcttcttatacctacaat tatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcctgctggtgacagt ctctagtgctagc	901	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGGY CQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLWGGGGSS YTYNYEWHVDVWGQGLLV TVSSAS	954
158	VH4-34MutE 1xG4S GPTX1	VH4-34 Q5RQ6E, G31DY32K, E50S, CDR3 牛茎 1xG4S GPTX1	132-55	caggtgcagctaagagagtgggcgcaggactgttgaagccttcg gagacgctgtcccctcacctgcgctgtctatggtgggtccttcagtgac aagtactggagctggattcgccagccccagggaagggggctggag tggattgggagcatcaatcatagtggaagcaccaactacaacccgt ccctcaagagtcgagtcaccatatcagtagacacgtccaagaacc agttctccctgaagctgagctctgtgaccgccgcggacacggctgtg tattactgtacctctgtgcaccaggaaactaagaaaataccagagcgg tggaggaggttctggaggagactgcctgggcttcatgaggaagtgc atcccgacaacgacaagtgctgcaggcccaacctggtgtgcagc aggacccacaagtggtgcaagtaccgttgttcggaggtggtgcatcttc ttatacctacaattatgaatggcatgtggatgtctgggggacagggcct gctggtgacagtctctagtgctagc	902	QVQLREWGAGLLKPSETLS LTCAVYGGSFSDKYWSWIR QPPGKGLEWIGSINHSGST NYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCTS VHQETKKYQSGGGGSGGGD CLGFMRKCIPDNDKCCRPN LVCSRTHKWCKYVFGGGG SSYTYNYEWHVDVWGQGL LVTVSSAS	955

图21(续)

BIDs	IgG I 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
201	BLV1H12 GGS1:1 ProTxII	BLV1H12 LC 卡 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacgtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
202	BLV1H12 GGS1:2 ProTxII	BLV1H12 LC 卡 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacgtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
203	BLV1H12 GGS2:1 ProTxII	BLV1H12 LC + V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgcccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaaacacagctactctgaccaatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctgaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
32, 204	BLV1H12 GGS1:1 Moka	BLV1H12 LC + V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgcccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaaacacagctactctgaccaatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctgaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
30, 205, 227	BLV1H12 GGS1:2 Moka	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgttggaagcggcaccacactgacagtcctc ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggccctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccacccacacctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
31, 206	BLV1H12 GGS2:1 Moka	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgttggaagcggcaccacactgacagtcctc ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggccctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccacccacacctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
33, 41, 207	BLV1H12 GGS3:3 Moka	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
208	BLV1H12 GGS1:1 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
209	BLV1H12 GGS1:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC CowV HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccttgggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
210	BLV1H12 GGS2:1 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC CowV HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccttgggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
211	BLV1H12 GGS2:2 ProTxII	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
212	BLV1H12 GGS2:4 ProTxII	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
213	BLV1H12 GGS4:2 ProTxII	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtcctа ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
214	BLV1H12 GGS2:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtcctа ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
215	BLV1H12 GGS 2:3 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagccccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
216	BLV1H12 GGS 2:4 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagccccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG	名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
217	BLV1H12 GGS 3:2 GG-ProTxII-GG		BLV1H12 LC 牛 /V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
218	BLV1H12 GGS 3:3 GG-ProTxII-GG		BLV1H12 LC 牛 /V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
219	BLV1H12 GGS 4:2 GG-ProTxII-GG	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
220	BLV1H12 GTLV 3xG4S ProTxII	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtcctа ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
221	BLV1H12 GTLV 3xG4S ShK	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcgggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacgggcgacacatccagagcttctgggggtcccgatcggttc tcagggagcagatccggaaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
222	BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (K16, D20)	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcgggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacgggcgacacatccagagcttctgggggtcccgatcggttc tcagggagcagatccggaaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
223	BLV1H12 GTLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D20)	BLV1H12 LC：+ V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaagggctgcccctcggttcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaagggcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
79, 224	BLV1H12 GTLV 3xG4S GpTx-1	BLV1H12 LC：+ V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaagggctgcccctcggttcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaagggcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
225	BLV1H12 GTLV 6xG4S	BLV1H12 LC + V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctgccagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
226	BLV1H12 GTLV 1xG4S Bsals (wStop)	BLV1H12 LC + V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctgccagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
25, 228	BLV1H12 GLLV 3xG4S ProTxII	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccagcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcgattc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtcctа ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacacaactacgtacggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
29, 40, 229	BLV1H12 GLLV 3xG4S ShK	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccagcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcgattc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtcctа ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacacaactacgtacggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG1 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
26, 230	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (K16,D20)	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtcccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagccccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
27, 231	BLV1H12 GLLV 3xG4S OSK1 (P12,K16,D20)	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtcccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagccccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
28, 232	BLV1H12 GLLV 3xG4S GpTx-1	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggcc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattatttctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaagcagatagca gcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
34	VH4-34 MutA IL-8 CD1 牛	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L	132-25	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggcc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctctaaact gctcatttatgacaataacaagcgcccatcoggaatcoctgaccgat tcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcactgg gcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcagag gacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactctttacagtc ctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttccgccctcc tctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataag tgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagc agcccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaaca aagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgc ctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgc atgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgtt ca	443	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCASAEDSSSNA VFGSGTTLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTEC S	804

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
35	VH4-34 IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	VL1-51 Lc	132-21	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagcccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaa tgttca	456	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCASAEDSSSNA VFGSGTTLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTEC S	805
36	VH4-34 MutB IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L	132-25	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagcccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaa tgttca	443	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPKLLIYDNNKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQ TGDEADYYCASAEDSSSNA VFGSGTTLTVLGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSP VKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTEC S	804

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
37	VH4-34 MutC IL-8 31D32K50S	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgctctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgactctaccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
38	VH4-34 MutE IL-8 5R6E31D32K50S	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgctctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgactctaccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
39	VH4-34 MutD IL-8 CDR1 牛 CDR2 牛	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aaltacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
42	BLV1H12	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggttcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatccctggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgcccctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg actctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
43	VH4-34 MutF IL-8 5R6F CD1 牛	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatgggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgactctacccgggagccgtgacagtggccgaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
44	BLV1H12-IL8	BLV1H12 LC 牛 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgcctggcagtgcccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtcccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattactgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
45	BLV1H12 HC 半 V, CDR3 IL-8, 1xG4S	BLV1H12 LC 半 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagccccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807
46	BLV1H12 HC 半 V, CDR3 IL-8, 3xG4S	BLV1H12 LC 半 V HuLamC	131-73	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agcgggtctcaatcacctgtagcgggtcttcctccaatgtcggcaac ggctacgtgtcttggtatcagctgatcccctggcagtgccccacgaacc ctgatctacggcgacacatccagagcttctgggtccccgatcggttc tcagggagcagatccggaaacacagctactctgaccatcagctccc tgcaggctgaggacgaagcagattattctgcgcatctgccgaggac tctagttcaaatgccgtgtttggaagcggcaccacactgacagtccta ggtcagccccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccctcctct gaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcataagtg acttctaccccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagca gccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacccctccaaacaa agcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcct gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcat gaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaatgttc a	474	QAVLNQPSSVSGSLGQRVS ITCSGSSSNVGNGYVSWYQ LIPGSAPRTLIYGDTSRASG VPDRFSGSRSGNTATLTISS LQAEDEADYFCASAEDSSS NAVFGSGTTLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPT ECS	807

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
47	VH4-34 MutE 3xG4S IL-8	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacog attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
48, 68, 72, 75, 80, 94, 100, 101, 111, 115,1 20, 123, 135	VH4-34 MutE 3xG4S ShK	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacog attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
49	VH4-34 MutE 3xGGS MOKA	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcaatcaagcaacatcgggaat aaltacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
50	VH4-34 MutF 3xG4S ShK	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcaatcaagcaacatcgggaat aaltacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
51	VH4-34 MutF 3xG4S IL-8	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcaatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctgtgtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
52	VH4-34 MutF 3xGGS MOKA	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcaatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctgtgtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
53, 155	VH4-34 MutE 3xG4S ProTxII	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaactacgcgggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
54, 78, 156	VH4-34 MutE 3xG4S GPTX1	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaactacgcgggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG	名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
55, 64, 102, 110, 112, 121, 125, 160, 163, 166, 169	VH4-34 MutE No Knob		VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaaccaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
56, 124, 145, 146, 147, 148	VH4-34 MutE 1xG4S ShK		VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaaccaccacacccctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
57	VH4-34 MutE ShK-16K 1xG4S	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
58	MutE ShK-16K 3xG4S	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
59, 137, 144, 149, 153, 159, 161, 162, 164, 165, 167, 168, 170, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 178, 179	VH4-34 MutE Shk-无接头	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacacaacgtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
60, 69, 73, 76, 138	VH4-34 MutE G-ShK-G	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgaagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagcaagacagtggcccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
61, 139	VH4-34 MutE GG-ShK-GG	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgaagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagcaagacagtggcccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
65,140	VH4-34 MutE GSGG-Shk-GGGG	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
66,141	VH4-34 MutE GGGG-Shk-GGGG	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
67, 70, 74, 77, 142	VH4-34 MutE GGG-Shk-GGG	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcaatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
92, 95, 103	VH4-34 MutE 3xG4S ShK S62G	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcaatcaagcaaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacacctccaa acaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
104, 113, 119, 122	VH4-34 MutE 2xG4S ShK	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacog attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
105	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21Q)	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagccagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacog attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
106	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21L)	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
107, 114	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21F)	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactatigcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BIDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
108	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21I)	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatgggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
109	VH4-34 MutE 3xG4S ShK (M21A)	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatgggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgacg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgtgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaaggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)

BiDs	IgG 名称	轻链名称	轻链质粒#	VL-CL DNA 序列	SEQ ID NO: (VL DNA)	VL-CL 氨基酸序列	Seq ID NO: (VL aa)
157	VH4-34MutE 1xG4S ProTxII	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatgggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaagggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780
158	VH4-34MutE 1xG4S GPTX1	VL1-51 S2A, T5N, P8S, A12G, A13S, P14L, K46R, L47T, D51G, N52D, N53T	132-27	caggccgtcctgaaccagccaagcagcgtctccgggtctctgggggc agaaggtgactatcagctgctctggctcatcaagcaacatcgggaat aattacgtcagctggtaccagcagctgcctggaacagctcctagaa ccctcatttatgggcgacacaaagcgcccatccggaatccctgaccg attcagcggaagcaaatcagggacctctgcaactctgggaatcact gggcttcagacaggagatgaggcagattactattgcgcctctgcag aggacagctccagcaatgccgttgttcgggtctggtaccactcttaca gtcctaggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttccgccc tcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcat aagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagat agcagccccgtcaagggcgggagtggaaacaaccacacccctccaa acaaagcaacacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctga cgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtca cgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggccctacagaa tgttca	486	QAVLNQPSSVSGSLGQKVTI SCSGSSSNIGNNYVSWYQQ LPGTAPRTLIYGDTKRPSGI PDRFSGSKSGTSATLGITGL QTGDEADYYCASAEDSSSN AVFGSGTTLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKY AASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	780

图22(续)