(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117083300 A
(43)申请公布日 2023.11.17

(21)申请号 202280026995.1
(22)申请日 2022.04.05
(30)优先权数据
63/171,705 2021.04.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.10.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/023402 2022.04.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/216653 EN 2022.10.13
(71)申请人 神话治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 A·J·尼科尔斯 B·P·菲斯克 N·杰拉
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 邹宗亮
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

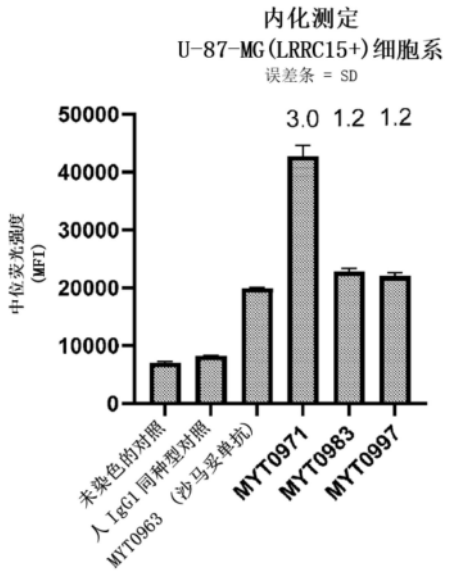
权利要求书10页 说明书217页
序列表290页 附图241页

(54)发明名称

抗原结合蛋白构建体和抗体及其用途

(57)摘要

本文提供了抗原结合蛋白构建体和抗体及其用途。



CN 117083300 A

1.一种抗体,其中所述抗体包含:

(a)选自以下各项的组的重链可变结构域和轻链可变结构域:

(i)与SEQ ID NO:1具有至少90%同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:1中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:33、34、50、52、57、59、100、102、103、107、108和109;和/或

与SEQ ID NO:2具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:32、34、50、51、89、90、92、93、94和96;

(ii)与SEQ ID NO:84具有至少90%同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:27、29、32、50、54、58、99、100、102、104和105;和/或

与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97和100;

(iii)与SEQ ID NO:178具有至少90%同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:178中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:33、52、56、57或106;和/或

与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:179中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:25、26、28、29、31、36、37、57、59、94、95、96和100;和

(iv)与SEQ ID NO:272具有至少90%同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:272中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:24、27、29、62、63、98和108;和/或

与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:27、28、29、31、32、89、92和93;

(b)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列,其包含下列中的一项或多项:

(i)在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;

(ii)在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及

(iii)在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代;

和/或

SEQ ID NO:353的轻链C_L序列,其包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

2.如权利要求1所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代。

3.如权利要求2所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:273。

4.如权利要求1所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代。

5.如权利要求4所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:273。

6.如权利要求1所述的抗体,其中所述抗体:

SEQ ID NO:353的所述轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

7.如权利要求6所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:359;

(ii)分别地,SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:365;

(iii)分别地,SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:371;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:377。

8.如权利要求1所述的抗体,其中:

SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及

SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

9.如权利要求8所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:359;

(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:365;

(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:371;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:377;

10.如权利要求1所述的抗体,其中:

SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;并且

SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

11.如权利要求10所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:359;

(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:365;

(iii)分别地,SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:371;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:377。

12.如权利要求1所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。

13.如权利要求12所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:356和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:273。

14.如权利要求1所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及

在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。

15.如权利要求16所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:273。

16.如权利要求1所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;并且

在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。

17.如权利要求18所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:273。

18.如权利要求1-17任一项所述的抗体,其中所述抗体还包含缀合至下列中的一者或

多者的细胞毒性药物：

(a)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3,其包含下列中的一项或多项：

(i)氨基酸位置103处的半胱氨酸；

(ii)氨基酸位置109处的半胱氨酸；

(iii)氨基酸位置112处的半胱氨酸;和/或

(b)SEQ ID NO:353的氨基酸位置107处的半胱氨酸。

19.如权利要求6-11和18中任一项所述的抗体,其中所述抗体还包含与SEQ ID NO:353的位置98处的半胱氨酸缀合的细胞毒性剂或细胞抑制剂。

20.如权利要求12-18中任一项所述的抗体,其中所述抗体还包含与SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的位置1处的半胱氨酸缀合细胞毒性剂或细胞抑制剂。

21.如权利要求18-20中任一项所述的抗体,其中所述细胞毒性剂或细胞抑制剂是缀合毒素、放射性同位素、药物或小分子。

22.如权利要求1-21中任一项所述的抗体,

其中：

(a)所述抗体在约4.0至约6.5的pH下的解离速率比在约7.0至约8.0的pH下的解离速率快;或者

(b)所述抗体在约4.0至约6.5的pH下的解离常数(K_D)比在约7.0至约8.0的pH下的K_D大。

23.如权利要求18-22中任一项所述的抗体,其中包含所述抗体的组合物：

提供以下中的一项或多项：

与包含相同量的对照抗体的组合物相比,靶哺乳动物细胞中毒素释出的增加；

与包含相同量的对照抗体的组合物相比,靶哺乳动物细胞杀伤的增加;以及

与包含相同量的对照抗体的组合物相比,所述靶哺乳动物细胞中内溶酶体递送的增加。

24.如权利要求1-23中任一项所述的抗体,其中包含所述抗体的组合物：

与包含相同量的对照抗体的组合物相比,引起靶哺乳动物细胞的表面上呈递的LRRC15水平的降低更少;或

不会引起所述靶哺乳动物细胞的所述表面上呈递的LRRC15水平有可检测的降低。

25.如权利要求23或24所述的抗体,其中在所述抗体被靶哺乳动物细胞内化之后所述抗体在所述靶哺乳动物细胞中降解。

26.如权利要求23-25中任一项所述的抗体,其中所述靶哺乳动物细胞是癌细胞。

27.如权利要求23-26中任一项所述的抗体,其中所述抗体对所述靶哺乳动物细胞有细胞毒性或细胞抑制性。

28.如权利要求1-27中任一项所述的抗体,其中所述抗体具有导致对癌细胞的选择性相对于对非癌细胞的选择性增加的亲合力。

29.如权利要求1-28中任一项所述的抗体,其中所述抗体：

与非人灵长类动物LRRC15和人LRRC15有交叉反应性;或

与非人灵长类动物LRRC15、人LRRC15以及大鼠LRRC15和小鼠LRRC15中的一者或两者有交叉反应性。

30.如权利要求1-29中任一项所述的抗体,其中与对照抗体在体内的半衰期相比,所述抗体在体内的半衰期增加。

31.一种药物组合物,其包含有效量的权利要求1-30所述的抗体中的任一种抗体,其中所述第一抗原结合结构域包含(a)至(d)中的一项:

(a)SEQ ID NO:2:SEQ ID NO:61:SEQ ID NO:63:SEQ ID NO:64:SEQ ID NO:65:SEQ ID NO:71:SEQ ID NO:72:SEQ ID NO:74:SEQ ID NO:75:SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:78的轻链可变结构域和/或

SEQ ID NO:1:SEQ ID NO:20:SEQ ID NO:21:SEQ ID NO:23:SEQ ID NO:25:SEQ ID NO:30:SEQ ID NO:32:SEQ ID NO:43:SEQ ID NO:45:SEQ ID NO:46:SEQ ID NO:50:SEQ ID NO:51:SEQ ID NO:52:SEQ ID NO:80:SEQ ID NO:81:SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:83的重链可变结构域,

其中所述第一抗原结合结构域不包含(i)SEQ ID NO:2的轻链可变结构域和SEQ ID NO:1的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:2的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:20、21、23、25、30、32、43、45、46、50-52或80-83之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:1的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:61、63-65、71、72、74-76或78之一的轻链可变结构域;

(b)SEQ ID NO:85:SEQ ID NO:137:SEQ ID NO:139:SEQ ID NO:140:SEQ ID NO:142:SEQ ID NO:144:SEQ ID NO:145:SEQ ID NO:146:SEQ ID NO:148:SEQ ID NO:149:SEQ ID NO:153:SEQ ID NO:154:SEQ ID NO:156:SEQ ID NO:157:SEQ ID NO:158:SEQ ID NO:161:SEQ ID NO:169:SEQ ID NO:170:SEQ ID NO:171:SEQ ID NO:172:SEQ ID NO:173:SEQ ID NO:174:SEQ ID NO:175:SEQ ID NO:176或SEQ ID NO:177的轻链可变结构域,和/或

SEQ ID NO:84:SEQ ID NO:93:SEQ ID NO:95:SEQ ID NO:98:SEQ ID NO:101:SEQ ID NO:102:SEQ ID NO:106:SEQ ID NO:110:SEQ ID NO:120:SEQ ID NO:121:SEQ ID NO:122:SEQ ID NO:124:SEQ ID NO:126:SEQ ID NO:127或SEQ ID NO:166的重链可变结构域,

其中所述第一抗原结合结构域不包含(i)SEQ ID NO:85的轻链可变结构域和SEQ ID NO:84的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:85的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:93、95、98、101、102、106、110、120-122、124、126、127或166之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:84的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:137、139、140、142、144-146、148、149、153、154、156-158、161或169-177之一的轻链可变结构域;

(c)SEQ ID NO:179:SEQ ID NO:229:SEQ ID NO:230:SEQ ID NO:232:SEQ ID NO:233:SEQ ID NO:235:SEQ ID NO:240:SEQ ID NO:241:SEQ ID NO:246:SEQ ID NO:248SEQ ID NO:251:SEQ ID NO:252:SEQ ID NO:253:SEQ ID NO:257:SEQ ID NO:263:SEQ ID NO:264:SEQ ID NO:268:SEQ ID NO:269:SEQ ID NO:270或SEQ ID NO:271的轻链可变结构域,和/或

SEQ ID NO:178:SEQ ID NO:196:SEQ ID NO:201:SEQ ID NO:205:SEQ ID NO:206:SEQ ID NO:225:SEQ ID NO:258:SEQ ID NO:259:SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261的重链可变结构域,

其中所述第一抗原结合结构域不包含(i)SEQ ID NO:179的轻链可变结构域和SEQ ID NO:178的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:179的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:196、201、205、206、225或258-261之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:178的重链可变结

构域和不是SEQ ID NO:229、230、232、233、235、240、241、246、248、251-253、257、263、264或268-271之一的轻链可变结构域;并且

(d)SEQ ID NO:273:SEQ ID NO:327:SEQ ID NO:328:SEQ ID NO:329:SEQ ID NO:331:SEQ ID NO:332:SEQ ID NO:342:SEQ ID NO:345或SEQ ID NO:346的轻链可变结构域,和/或

SEQ ID NO:272:SEQ ID NO:281:SEQ ID NO:284:SEQ ID NO:286:SEQ ID NO:305:SEQ ID NO:306:SEQ ID NO:311或SEQ ID NO:321的重链可变结构域,

其中所述第一抗原结合结构域不包含(i)SEQ ID NO:273的轻链可变结构域和SEQ ID NO:272的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:273的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:281、284、286、305、306、311或321之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:272的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:327-329、331、332、342、345或346之一的轻链可变结构域。

32.一种试剂盒,其包含至少一个剂量的权利要求1-30中任一项所述的抗体或权利要求31所述的药物组合物。

33.一种治疗癌症的方法,所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求1-30中任一项所述的抗体或如权利要求31所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

34.一种减小受试者中的肿瘤体积的方法,其中所述肿瘤的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求1-30中任一项所述的抗体或如权利要求31所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

35.一种在受试者中的癌细胞中诱导细胞死亡的方法,其中所述癌细胞表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位,其中所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求1-30中任一项所述的抗体或如权利要求31所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

36.一种降低患有癌症的受试者中发展成转移的风险或降低发展成另外的转移的风险的方法,其中所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求1-30中任一项所述的抗体或如权利要求31所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

37.一种抗体,其中所述抗体包含:

(a)选自由以下组成的组的重链可变结构域和轻链可变结构域:

(i)分别地,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:273;

(b)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列,其包含下列取代中的一者或多者:

(i)在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨

酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;

(ii)在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及

(iii)在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代;

和/或

SEQ ID NO:353的轻链C_L序列,其包括在位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

38.如权利要求37所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代。

39.如权利要求38所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:273。

40.如权利要求37所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代。

41.如权利要求40所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:273。

42.如权利要求37所述的抗体,其中:

SEQ ID NO:353的所述轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

43.如权利要求42所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:359;

(ii)分别地,SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:365;

(iii)分别地,SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:371;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:377。

44.如权利要求37所述的抗体,其中:

SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及

SEQ ID NO:353的所述轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

45.如权利要求44所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:359;

(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:365;

(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:371;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:377。

46.如权利要求37所述的抗体,其中:

SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;并且

SEQ ID NO:353的所述轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

47.如权利要求46所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:359;

(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:365;

(iii)分别地,SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:371;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:377。

48.如权利要求37所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。

49.如权利要求48所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:356和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:273。

50.如权利要求37所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及

在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。

51.如权利要求50所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:273。

52.如权利要求37所述的抗体,其中SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的所述重链CH1-CH2-CH3序列包含:

在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;并且

在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。

53.如权利要求52所述的抗体,其中所述抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:

(i)分别地,SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:2;

(ii)分别地,SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:85;

(iii)分别地,SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:179;和

(iv)分别地,SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:273。

54.如权利要求37-53任一项所述的抗体,其中所述抗体还包含缀合至下列中的一者或多者的细胞毒性药物:

(a)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3,其包含下列中的一项或多项:

(i)氨基酸位置103处的半胱氨酸;

(ii)氨基酸位置109处的半胱氨酸;以及

(iii)氨基酸位置112处的半胱氨酸;和/或

(b)SEQ ID NO:353的氨基酸位置107处的半胱氨酸。

55.如权利要求42-47和54中任一项所述的抗体,其中所述抗体还包含与SEQ ID NO:353的位置98处的半胱氨酸缀合的细胞毒性剂或细胞抑制剂。

56.如权利要求48-55中任一项所述的抗体,其中所述抗体还包含与SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的位置1处的半胱氨酸缀合细胞毒性剂或细胞抑制剂。

57.如权利要求54-56中任一项所述的抗体,其中所述细胞抑制剂或细胞毒性剂是缀合毒素、放射性同位素、药物或小分子。

58.如权利要求54-57中任一项所述的抗体,其中所述抗体对靶哺乳动物细胞有细胞毒性或细胞抑制性。

59.如权利要求58所述的抗体,其中在所述抗体被所述靶哺乳动物细胞内化之后所述抗体在所述靶哺乳动物细胞中降解。

60.如权利要求58或59所述的抗体,其中所述靶哺乳动物细胞是癌细胞。

61.如权利要求37-60中任一项所述的抗体,其中所述抗体具有导致对癌细胞的选择性相对于对非癌细胞的选择性增加的亲合力。

62.如权利要求37-61中任一项所述的抗体,其中所述抗体:

与非人灵长类动物LRRC15和人LRRC15有交叉反应性;或

与非人灵长类动物LRRC15、人LRRC15以及大鼠LRRC15和小鼠LRRC15中的一者或两者有交叉反应性。

63.如权利要求37-62中任一项所述的抗体,其中与对照抗体在体内的半衰期相比,所述抗体在体内的半衰期增加。

64.如权利要求58-60中任一项所述的抗体,其中所述靶哺乳动物细胞是癌细胞。

65.一种药物组合物,其包含有效量的权利要求37-64所述的抗体中的任一种抗体。

66.一种试剂盒,其包含至少一个剂量的权利要求37-64中任一项所述的抗体或权利要

求65所述的药物组合物。

67.一种治疗癌症的方法,所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求37-64中任一项所述的抗体或如权利要求65所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

68.一种减小受试者中的肿瘤体积的方法,其中所述肿瘤的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求37-64中任一项所述的抗体或如权利要求65所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

69.一种在受试者中的癌细胞中诱导细胞死亡的方法,其中所述癌细胞表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位,其中所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求37-64中任一项所述的抗体或如权利要求65所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

70.一种降低患有癌症的受试者中发展成转移的风险或降低发展成另外的转移的风险的方法,其中所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:

将治疗有效量的权利要求37-64中任一项所述的抗体或如权利要求65所述的药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

抗原结合蛋白构建体和抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年4月7日提交的美国临时专利申请序列号63/171,705的优先权;其全部内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及生物技术领域,并且更具体地涉及抗原结合分子。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含序列表,该序列表已经以命名为45395-0045WO_SL.txt的ASCII文本文件电子提交。ASCII文本文件创建于2022年4月4日,大小为515千字节。ASCII文本文件中的材料的全部内容据此以引用方式并入本文。

背景技术

[0006] 已经设计了抗体-药物缀合物来对抗多种疾病。这种方法的一个特定优点是抗体-药物缀合物能够具有细胞抑制或细胞毒性作用。尽管经过多年的开发,但需要改良的抗体-药物缀合物。

发明内容

[0007] 本发明基于以下概念:可以生成抗原结合蛋白构建体和抗体,其展示出增强的功效(例如,以下的一项或多项:靶哺乳动物细胞中毒素释出的增加(例如,可检测的增加)、靶哺乳动物细胞杀伤的增加(例如,可检测的增加)和内溶酶体递送的增加(例如,可检测的增加))。

[0008] 本文提供了抗体,其中所述抗体包含(a)选自以下各项的组的重链可变结构域和轻链可变结构域:(i)与SEQ ID NO:1具有至少90%同一性的重链可变结构域,并且其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:1中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:33、34、50、52、57、59、100、102、103、107、108和109;和/或与SEQ ID NO:2具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:32、34、50、51、89、90、92、93、94和96;(ii)与SEQ ID NO:84具有至少90%同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:27、29、32、50、54、58、99、100、102、104和105,和/或与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97和100;(iii)与SEQ ID NO:178具有至少90%同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:178中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:33、52、56、57或106;和/或与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:179中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:25、26、28、29、31、36、37、57、59、94、

95、96和100;和(iv)与SEQ ID NO:272具有至少90％同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:272中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:24、27、29、62、63、98和108,和/或与SEQ ID NO:273具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中选自由以下组成的组的一个或多个位置处的组氨酸:27、28、29、31、32、89、92和93;(b)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列,包括下列中的一项或多项:(i)在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代、和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;(ii)在氨基酸位置311甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317天冬酰胺至丝氨酸的取代;和(iii)在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代;和/或SEQ ID NO:353的轻链C_L序列,其包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

[0009] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:273。

[0010] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代,在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代,和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:273。

[0011] 在一些实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:353的轻链C_L序列,其包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:359;(ii)分别地,SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:365;(iii)分别地,SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:371;和(iv)分别地,SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:377。

[0012] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;并且SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:359;(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:365;(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:371;和(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:377;

[0013] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;并且SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:359;(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:365;(iii)分别地,SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:371;和(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:377。

[0014] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:356和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:273。

[0015] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:273。

[0016] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;以及在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:273。

[0017] 在一些实施方案中,抗体包含缀合至以下一种或多种的细胞毒性药物:(a)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3,其包含下列各项中的一者或多者:(i)氨基酸位置103处的半胱氨酸;(ii)氨基酸位置109处的半胱氨酸;(iii)氨基酸位置112处的半胱氨酸;和/或(b)SEQ ID NO:353的氨基酸位置107处的半胱氨酸。

[0018] 在一些实施方案中,抗体包含与SEQ ID NO:353的位置98处的半胱氨酸缀合细胞毒性剂或细胞抑制剂。在一些实施方案中,抗体包含与SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的位置1处的半胱氨酸缀合的细胞毒性剂或细胞抑制剂。在一些实施方案中,细胞毒性剂或细胞抑制剂是缀合毒素、放射性同位素、药物或小分子。

[0019] 在一些实施方案中,(a)抗体在约4.0至约6.5的pH下的解离速率比在约7.0至约8.0的pH下的解离速率快;或(b)抗体在约4.0至约6.5的pH下的解离常数(K_D)比在约7.0至约8.0的pH下的K_D大。

[0020] 在一些实施方案中,包含抗体的组合物:提供以下中的一项或多项:与包含相同量的对照抗体的组合物相比,靶哺乳动物细胞中毒素释出的增加;与包含相同量的对照抗体的组合物相比,靶哺乳动物细胞杀伤的增加;以及与包含相同量的对照抗体的组合物相比,靶哺乳动物细胞中内溶酶体递送的增加。

[0021] 在一些实施方案中,其中包含抗体的组合物:与包含相同量的对照抗体的组合物相比,引起靶哺乳动物细胞表面上呈递的LRRC15水平的降低更少;或不会引起靶哺乳动物细胞表面上呈递的LRRC15水平有可检测的降低。

[0022] 在一些实施方案中,在抗体被靶哺乳动物细胞内化之后抗体在靶哺乳动物细胞中降解。在一些实施方案中,靶哺乳动物细胞是癌细胞。在一些实施方案中,抗体对靶哺乳动物细胞有细胞毒性或细胞抑制性。在一些实施方案中,抗体具有导致对癌细胞的选择性相

对于对非癌细胞的选择性增加的亲合力。

[0023] 在一些实施方案中,抗体:与非人灵长类动物LRRC15和人LRRC15有交叉反应性;或与非人灵长类动物LRRC15、人LRRC15、大鼠LRRC15和小鼠LRRC15中的一者或两者有交叉反应性。

[0024] 在一些实施方案中,与对照抗体在体内的半衰期相比,抗体在体内的半衰期增加。

[0025] 本文还提供了包含有效量的本文所述的任一种抗体的药物组合物,其中第一抗原结合结构域包括(a)至(d)中的一项:(a)SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76或SEQ ID NO:78的轻链可变结构域和/或SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:83的重链可变结构域,其中第一抗原结合结构域不包括(i)SEQ ID NO:2的轻链可变结构域和SEQ ID NO:1的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:2的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:20、21、23、25、30、32、43、45、46、50-52或80-83之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:1的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:61、63-65、71、72、74-76或78之一的轻链可变结构域;(b)SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176或SEQ ID NO:177的轻链可变结构域,和/或SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127或SEQ ID NO:166的重链可变结构域,其中第一抗原结合结构域不包括(i)SEQ ID NO:85的轻链可变结构域和SEQ ID NO:84的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:85的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:93、95、98、101、102、106、110、120-122、124、126、127或166之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:84的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:137、139、140、142、144-146、148、149、153、154、156-158、161或169-177之一的轻链可变结构域;(c)SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:248SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:257、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:270的轻链可变结构域或SEQ ID NO:271,和/或SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261的重链可变结构域,其中第一抗原结合结构域不包括(i)SEQ ID NO:179的轻链可变结构域和SEQ ID NO:178的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:179的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:196、201、205、206、225或258-261之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:178的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:229、230、232、233、235、240、241、246、248、251-253、257、263、264或268-271之一的轻链可变结构域;和(d)SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:329、SEQ ID NO:331、SEQ

ID NO:332、SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:345或SEQ ID NO:346的轻链可变结构域和/或SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:311或SEQ ID NO:321的重链可变结构域,其中第一抗原结合结构域不包括(i)SEQ ID NO:273的轻链可变结构域和SEQ ID NO:272的重链可变结构域;(ii)SEQ ID NO:273的轻链可变结构域和不是SEQ ID NO:281、284、286、305、306、311或321之一的重链可变结构域;或(iii)SEQ ID NO:272的重链可变结构域和不是SEQ ID NO:327-329、331、332、342、345或346之一的轻链可变结构域。

[0026] 本文还提供了试剂盒,所述试剂盒包含至少一个剂量的本文所述的任何抗体或本文所述的任何药物组合物。

[0027] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0028] 本文还提供了减小受试者中的肿瘤体积的方法,其中所述肿瘤的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0029] 本文还提供了在受试者中的癌细胞中诱导细胞死亡的方法,其中所述癌细胞表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位,其中所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0030] 本文还提供了降低患有癌症的受试者中发展成转移的风险或降低发展成另外的转移的风险的方法,其中所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0031] 本文还提供了抗体,其中所述抗体包含:(a)选自由以下组成的组的重链可变结构域和轻链可变结构域:(i)分别地,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:273;(b)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列,其包括下列取代中的一者或多者:(i)在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;(ii)在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;和(iii)在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代;和/或SEQ ID NO:353的轻链C_L序列,其包括在位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

[0032] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:85;(iii)分

别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:273。

[0033] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代,在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代,和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:273。

[0034] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:359;(ii)分别地,SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:365;(iii)分别地,SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:371;和(iv)分别地,SEQ ID NO:272和SEQ ID NO:377。

[0035] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;并且SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。

[0036] 在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:354和SEQ ID NO:359;(ii)分别地,SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:365;(iii)分别地,SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:371;和(iv)分别地,SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:377。

[0037] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;并且SEQ ID NO:353的轻链C_L序列包含在氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:359;(ii)分别地,SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:365;(iii)分别地,SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:371;和(iv)分别地,SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:377。

[0038] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:356和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:273。

[0039] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包括:在氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和在氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸的取代;以及在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:273。

[0040] 在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3序列包

括:在氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、在氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代和在氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代;以及在氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体包含选自以下各项的组的重链序列和轻链序列:(i)分别地,SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:2;(ii)分别地,SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:85;(iii)分别地,SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:179;和(iv)分别地,SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:273。

[0041] 在一些实施方案中,抗体包含与下列各项中的一者或多者缀合的细胞毒性药物:(a)SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的重链CH1-CH2-CH3,其包含下列各项中的一者或多者:(i)氨基酸位置103处的半胱氨酸;(ii)氨基酸位置109处的半胱氨酸;和(iii)氨基酸位置112处的半胱氨酸;和/或(b)SEQ ID NO:353的氨基酸位置107处的半胱氨酸。

[0042] 在一些实施方案中,抗体包含与SEQ ID NO:353的位置98处的半胱氨酸缀合细胞毒性剂或细胞抑制剂。

[0043] 在一些实施方案中,抗体包含与SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的位置1处的半胱氨酸缀合的细胞毒性剂或细胞抑制剂。

[0044] 在一些实施方案中,细胞抑制剂或细胞毒性剂是缀合毒素、放射性同位素、药物或小分子。在一些实施方案中,抗体对靶哺乳动物细胞有细胞毒性或细胞抑制性。在一些实施方案中,在抗体被靶哺乳动物细胞内化之后抗体在靶哺乳动物细胞中降解。在一些实施方案中,靶哺乳动物细胞是癌细胞。在一些实施方案中,抗体具有导致对癌细胞的选择性相对于对非癌细胞的选择性增加的亲合力。

[0045] 在一些实施方案中,抗体:与非人灵长类动物LRRC15和人LRRC15有交叉反应性;或与非人灵长类动物LRRC15、人LRRC15、大鼠LRRC15和小鼠LRRC15中的一者或两者有交叉反应性。

[0046] 在一些实施方案中,与对照抗体在体内的半衰期相比,抗体在体内的半衰期增加。

[0047] 在一些实施方案中,靶哺乳动物细胞是癌细胞。

[0048] 本文还提供了包含有效量的本文所述的任一种抗体的药物组合物。

[0049] 本文还提供试剂盒,所述试剂盒包含至少一个剂量的本文所述的任一种抗体或本文所述的任一种药物组合物。

[0050] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0051] 本文还提供了减小受试者中的肿瘤体积的方法,其中所述肿瘤的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0052] 本文还提供了在受试者中的癌细胞中诱导细胞死亡的方法,其中所述癌细胞表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位,其中所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0053] 本文还提供了降低患有癌症的受试者中发展成转移的风险或降低发展成另外的转移的风险的方法,其中所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0054] 如本文所用,术语“抗原结合蛋白构建体”是(i)包含至少一个抗原结合结构域的单个多肽或(ii)一起形成至少一个抗原结合结构域的两个或更多个多肽(例如,相同多肽或不同多肽)的复合物。抗原结合性蛋白构建体的非限制性实例和方面在本文描述。抗原结合性蛋白构建体的额外实例和方面是本领域已知的。

[0055] “多特异性抗原结合性蛋白构建体”为包含与两个或更多个不同表位共同地特异性结合的两个或更多个不同抗原结合结构域的抗原结合性蛋白构建体。所述两个或更多个不同表位可以是同一抗原(例如,存在于细胞表面上的单一多肽)或不同抗原(例如,存在于同一细胞表面上或存在于不同细胞表面上的不同蛋白质)上的表位。在一些方面,抗原存在于细胞表面上。在一些方面,多特异性抗原结合性蛋白构建体结合两个不同的表位(即,“双特异性抗原结合性蛋白构建体”)。在一些方面,多特异性抗原结合性蛋白构建体结合三个不同的表位(即,“三特异性抗原结合性蛋白构建体”)。在一些方面,多特异性抗原结合性蛋白构建体结合四个不同的表位(即,“四特异性抗原结合性蛋白构建体”)。在一些方面,多特异性抗原结合性蛋白构建体结合五个不同的表位(即,“五特异性抗原结合性蛋白构建体”)。每种结合特异性可以任何合适的价存在。本文描述了多特异性抗原结合性蛋白构建体的非限制性实例。

[0056] “抗原结合结构域”是能够特异性结合到一种或多种不同抗原的一个或多个蛋白质结构域(例如,由来自单一多肽的氨基酸形成或由来自两种或更多种多肽(例如,相同或不同的多肽)的氨基酸形成)。在一些实例中,抗原结合结构域可能以与天然存在的抗体相似的特异性和亲和力结合到抗原或表位。在一些实施例中,抗原结合结构域可以是抗体或其片段。在一些实施例中,抗原结合结构域可以包含替代支架。抗原结合结构域的非限制性实例在本文描述。抗原结合结构域的额外实例是本领域已知的。在一些实例中,抗原结合结构域可以与单个抗原结合。

[0057] 术语“抗体”在本文中以其最广泛的意义使用并且包括某些类型的免疫球蛋白分子,所述免疫球蛋白分子包括与抗原或表位特异性结合的一个或多个抗原结合结构域。抗体特别包含例如完整抗体(例如完整免疫球蛋白,例如人IgG(例如人IgG1、人IgG2、人IgG3、人IgG4))、抗体片段和多特异性抗体。抗原结合结构域的一个实例是由VH-VL二聚体形成的抗原结合结构域。抗体的额外实例在本文描述。抗体的额外实例是本领域已知的。

[0058] 短语“内体/溶酶体途径”指哺乳动物细胞的细胞质中的内体(早期内体、多泡体、晚期内体和溶酶体)的网络,其中分选通过细胞介导的内化过程(例如,胞饮作用、微胞饮作用、受体介导的内吞作用和/或吞噬作用)内化的分子。

[0059] 内体/溶酶体途径中的内体一经纯化或分离,就可以使用本领域已知的方法(ELISA、蛋白质印迹(Western blot)、免疫荧光和免疫沉淀,接着进行蛋白浓度的测定)来进行靶蛋白(例如,本文所述的抗原结合性蛋白构建体)的测定,并且可用于测定内体中靶蛋白的浓度或相对水平。可替代地,可以使用免疫荧光显微镜术,使用与内体中存在的特征

性蛋白质(例如,早期核内体的EEA1)特异性结合的可检测标记的抗体(例如,荧光团标记的抗体、染料标记的抗体或GFP标记的抗体,例如,CellLight™早期内体-GFP)和与目标蛋白(例如,抗原结合性蛋白构建体)特异性结合的荧光团标记的抗体来对内体/溶酶体途径中的内体成像,并且可以通过定量两种不同抗体的荧光发射中的重叠来测定内体中的靶蛋白水平。

[0060] 短语“内溶酶体递送”是指在哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何示例性靶哺乳动物细胞)的内体/溶酶体途径中抗原结合性蛋白构建体(例如,本文所述的任何抗原结合性蛋白构建体)随时间推移的累积率或在特定时间点的总累积率。

[0061] 从细胞荧光数据计算pH工程化ABPC变体与其相应起始ABPC相比的内体递送增加的示例性方法是测量变体的平均荧光强度减去非结合IgG对照的平均荧光强度,然后整体除以变体的相应起始ABPC的平均荧光强度减去IgG对照的平均荧光强度的比率。

[0062] 用于测量本文所述的任何ABPC的内体递送的示例性测定法包括牵涉以下的那些:用荧光染料标记ABPC,接着将标记的ABPC与细胞一起孵育并且测量细胞荧光作为ABPC内溶酶体递送的指标(例如,如Wustner,Traffic7(6):699-715,2006中大体所述)。可替代地,优先在酸性pH而不是中性pH下发出荧光的pH敏感染料可用于标记本文所述的任何ABPC,然后可将ABPC与细胞一起孵育并且测量细胞荧光作为ABPC递送到酸性内溶酶体区室中的指标。

[0063] 术语“群体”在名词前使用时,意指两个或更多个特定名词。例如,短语“癌细胞的群体”意指“两个或更多个癌细胞”。癌细胞的非限制性实例在本文描述。

[0064] 短语“对细胞有细胞抑制性”是指细胞(例如,癌细胞)在体内或在体外的增殖(细胞分裂)的直接或间接减少。当药剂对细胞有细胞抑制性时,该药剂可以例如直接或间接地导致细胞(例如,癌细胞)的细胞周期停滞。在一些实例中,对细胞有细胞抑制性的药剂可以减少细胞群体中处于S期的细胞数目(与在和药剂接触之前细胞群体中处于S期的细胞数目相比)。在一些实例中,对细胞有细胞抑制性的药剂可以使处于S期的细胞百分比减少至少20%、至少40%、至少60%或至少80%(例如,与在和药剂接触之前细胞群体中处于S期的细胞百分比相比)。

[0065] 短语“对细胞有细胞毒性”是指直接或间接诱导细胞(例如,哺乳动物细胞,例如癌细胞)的死亡(例如坏死或凋亡)。

[0066] “亲和力”是指抗原结合位点与其结合配偶体(例如,抗原或表位)之间的非共价相互作用的总和强度。除非另外说明,否则如本文所使用的,“亲和力”是指固有结合亲和力,其反映抗原结合结构域与抗原或表位的成员之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力可以用解离平衡常数(K_D)表示。亲和力可以通过本领域已知的常用方法(包括本文描述的那些方法)来测量。亲和力可以例如使用表面等离子体共振(SPR)技术(例如,BIACORE®)或生物层干涉测量术(例如,FORTEBIO®)来确定。用于确定对抗原结合结构域及其对应的抗原或表位的亲和力的额外的方法是本领域已知的。

[0067] 术语“表位”意指抗原的一部分,该部分由抗原结合结构域通过以下之间的一组物理相互作用特异性结合:(i)抗原结合结构域的特异性结合抗原的部分上的所有单体(例如单独的氨基酸残基、糖侧链和翻译后修饰的氨基酸残基),以及(ii)抗原被抗原结合结构域特异性结合的部分上的所有单体(例如单独的氨基酸残基、糖侧链、翻译后修饰的氨基酸残基)。表位可以例如由表面可及的氨基酸残基、糖侧链、磷酸化氨基酸残基、甲基化氨基酸残

基和/或乙酰化氨基酸残基组成并且可以具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。构象表位和非构象表位的区别在于与前者的结合,而不是与后者的结合,可能在变性溶剂的存在下丧失。在一些实施例中,表位由至少约3至6个氨基酸或约10至15个氨基酸的线性氨基酸序列限定。在一些实施例中,表位是指由三维结构(例如,蛋白质折叠)限定的全长蛋白质的一部分或其一部分。在一些实施例中,表位是经由蛋白质折叠聚集在一起的不连续氨基酸序列限定的。在一些实施例中,表位是通过四级结构(例如,通过两条不同的多肽链的相互作用形成的裂隙)聚集在一起的不连续氨基酸序列限定的。限定表位的残基之间的氨基酸序列对于表位的三维结构可能不是关键的。可以使用将抗原结合性蛋白构建体与抗原的变性型式的结合进行比较的测定法来确定和筛选构象表位,以便生成线性表位。表位可以包含结合直接牵涉的氨基酸残基和结合不直接牵涉的其它氨基酸残基。

[0068] 用于鉴定抗原结合结构域特异性结合的表位的方法是本领域已知的,例如基于结构的分析(例如,X射线晶体学、NMR和/或电子显微镜术)(例如,基于抗原和/或抗原-抗原结合结构域复合物)和/或基于诱变的分析(例如,丙氨酸扫描诱变、甘氨酸扫描诱变和同源扫描诱变),其中结合测定法中用结合配偶体测量突变体,其中许多突变体是本领域已知的。

[0069] 术语“互补位”意指抗原结合结构域的一部分,该部分通过以下之间的一组物理相互作用特异性与抗原结合:(i)抗原结合结构域的特异性结合抗原的部分上的所有单体(例如单独的氨基酸残基、糖侧链、翻译后修饰的氨基酸残基),以及(ii)抗原被抗原结合结构域特异性结合的部分上的所有单体(例如单独的氨基酸残基、糖侧链、翻译后修饰的氨基酸残基)。互补位可以例如由表面可及的氨基酸残基组成并且可以具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。在一些实施例中,互补位是指由三维结构(例如,蛋白质折叠)限定的全长抗原结合结构域的一部分或其一部分。在一些实施例中,互补位是经由蛋白质折叠聚集在一起的不连续氨基酸序列限定的。在一些实施例中,表位是通过四级结构(例如,通过两条不同的多肽链的相互作用形成的裂隙)聚集在一起的不连续氨基酸序列限定的。限定互补位的残基之间的氨基酸序列对于互补位的三维结构可能不是关键的。互补位可以包括结合直接牵涉的氨基酸残基和结合不直接牵涉的其它氨基酸残基。

[0070] 用于鉴定抗原结合结构域特异性结合的互补位的方法是本领域已知的,例如基于结构的分析(例如,X射线晶体学、NMR和/或电子显微镜术)(例如,基于抗原结合结构域,和/或抗原结合结构域-抗原复合物),和/或基于诱变的分析(例如,丙氨酸扫描诱变、甘氨酸扫描诱变和同源扫描诱变),其中结合测定法中用结合配偶体测量突变体,其中许多突变体是本领域已知的。

[0071] 短语“存在于哺乳动物细胞表面上”意指(1)物理附着于或至少部分地嵌入哺乳动物细胞的质膜的抗原(例如,跨膜蛋白、外周膜蛋白、脂锚定蛋白(例如,GPI-锚)、N-肉豆蔻酸化的蛋白或S-棕榈酰化蛋白)或(2)稳定结合至其同源受体的抗原,其中所述同源受体物理附着于哺乳动物细胞的质膜(例如,结合至其同源受体的配体,其中所述同源受体物理附着于质膜)。用于确定哺乳动物细胞表面上抗原的存在的非限制性方法包括荧光活化细胞分选(FACS)、免疫组织化学、细胞分级测定法和蛋白质印迹。

[0072] 短语“对照ABPC”或“对照抗原结合性蛋白构建体”意指(i)能够与在哺乳动物细胞(例如,靶哺乳动物细胞)的表面上呈递的LRRC15或LRRC15的表位特异性结合的ABPC,其中以下中的一个或两个为真:(a)所述第一抗原结合结构域在约4.0至约6.5(例如,本文所述

的此范围的子范围中的任何子范围)的pH下的解离速率是在约7.0至约8.0(如,本文所述的此范围的子范围中的任何子范围)的pH下的解离速率的不大于3倍(例如,不大于2.8倍、不大于2.6倍、不大于2.5倍、不大于2.4倍、不大于2.2倍、不大于2.0倍、不大于1.8倍、不大于1.6倍、不大于1.5倍、不大于1.4倍、不大于1.2倍、不大于1.0倍、不大于0.8倍、不大于0.6倍、不大于0.5倍、不大于0.4倍、不大于0.3倍、不大于0.2倍或不大于0.1倍);或者(b)所述第一抗原结合结构域在约4.0至约6.5(例如,本文所述的此范围的子范围中的任何子范围)的pH下的解离常数(K_D)是在约7.0至约8.0(如,本文所述的此范围的子范围中的任何子范围)的pH下的K_D的不大于3倍(例如,不大于2.8倍、不大于2.6倍、不大于2.5倍、不大于2.4倍、不大于2.2倍、不大于2.0倍、不大于1.8倍、不大于1.6倍、不大于1.5倍、不大于1.4倍、不大于1.2倍、不大于1.0倍、不大于0.8倍、不大于0.6倍、不大于0.5倍、不大于0.4倍、不大于0.3倍、不大于0.2倍或不大于0.1倍);(ii)沙马妥单抗;(iii)hu139.10;(iv)huAD208.4.1和/或(v)huAD208.12.1。

[0073] 术语“细胞外空间”意指哺乳动物细胞的质膜外部的液体。当哺乳动物细胞在体外时,胞外空间可以是液体培养基。当哺乳动物细胞在体内时,胞外空间可以是例如血浆、血清、血液、间质液或淋巴。

[0074] 术语“内溶酶体空间”意指由哺乳动物细胞中构成内体/溶酶体途径的囊泡和细胞器包封的流体。

[0075] 短语“降低的水平”或“下降的水平”可以是相较于参考水平或参考值的降低或下降至少1%(例如,至少2%、至少4%、至少6%、至少8%、至少10%、至少12%、至少14%、至少16%、至少18%、至少20%、至少22%、至少24%、至少26%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%)。

[0076] 术语“细胞杀伤效力”是指按照随时间推移或在相关时间点的速率测量的药剂(例如,本文所述的任何ABPC)直接或间接诱导哺乳动物细胞(例如,癌细胞)凋亡和/或坏死的能力。用于测定细胞的细胞杀伤效力的方法是本领域已知的(例如台盼蓝染色、显微镜术、荧光辅助的细胞分选和检测凋亡标志物(例如,膜联蛋白V)的测定法)。在非限制性实例中,细胞杀伤效力可通过以下方式测量,例如通过在药剂的单一浓度下的细胞杀伤,通过药剂的IC50(即,达到最大细胞杀伤效力一半的药剂浓度),或通过哺乳动物细胞上药剂的解离常数KD除以其IC50的比率。在一些非限制性实例中,将本文所述的IC50和/或KD比率与对照ABPC(如本文定义)的比率进行比较,并且任选地证明本文所述的ABPC相较于对照ABPC,具有更高的细胞杀伤效力。

[0077] 术语“毒素释出”是指按照随时间推移或在特定时间点的速率测量的哺乳动物细胞(例如,非癌哺乳动物细胞或癌细胞)使与毒素缀合的本文所述的任何ABPC(例如,本文所述的任何ABPC或对照ABPC)内化(例如,经由胞饮作用和/或受体介导的内吞作用)并且随后释放与ABPC缀合的毒素的能力。毒素释出可以使用多种不同的示例性测定法评估,例如ELISA、免疫荧光、细胞杀伤测定法、细胞周期停滞测定法、DNA损伤测定法、质谱法、HPLC和/或同位素标记的毒素。

[0078] 短语“靶细胞”或“靶哺乳动物细胞”或“哺乳动物靶细胞”意指具有至少一个LRRC15存在于其表面上的哺乳动物细胞。在一些实例中,哺乳动物靶细胞可以是癌细胞。在

靶哺乳动物细胞的一些实施方案中,在靶哺乳动物细胞的质膜上总共可存在有约1至约10,000,000、约1至约9,000,000、约1至约8,000,000、约1至约7,000,000、约1至约6,000,000、约1至约5,000,000、约1至约4,000,000、约1至约3,000,000、约1至约2,000,000、约1至约1,000,000、约1至约800,000、约1至约600,000、约1至约400,000、约1至约200,000、约1至约100,000、约1至约80,000、约1至约80,000、约1至约75,000、约1至约70,000、约1至约65,000、约1至约60,000、约1至约55,000、约1至约50,000、约1至约45,000、约1至约40,000、约1至约35,000、约1至约30,000、约1至约25,000、约1至约20,000、约1至约15,000、约1至约10,000、约1至约7,500、约1至约5,000、约1至约4,000、约1至约3,000、约1至约2,000、约1至约1,000、约1至约500、约1至约100、约1至约50、约1至约10、约10至约10,000,000、约10至约9,000,000、约10至约8,000,000、约10至约7,000,000、约10至约6,000,000、约10至约5,000,000、约10至约4,000,000、约10至约3,000,000、约10至约2,000,000、约10至约1,000,000、约10至约800,000、约10至约600,000、约10至约400,000、约10至约200,000、约10至约100,000、约10至约80,000、约10至约80,000、约10至约75,000、约10至约70,000、约10至约65,000、约10至约60,000、约10至约55,000、约10至约50,000、约10至约45,000、约10至约40,000、约10至约35,000、约10至约30,000、约10至约25,000、约10至约20,000、约10至约15,000、约10至约10,000、约10至约7,500、约10至约5,000、约10至约4,000、约10至约3,000、约10至约2,000、约10至约1,000、约10至约500、约10至约100、约10至约50、约50至约10,000,000、约50至约9,000,000、约50至约8,000,000、约50至约7,000,000、约50至约6,000,000、约50至约5,000,000、约50至约4,000,000、约50至约3,000,000、约50至约2,000,000、约50至约1,000,000、约50至约800,000、约50至约600,000、约50至约400,000、约50至约200,000、约50至约100,000、约50至约80,000、约50至约80,000、约50至约75,000、约50至约70,000、约50至约65,000、约50至约60,000、约50至约55,000、约50至约50,000、约50至约45,000、约50至约40,000、约50至约35,000、约50至约30,000、约50至约25,000、约50至约20,000、约50至约15,000、约50至约10,000、约50至约7,500、约50至约5,000、约50至约4,000、约50至约3,000、约50至约2,000、约50至约1,000、约50至约500、约50至约100、约100至约10,000,000、约100至约9,000,000、约100至约8,000,000、约100至约7,000,000、约100至约6,000,000、约100至约5,000,000、约100至约4,000,000、约100至约3,000,000、约100至约2,000,000、约100至约1,000,000、约100至约800,000、约100至约600,000、约100至约400,000、约100至约200,000、约100至约100,000、约100至约80,000、约100至约75,000、约100至约70,000、约100至约65,000、约100至约60,000、约100至约55,000、约100至约50,000、约100至约45,000、约100至约40,000、约100至约35,000、约100至约30,000、约100至约25,000、约100至约20,000、约100至约15,000、约100至约10,000、约100至约7,500、约100至约5,000、约100至约4,000、约100至约3,000、约100至约2,000、约100至约1,000、约100至约500、约500至约10,000,000、约500至约9,000,000、约500至约8,000,000、约500至约7,000,000、约500至约6,000,000、约500至约5,000,000、约500至约4,000,000、约500至约3,000,000、约500至约2,000,000、约500至约1,000,000、约500至约800,000、约500至约600,000、约500至约400,000、约500至约200,000、约500至约100,000、约500至约80,000、约500至约75,000、约500至约70,000、约500至约65,000、约500至约60,000、约500至约55,000、约500至约50,000、约500至约45,000、约500至约40,000、约500至约35,000、约500至约30,000、约

500至约25,000、约500至约20,000、约500至约15,000、约500至约10,000、约500至约7,500、约500至约5,000、约500至约4,000、约500至约3,000、约500至约2,000、约500至约1,000、约1,000至约10,000,000、约1,000至约9,000,000、约1,000至约8,000,000、约1,000至约7,000,000、约1,000至约6,000,000、约1,000至约5,000,000、约1,000至约4,000,000、约1,000至约3,000,000、约1,000至约2,000,000、约1,000至约1,000,000、约1,000至约800,000、约1,000至约600,000、约1,000至约400,000、约1,000至约200,000、约1,000至约100,000、约1,000至约80,000、约1,000至约75,000、约1,000至约70,000、约1,000至约65,000、约1,000至约60,000、约1,000至约55,000、约1,000至约50,000、约1,000至约45,000、约1,000至约40,000、约1,000至约35,000、约1,000至约30,000、约1,000至约25,000、约1,000至约20,000、约1,000至约15,000、约1,000至约10,000、约1,000至约7,500、约1,000至约5,000、约1,000至约4,000、约1,000至约3,000、约1,000至约2,000、约2,000至约10,000,000、约2,000至约9,000,000、约2,000至约8,000,000、约2,000至约7,000,000、约2,000至约6,000,000、约2,000至约5,000,000、约2,000至约4,000,000、约2,000至约3,000,000、约2,000至约2,000,000、约2,000至约1,000,000、约2,000至约800,000、约2,000至约600,000、约2,000至约400,000、约2,000至约200,000、约2,000至约100,000、约2,000至约80,000、约2,000至约75,000、约2,000至约70,000、约2,000至约65,000、约2,000至约60,000、约2,000至约55,000、约2,000至约50,000、约2,000至约45,000、约2,000至约40,000、约2,000至约35,000、约2,000至约30,000、约2,000至约25,000、约2,000至约20,000、约2,000至约15,000、约2,000至约10,000、约2,000至约7,500、约2,000至约5,000、约2,000至约4,000、约2,000至约3,000、约3,000至约10,000,000、约3,000至约9,000,000、约3,000至约8,000,000、约3,000至约7,000,000、约3,000至约6,000,000、约3,000至约5,000,000、约3,000至约4,000,000、约3,000至约3,000,000、约3,000至约2,000,000、约3,000至约1,000,000、约3,000至约800,000、约3,000至约600,000、约3,000至约400,000、约3,000至约200,000、约3,000至约100,000、约3,000至约80,000、约3,000至约75,000、约3,000至约70,000、约3,000至约65,000、约3,000至约60,000、约3,000至约55,000、约3,000至约50,000、约3,000至约45,000、约3,000至约40,000、约3,000至约35,000、约3,000至约30,000、约3,000至约25,000、约3,000至约20,000、约3,000至约15,000、约3,000至约10,000、约3,000至约7,500、约3,000至约5,000、约3,000至约4,000、约4,000至约10,000,000、约4,000至约9,000,000、约4,000至约8,000,000、约4,000至约7,000,000、约4,000至约6,000,000、约4,000至约5,000,000、约4,000至约4,000,000、约4,000至约3,000,000、约4,000至约2,000,000、约4,000至约1,000,000、约4,000至约800,000、约4,000至约600,000、约4,000至约400,000、约4,000至约200,000、约4,000至约100,000、约4,000至约80,000、约4,000至约75,000、约4,000至约70,000、约4,000至约65,000、约4,000至约60,000、约4,000至约55,000、约4,000至约50,000、约4,000至约45,000、约4,000至约40,000、约4,000至约35,000、约4,000至约30,000、约4,000至约25,000、约4,000至约20,000、约4,000至约15,000、约4,000至约10,000、约4,000至约7,500、约4,000至约5,000、约5,000至约10,000,000、约5,000至约9,000,000、约5,000至约8,000,000、约5,000至约7,000,000、约5,000至约6,000,000、约5,000至约5,000,000、约5,000至约4,000,000、约5,000至约3,000,000、约5,000至约2,000,000、约5,000至约1,000,000、约5,000至约800,000、约5,000至约600,000、约5,000至约400,000、约

5,000至约200,000、约5,000至约100,000、约5,000至约80,000、约5,000至约75,000、约5,000至约70,000、约5,000至约65,000、约5,000至约60,000、约5,000至约55,000、约5,000至约50,000、约5,000至约45,000、约5,000至约40,000、约5,000至约35,000、约5,000至约30,000、约5,000至约25,000、约5,000至约20,000、约5,000至约15,000、约5,000至约10,000、约5,000至约7,500、约7,500至约10,000,000、约7,500至约9,000,000、约7,500至约8,000,000、约7,500至约7,000,000、约7,500至约6,000,000、约7,500至约5,000,000、约7,500至约4,000,000、约7,500至约3,000,000、约7,500至约2,000,000、约7,500至约1,000,000、约7,500至约800,000、约7,500至约600,000、约7,500至约400,000、约7,500至约200,000、约7,500至约100,000、约7,500至约80,000、约7,500至约75,000、约7,500至约70,000、约7,500至约65,000、约7,500至约60,000、约7,500至约55,000、约7,500至约50,000、约7,500至约45,000、约7,500至约40,000、约7,500至约35,000、约7,500至约30,000、约7,500至约25,000、约7,500至约20,000、约7,500至约15,000、约7,500至约10,000、约10,000至约10,000,000、约10,000至约9,000,000、约10,000至约8,000,000、约10,000至约7,000,000、约10,000至约6,000,000、约10,000至约5,000,000、约10,000至约4,000,000、约10,000至约3,000,000、约10,000至约2,000,000、约10,000至约1,000,000、约10,000至约800,000、约10,000至约600,000、约10,000至约400,000、约10,000至约200,000、约10,000至约100,000、约10,000至约80,000、约10,000至约75,000、约10,000至约70,000、约10,000至约65,000、约10,000至约60,000、约10,000至约55,000、约10,000至约50,000、约10,000至约45,000、约10,000至约40,000、约10,000至约35,000、约10,000至约30,000、约10,000至约25,000、约10,000至约20,000、约10,000至约15,000、约15,000至约10,000,000、约15,000至约9,000,000、约15,000至约8,000,000、约15,000至约7,000,000、约15,000至约6,000,000、约15,000至约5,000,000、约15,000至约4,000,000、约15,000至约3,000,000、约15,000至约2,000,000、约15,000至约1,000,000、约15,000至约800,000、约15,000至约600,000、约15,000至约400,000、约15,000至约200,000、约15,000至约100,000、约15,000至约80,000、约15,000至约75,000、约15,000至约70,000、约15,000至约65,000、约15,000至约60,000、约15,000至约55,000、约15,000至约50,000、约15,000至约45,000、约15,000至约40,000、约15,000至约35,000、约15,000至约30,000、约15,000至约25,000、约15,000至约20,000、约20,000至约10,000,000、约20,000至约9,000,000、约20,000至约8,000,000、约20,000至约7,000,000、约20,000至约6,000,000、约20,000至约5,000,000、约20,000至约4,000,000、约20,000至约3,000,000、约20,000至约2,000,000、约20,000至约1,000,000、约20,000至约800,000、约20,000至约600,000、约20,000至约400,000、约20,000至约200,000、约20,000至约100,000、约20,000至约80,000、约20,000至约75,000、约20,000至约70,000、约20,000至约65,000、约210,000至约60,000、约20,000至约55,000、约20,000至约50,000、约20,000至约45,000、约20,000至约40,000、约20,000至约35,000、约20,000至约30,000、约20,000至约25,000、约25,000至约10,000,000、约25,000至约9,000,000、约25,000至约8,000,000、约25,000至约7,000,000、约25,000至约6,000,000、约25,000至约5,000,000、约25,000至约4,000,000、约25,000至约3,000,000、约25,000至约2,000,000、约25,000至约1,000,000、约25,000至约800,000、约25,000至约600,000、约25,000至约400,000、约25,000至约200,000、约25,000至约100,000、约25,000至约80,000、约25,000至约75,000、约25,

000至约70,000、约25,000至约65,000、约25,000至约60,000、约25,000至约55,000、约25,000至约50,000、约25,000至约45,000、约25,000至约40,000、约25,000至约35,000、约25,000至约30,000、约30,000至约10,000,000、约30,000至约9,000,000、约30,000至约8,000,000、约30,000至约7,000,000、约30,000至约6,000,000、约30,000至约5,000,000、约30,000至约4,000,000、约30,000至约3,000,000、约30,000至约2,000,000、约30,000至约1,000,000、约30,000至约800,000、约30,000至约600,000、约30,000至约400,000、约30,000至约200,000、约30,000至约100,000、约30,000至约80,000、约30,000至约75,000、约30,000至约70,000、约30,000至约65,000、约30,000至约60,000、约30,000至约55,000、约30,000至约50,000、约30,000至约45,000、约30,000至约40,000、约30,000至约35,000、约35,000至约10,000,000、约35,000至约9,000,000、约35,000至约8,000,000、约35,000至约7,000,000、约35,000至约6,000,000、约35,000至约5,000,000、约35,000至约4,000,000、约35,000至约3,000,000、约35,000至约2,000,000、约35,000至约1,000,000、约35,000至约800,000、约35,000至约600,000、约35,000至约400,000、约35,000至约200,000、约35,000至约100,000、约35,000至约80,000、约35,000至约75,000、约35,000至约70,000、约35,000至约65,000、约35,000至约60,000、约35,000至约55,000、约35,000至约50,000、约35,000至约45,000、约35,000至约40,000、约40,000至约10,000,000、约40,000至约9,000,000、约40,000至约8,000,000、约40,000至约7,000,000、约40,000至约6,000,000、约40,000至约5,000,000、约40,000至约4,000,000、约40,000至约3,000,000、约40,000至约2,000,000、约40,000至约1,000,000、约40,000至约800,000、约40,000至约600,000、约40,000至约400,000、约40,000至约200,000、约40,000至约100,000、约40,000至约80,000、约40,000至约75,000、约40,000至约70,000、约40,000至约65,000、约40,000至约60,000、约40,000至约55,000、约40,000至约50,000、约40,000至约45,000、约45,000至约10,000,000、约45,000至约9,000,000、约45,000至约8,000,000、约45,000至约7,000,000、约45,000至约6,000,000、约45,000至约5,000,000、约45,000至约4,000,000、约45,000至约3,000,000、约45,000至约2,000,000、约45,000至约1,000,000、约45,000至约800,000、约45,000至约600,000、约45,000至约400,000、约45,000至约200,000、约45,000至约100,000、约45,000至约80,000、约45,000至约75,000、约45,000至约70,000、约45,000至约65,000、约45,000至约60,000、约45,000至约55,000、约45,000至约50,000、约50,000至约10,000,000、约50,000至约9,000,000、约50,000至约8,000,000、约50,000至约7,000,000、约50,000至约6,000,000、约50,000至约5,000,000、约50,000至约4,000,000、约50,000至约3,000,000、约50,000至约2,000,000、约50,000至约1,000,000、约50,000至约800,000、约50,000至约600,000、约50,000至约400,000、约50,000至约200,000、约50,000至约100,000、约50,000至约80,000、约50,000至约75,000、约50,000至约70,000、约50,000至约65,000、约50,000至约60,000、约50,000至约55,000、约55,000至约10,000,000、约55,000至约9,000,000、约55,000至约8,000,000、约55,000至约7,000,000、约55,000至约6,000,000、约55,000至约5,000,000、约55,000至约4,000,000、约55,000至约3,000,000、约55,000至约2,000,000、约55,000至约1,000,000、约55,000至约800,000、约55,000至约600,000、约55,000至约400,000、约55,000至约200,000、约55,000至约100,000、约55,000至约80,000、约55,000至约75,000、约55,000至约70,000、约55,000至约65,000、约55,000至约60,000、约60,000至

约10,000,000、约60,000至约9,000,000、约60,000至约8,000,000、约60,000至约7,000,000、约60,000至约6,000,000、约60,000至约5,000,000、约60,000至约4,000,000、约60,000至约3,000,000、约60,000至约2,000,000、约60,000至约1,000,000、约60,000至约800,000、约60,000至约600,000、约60,000至约400,000、约60,000至约200,000、约60,000至约100,000、约60,000至约80,000、约60,000至约75,000、约60,000至约70,000、约60,000至约65,000、约65,000至约10,000,000、约65,000至约9,000,000、约65,000至约8,000,000、约65,000至约7,000,000、约65,000至约6,000,000、约65,000至约5,000,000、约65,000至约4,000,000、约65,000至约3,000,000、约65,000至约2,000,000、约65,000至约1,000,000、约65,000至约800,000、约65,000至约600,000、约65,000至约400,000、约65,000至约200,000、约65,000至约100,000、约65,000至约80,000、约65,000至约75,000、约65,000至约70,000、约70,000至约10,000,000、约70,000至约9,000,000、约70,000至约8,000,000、约70,000至约7,000,000、约70,000至约6,000,000、约70,000至约5,000,000、约70,000至约4,000,000、约70,000至约3,000,000、约70,000至约2,000,000、约70,000至约1,000,000、约70,000至约800,000、约70,000至约600,000、约70,000至约400,000、约70,000至约200,000、约70,000至约100,000、约70,000至约90,000、约70,000至约80,000、约80,000至约10,000,000、约80,000至约9,000,000、约80,000至约8,000,000、约80,000至约7,000,000、约80,000至约6,000,000、约80,000至约5,000,000、约80,000至约4,000,000、约80,000至约3,000,000、约80,000至约2,000,000、约80,000至约1,000,000、约80,000至约800,000、约80,000至约600,000、约80,000至约400,000、约80,000至约200,000、约80,000至约100,000、约80,000至约90,000、约90,000至约10,000,000、约90,000至约9,000,000、约90,000至约8,000,000、约90,000至约7,000,000、约90,000至约6,000,000、约90,000至约5,000,000、约90,000至约4,000,000、约90,000至约3,000,000、约90,000至约2,000,000、约90,000至约1,000,000、约90,000至约800,000、约90,000至约600,000、约90,000至约400,000、约90,000至约200,000、约90,000至约100,000、约100,000至约10,000,000、约100,000至约9,000,000、约100,000至约8,000,000、约100,000至约7,000,000、约100,000至约6,000,000、约100,000至约5,000,000、约100,000至约4,000,000、约100,000至约3,000,000、约100,000至约2,000,000、约100,000至约1,000,000、约100,000至约800,000、约100,000至约600,000、约100,000至约400,000、约100,000至约200,000、约200,000至约10,000,000、约200,000至约9,000,000、约200,000至约8,000,000、约200,000至约7,000,000、约200,000至约6,000,000、约200,000至约5,000,000、约200,000至约4,000,000、约200,000至约3,000,000、约200,000至约2,000,000、约200,000至约1,000,000、约200,000至约800,000、约200,000至约600,000、约200,000至约400,000、约400,000至约10,000,000、约400,000至约9,000,000、约400,000至约8,000,000、约400,000至约7,000,000、约400,000至约6,000,000、约400,000至约5,000,000、约400,000至约4,000,000、约400,000至约3,000,000、约400,000至约2,000,000、约400,000至约1,000,000、约400,000至约800,000、约400,000至约600,000、约600,000至约10,000,000、约600,000至约9,000,000、约600,000至约8,000,000、约600,000至约7,000,000、约600,000至约6,000,000、约600,000至约5,000,000、约600,000至约4,000,000、约600,000至约3,000,000、约600,000至约2,000,000、约600,000至约1,000,000、约600,000至约800,000、约800,000至约10,000,000、约800,000至约9,

000,000、约800,000至约8,000,000、约800,000至约7,000,000、约800,000至约6,000,000、约800,000至约5,000,000、约800,000至约4,000,000、约800,000至约3,000,000、约800,000至约2,000,000、约800,000至约1,000,000、约1,000,000至约10,000,000、约1,000,000至约9,000,000、约1,000,000至约8,000,000、约1,000,000至约7,000,000、约1,000,000至约6,000,000、约1,000,000至约5,000,000、约1,000,000至约4,000,000、约1,000,000至约3,000,000、约1,000,000至约2,000,000、约2,000,000至约10,000,000、约2,000,000至约9,000,000、约2,000,000至约8,000,000、约2,000,000至约7,000,000、约2,000,000至约6,000,000、约2,000,000至约5,000,000、约2,000,000至约4,000,000、约2,000,000至约3,000,000、约3,000,000至约10,000,000、约3,000,000至约9,000,000、约3,000,000至约8,000,000、约3,000,000至约7,000,000、约3,000,000至约6,000,000、约3,000,000至约5,000,000、约3,000,000至约4,000,000、约4,000,000至约10,000,000、约4,000,000至约9,000,000、约4,000,000至约8,000,000、约4,000,000至约7,000,000、约4,000,000至约6,000,000、约4,000,000至约5,000,000、约5,000,000至约10,000,000、约5,000,000至约9,000,000、约5,000,000至约8,000,000、约5,000,000至约7,000,000、约5,000,000至约6,000,000、约6,000,000至约10,000,000、约6,000,000至约9,000,000、约6,000,000至约8,000,000、约6,000,000至约7,000,000、约7,000,000至约10,000,000、约7,000,000至约9,000,000、约7,000,000至约8,000,000、约8,000,000至约10,000,000、约8,000,000至约9,000,000或约9,000,000至约10,000,000的LRRC15。

[0079] 短语“抗原密度”意指存在于靶哺乳动物细胞表面上的LRRC15的数目或存在于特定类型的靶哺乳动物细胞群体的表面上的LRRC15的平均数目。“抗原密度”可以使用例如Quantibright珠粒试剂盒或放射性标记(例如,BD Biosciences PE藻红蛋白荧光定量试剂盒,目录号340495)来测量。

[0080] 短语“氨基酸被组氨酸取代”意指参考多肽序列中不是组氨酸的氨基酸残基被组氨酸取代。本文描述了用组氨酸取代参考多肽中的氨基酸残基的非限制性方法。本领域中已知用组氨酸取代参考多肽中的氨基酸残基的另外的方法。

[0081] 短语“氨基酸被丙氨酸取代”意指参考多肽序列中是组氨酸的氨基酸残基被丙氨酸取代。本文描述了用丙氨酸酸取代参考多肽中的组氨酸的非限制性方法。本领域中已知用丙氨酸酸取代参考多肽中的组氨酸的另外的方法。

[0082] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域普通技术人员所通常理解的相同含义。本文描述了用于在本发明中使用的方法和材料;也可以使用本领域已知的其它合适的方法和材料。材料、方法和实例仅仅是说明性的,而不意图进行限制。本文提及的全部出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它参考文献均全文以引用方式并入。在发生冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0083] 从以下详细描述和图看,以及从权利要求看,本发明的其它特征和优点将显而易见。

附图说明

[0084] 图1:用于沙马妥单抗组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认沙马妥单抗以及组氨酸扫描和丙

氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT0963为沙马妥单抗,并且泳道的其余部分(MYT0964-MYT1003)为沙马妥单抗重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0085] 图2a到2ao:沙马妥单抗起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT0963(沙马妥单抗)以及MYT0964-MYT1003(即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体)捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0086] 图3:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0087] 图4:用于沙马妥单抗组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认沙马妥单抗以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT2726-MYT2752为沙马妥单抗轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0088] 图5a到5aa:沙马妥单抗起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT2726-MYT2752,即沙马妥单抗的轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0089] 图6:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0090] 图7:用于沙马妥单抗组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认沙马妥单抗组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT2722-MYT2725为沙马妥单抗重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0091] 图8a到8d:沙马妥单抗的组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术结合。将MYT2722-MYT2725,即沙马妥单抗的重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0092] 图9:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0093] 图10:用于hu139.10组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认hu139.10以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT3252为hu139.10,并且泳道的其余部分(MYT3253-MYT3292)为hu139.10重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0094] 图11a到11ao:hu139.10起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT3252(hu139.10)以及MYT3253-MYT3292(即hu139.10的重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体)捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH

缔合,如附图中所指定的。

[0095] 图12:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0096] 图13:用于hu139.10组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认hu139.10以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT3293-MYT3324为hu139.10轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0097] 图14a到14af:hu139.10起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT3293-MYT3324,即hu139.10的轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0098] 图15:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0099] 图16:用于hu139.10组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认hu139.10组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT4161-MYT4164为hu139.10重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0100] 图17a到17d:hu139.10的组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术结合。将MYT4161-MYT4164,即重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0101] 图18:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0102] 图19:用于hu139.10组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认hu139.10组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT4165-MYT4174为hu139.10轻链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0103] 图20a到20j:hu139.10的组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术结合。将MYT4165-MYT4174,即轻链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0104] 图21:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即轻链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0105] 图22:用于huAD208.4.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认huAD208.4.1以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT3325为huAD208.4.1,并且泳道的其余部分(MYT3326-MYT3367)为huAD208.4.1重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0106] 图23a到23aq:huAD208.4.1起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT3325(huAD208.4.1)以及MYT3326-MYT3367(即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体)捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0107] 图24:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0108] 图25:用于huAD208.4.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认huAD208.4.1以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT3369-MYT3398为huAD208.4.1轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0109] 图26a到26ad:huAD208.4.1起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT3369-MYT3398,即huAD208.4.1的轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0110] 图27:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0111] 图28:用于huAD208.4.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认huAD208.4.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT4385-MYT4388为huAD208.4.1重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0112] 图29a到29d:huAD208.4.1的组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术结合。将MYT4385-MYT4388,即huAD208.4.1的重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0113] 图30:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0114] 图31:用于huAD208.4.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认huAD208.4.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT4390-MYT4399为huAD208.4.1轻链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0115] 图32a到32j:huAD208.4.1的组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术结合。将MYT4390-MYT4399,即huAD208.4.1的轻链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以低pH或高pH缔合,如附图中所指定的。

[0116] 图33:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即轻链组合组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0117] 图34:用于huAD208.12.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的

Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认huAD208.12.1以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT3179为huAD208.12.1,并且泳道的其余部分(MYT4090-MYT4133)为huAD208.12.1重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0118] 图35a到35as:huAD208.12.1起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT3179(huAD208.12.1)以及MYT4090-MYT4133(即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体)捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以pH 7.4缔合。解离在pH 7.4(黑色迹线)或pH5.4(灰色迹线)下进行。

[0119] 图36:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即重链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0120] 图37:用于huAD208.12.1组氨酸扫描和丙氨酸扫描的SDS PAGE。将收获后的Expi293细胞培养上清液上样到非还原性SDS PAGE凝胶上,以确认huAD208.12.1以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体的表达。箭头示出了非还原性SDS PAGE凝胶上IgG的对应大小。MYT4134-MYT4160为huAD208.12.1轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体。

[0121] 图38a到38aa:huAD208.12.1起始ABPC以及组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体与LRRC15通过生物层干涉测量术的结合。将MYT4134-MYT4160(即huAD208.12.1的轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体)捕获在抗人Fc生物传感器上并与LRRC15以pH 7.4缔合。解离在pH 7.4(黑色迹线)或pH 5.4(灰色迹线)下进行。

[0122] 图39:构建体标识符与SEQ ID NO对应表。构建体,即轻链组氨酸扫描和丙氨酸扫描变体,在表格的第一列中列出,SEQ ID NO被列出并且对应于左侧的构建体以及沿顶部的适当重链和/或轻链类别。

[0123] 图40a-40b:抗LRRC15 mAb的结合亲和力的表征。对抗LRRC15 mAb与U-87MG(LRRC15+)细胞的结合进行测定。图40a示出了IC50为0.228nM的MYT0963(沙马妥单抗),并且图40b示出了IC50为0.484nM的MYT0971。

[0124] 图41a-41g:抗LRRC15 mAb在细胞中的内化。针对24小时之后在25nM下如通过细胞上的平均荧光密度测量的内化和内溶酶体递送,对抗LRRC15pH工程化抗体变体、对应起始ABPC抗体、对照IgG1同种型对照(BP0297,Bioxcell公司(Bioxcell))连同媒剂对照,如图41中指定的,进行测定。误差条表示标准偏差(在存在的情况下)。条上的数字表示相对于对应起始ABPC的倍数变化。

[0125] 图42:选择抗LRRC15 mAb的熔融温度。通过差示扫描荧光测定法(DSF)对表中列出的所选抗LRRC15 mAb的熔融温度进行测定,并且将其所得Sypro橙信号描绘为其第一衍生物。熔融温度(Tm)计算为该图的局部最大值,并示于表中。

[0126] 图43:针对MYT0766的SDS PAGE。将经纯化的MYT0766以非还原性(NR)和还原性(R)形式上样到SDS PAGE凝胶上以确认大小和纯度。完整MYT0766的理论分子量为大约109kDa。

具体实施方式

[0127] 本文提供了抗原结合蛋白构建体(ABPC)和抗体,所述抗原结合蛋白构建体和抗体包含:能够特异性结合靶哺乳动物细胞的表面上呈递的LRRC15或LRRC15的表位的第一抗原

结合结构域,其中:(a)所述第一抗原结合结构域在约4.0至约6.5的pH下的解离速率比在约7.0至约8.0的pH下的解离速率快;和/或(b)所述第一抗原结合结构域在约4.0至约6.5的pH下的解离常数(K_D)比在约7.0至约8.0的pH下的K_D大。在这些ABPC的一些实例中,在ABPC被靶哺乳动物细胞内化之后ABPC在靶哺乳动物细胞中降解。本文所述的任何ABPC的一些实例还可包含缀合的毒素、放射性同位素、药物或小分子(例如,荧光团或染料)。

[0128] 还提供了抗原结合蛋白构建体(ABPC)和抗体,所述抗原结合蛋白构建体和抗体包含:能够特异性结合靶哺乳动物细胞的表面上呈递的LRRC15或LRRC15的表位的第一抗原结合结构域;和缀合的毒素、放射性同位素、药物或小分子,其中:(a)所述第一抗原结合结构域在约4.0至约6.5的pH下的解离速率比在约7.0至约8.0的pH下的解离速率快;和/或所述第一抗原结合结构域在约4.0至约6.5的pH下的解离常数(K_D)比在约7.0至约8.0的pH下的K_D大;并且(b)包含ABPC的组合物提供以下中的一项或多项(例如,两项或三项):与包含相同量的对照ABPC的组合物相比,靶哺乳动物细胞中毒素释出的增加(例如,可检测的增加);与包含相同量的对照ABPC的组合物相比,靶哺乳动物细胞杀伤的增加(例如,可检测的增加);以及与包含相同量的对照ABPC的组合物相比,靶哺乳动物细胞中内溶酶体递送的增加(例如,可检测的增加)。

[0129] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的沙马妥单抗的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的沙马妥单抗的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的沙马妥单抗的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的沙马妥单抗的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC的一些实例中,沙马妥单抗的重链可变结构域包含SEQ ID NO:1。在本文所述的任何ABPC的一些实例中,沙马妥单抗的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:2。

[0130] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:3、SEQ IDNO:4和SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:3-5中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:6-8中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3,其

中SEQ ID NO:3-5中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:6-8中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。

[0131] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:1具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:1中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:33、34、50、52、57、59、100、102、103、107、108和109。在本文所述的任何ABPC的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:2具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:32、34、50、51、89、90、92、93、94或96。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:1具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:1中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:33、34、50、52、57、59、100、102、103、107、108或109;和与SEQ ID NO:2具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:32、34、50、51、89、90、92、93、94或96。

[0132] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,重链可变结构域包括与SEQ ID NO:1具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0133] 表1.SEQ ID NO:1中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0134] 33 + 34、33 + 50、33 + 52、33 + 57、33 + 59、33 + 100、33 + 102、33 + 103、33 + 107、33 + 108、33 + 109、34 + 50、34 + 52、34 + 57、34 + 59、34 + 100、34 + 102、34 + 103、34 + 107、34 + 108、34 + 109、50 + 52、50 + 57、50 + 59、50 + 100、50 + 102、50 + 103、50 + 107、50 + 108、50 + 109、52 + 57、52 + 59、52 + 100、52 + 102、52 + 103、52 + 107、52 + 108、52 + 109、57 + 59、57 + 100、57 + 102、57 + 103、57 + 107、57 + 108、57 + 109、59 + 100、59 + 102、59 + 103、59 + 107、59 + 108、59 + 109、100 + 102、100 + 103、100 + 107、100 + 108、100 + 109、102 + 103、102 + 107、102 + 108、102 + 109、103 + 107、103 + 108、103 + 109、107 + 108、107 + 109、108 + 109、33 + 34 + 50、33 + 34 + 52、33 + 34 + 57、33 + 34 + 59、33 + 34 + 100、33 + 34 + 102、33 + 34 + 103、33 + 34 + 107、33 + 34 + 108、33 + 34 + 109、33 + 50 + 52、33 + 50 + 57、33 + 50 + 59、33 + 50 + 100、33 + 50 + 102、33 + 50 + 103、33 + 50 + 107、33 + 50 + 108、33 + 50 + 109、34 + 50 + 52、34 + 50 + 57、34 + 50 + 59、34 + 50 + 100、34 + 50 + 102、34 + 50 + 103、34 + 50 + 107、34 + 50 + 108、34 + 50 + 109、33 + 52 + 57、33 + 52 + 59、33 + 52 + 100、33 + 52 + 102、33 + 52 + 103、33 + 52 + 107、33 + 52 + 108、33 + 52 + 109、34 + 52 + 57、34 + 52 + 59、34 + 52 + 100、34 + 52 + 102、34 + 52 + 103、34 + 52 + 107、34 + 52 + 108、34 + 52 + 109、50 + 52 + 57、50 + 52 + 59、50 + 52 + 100、50 + 52 + 102、50 + 52 + 103、50 + 52 + 107、50 + 52 + 108、50 + 52 + 109、33 + 57 + 59、33 + 57 + 100、33 + 57 + 102、33 + 57 + 103、33 + 57 + 107、33 + 57 + 108、33 + 57 + 109、34 + 57 + 59、34 + 57 + 100、34 + 57 + 102、34 + 57 + 103、34 + 57 + 107、34 + 57 + 108、34 + 57 + 109、50 + 57 + 59、50 + 57 + 100、50 + 57 + 102、50 + 57 + 103、50 + 57 + 107、50 + 57 + 108、50 + 57 + 109、52 + 57 + 59、52 + 57 + 100、52 + 57 + 102、52 + 57 + 103、52 + 57 + 107、52 + 57 + 108、52 + 57 + 109、33 + 59 + 100、33 + 59 + 102、33 + 59 + 103、33 + 59 + 107、33 + 59 + 108、33 + 59 + 109、34 + 59 + 100、34 + 59 + 102、34 + 59 + 103、34 + 59 + 107、34 + 59 + 108、34 + 59 + 109、50 + 59 + 100、50 + 59 + 102、50 + 59 + 103、50 + 59 + 107、50 + 59 + 108、50 + 59 + 109、52 + 59 + 100、

[0135] 52 + 59 + 102、52 + 59 + 103、52 + 59 + 107、52 + 59 + 108、52 + 59 + 109、57 + 59 + 100、57 + 59 + 102、57 + 59 + 103、57 + 59 + 107、57 + 59 + 108、57 + 59 + 109、33 + 100 + 102、33 + 100 + 103、33 + 100 + 107、33 + 100 + 108、33 + 100 + 109、34 + 100 + 102、34 + 100 + 103、34 + 100 + 107、34 + 100 + 108、34 + 100 + 109、50 + 100 + 102、50 + 100 + 103、50 + 100 + 107、50 + 100 + 108、50 + 100 + 109、52 + 100 + 102、52 + 100 + 103、52 + 100 + 107、52 + 100 + 108、52 + 100 + 109、57 + 100 + 102、57 + 100 + 103、57 + 100 + 107、57 + 100 + 108、57 + 100 + 109、59 + 100 + 102、59 + 100 + 103、59 + 100 + 107、59 + 100 + 108、59 + 100 + 109、33 + 102 + 103、33 + 102 + 107、33 + 102 + 108、33 + 102 + 109、34 + 102 + 103、34 + 102 + 107、34 + 102 + 108、34 + 102 + 109、50 + 102 + 103、50 + 102 + 107、50 + 102 + 108、50 + 102 + 109、52 + 102 + 103、52 + 102 + 107、52 + 102 + 108、52 + 102 + 109、57 + 102 + 103、57 + 102 + 107、57 + 102 + 108、57 + 102 + 109、59 + 102 + 103、59 + 102 + 107、59 + 102 + 108、59 + 102 + 109、100 + 102 + 103、100 + 102 + 107、100 + 102 + 108、100 + 102 + 109、33 + 103 + 107、33 + 103 + 108、33 + 103 + 109、34 + 103 + 107、34 + 103 + 108、34 + 103 + 109、50 + 103 + 107、50 + 103 + 108、50 + 103 + 109、52 + 103 + 107、52 + 103 + 108、52 + 103 + 109、57 + 103 + 107、57 + 103 + 108、57 + 103 + 109、59 + 103 + 107、59 + 103 + 108、59 + 103 + 109、100 + 103 + 107、100 + 103 + 108、100 + 103 + 109、102 + 103 + 107、102 + 103 + 108、102 + 103 + 109、33 + 107 + 108、33 + 107 + 109、34 + 107 + 108、34 + 107 + 109、50 + 107 + 108、50 + 107 + 109、52 + 107 + 108、52 + 107 + 109、57 + 107 + 108、57 + 107 + 109、59 + 107 + 108、59 + 107 + 109、100 + 107 + 108、100 + 107 + 109、102 + 107 + 108、102 + 107 + 109、103 + 107 + 108、103 + 107 + 109、33 + 108 + 109、34 + 108 + 109、50 + 108 + 109、52 + 108 + 109、57 + 108 + 109、59 + 108 + 109、100 + 108 + 109、102 + 108 + 109、103 + 108 + 109、107 + 108 + 109

[0136] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,轻链可变结构域包括与SEQ ID NO:

2具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表2列出的SEQ ID NO:2中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0137] 表2.SEQ ID NO:2中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0138] 32+34、32+50、32+51、32+89、32+90、32+92、32+93、32+94、32+96、34+50、34+51、34+89、34+90、34+92、34+93、34+94、34+96、50+51、50+89、50+90、50+92、50+93、50+94、50+96、51+89、51+90、51+92、51+93、51+94、51+96、89+90、89+92、89+93、89+94、89+96、90+92、90+93、90+94、90+96、92+93、92+94、92+96、93+94、93+96、94+96、32+34+50、32+34+51、32+34+89、32+34+90、32+34+92、32+34+93、32+34+94、32+34+96、32+50+51、32+50+89、32+50+90、32+50+92、32+50+93、32+50+94、32+50+96、32+51+89、32+51+90、32+51+92、32+51+93、32+51+94、32+51+96、32+89+90、32+89+92、32+89+93、32+89+94、32+89+96、32+90+92、32+90+93、32+90+94、32+90+96、32+92+93、32+92+94、

[0139] 32+92+96、32+93+94、32+93+96、32+94+96、34+50+51、34+50+89、34+50+90、34+50+92、34+50+93、34+50+94、34+50+96、34+51+89、34+51+90、34+51+92、34+51+93、34+51+94、34+51+96、34+89+90、34+89+92、34+89+93、34+89+94、34+89+96、34+90+92、34+90+93、34+90+94、34+90+96、34+92+93、34+92+94、34+92+96、34+93+94、34+93+96、34+94+96、50+51+89、50+51+90、50+51+92、50+51+93、50+51+94、50+51+96、50+89+90、50+89+92、50+89+93、50+89+94、50+89+96、50+90+92、50+90+93、50+90+94、50+90+96、50+92+93、50+92+94、50+92+96、50+93+94、50+93+96、50+94+96、51+89+90、51+89+92、51+89+93、51+89+94、51+89+96、51+90+92、51+90+93、51+90+94、51+90+96、51+92+93、51+92+94、51+92+96、51+93+94、51+93+96、51+94+96、89+90+92、89+90+93、89+90+94、89+90+96、89+92+93、89+92+94、89+92+96、89+93+94、89+93+96、89+94+96、90+92+93、90+92+94、90+92+96、90+93+94、90+93+96、90+94+96、92+93+94、92+93+96、92+94+96、93+94+96

[0140] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸;和与SEQ ID NO:2具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表2列出的SEQ ID NO:2中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0141] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含:包含SEQ ID NO:2的轻链可变结构域,和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0142] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置32处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少

94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0143] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置34处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0144] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置50处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0145] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置51处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0146] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置89处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0147] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置90处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0148] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置92处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0149] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置93处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0150] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置94处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0151] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:2具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置96处的组氨酸;和与SEQ ID NO:1具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:1中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0152] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的沙马妥单抗的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的沙马妥单抗的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的沙马妥单抗的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的沙马妥单抗的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,沙马妥单抗的重链可变结构域包含SEQ ID NO:1。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,沙马妥单抗的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:2。

[0153] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:3-5中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:6-8中总

共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:3-5中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:6-8中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。

[0154] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ IDNO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0155] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:79。

[0156] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:2的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0157] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:53的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID

NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0158] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:54的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0159] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:55的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0160] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:56的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0161] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:57的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0162] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:58的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID

NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0163] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:59的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0164] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:60的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0165] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:61的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0166] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:62的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID

NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0167] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:63的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0168] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:64的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0169] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:65的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0170] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:66的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID

NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0171] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:67的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0172] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:68的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0173] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:69的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0174] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:70的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0175] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:71的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID

NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0176] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:72的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0177] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:73的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0178] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:74的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0179] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:75的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID

NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0180] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:76的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0181] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:77的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0182] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:78的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0183] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:79的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:48、SEQ ID

NO:49、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:51或SEQ ID NO:52。

[0184] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82或SEQ ID NO:83。

[0185] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:80的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:79。

[0186] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:81的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:79。

[0187] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:82的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:79。

[0188] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:83的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77、SEQ ID NO:78或SEQ ID NO:79。

[0189] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的hu139.10的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的hu139.10的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七

个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的hu139.10的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的hu139.10的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,hu139.10的重链可变结构域包含SEQ ID NO:84。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,hu139.10的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:85。

[0190] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:86-88中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:89-91中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:89-91中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:89-91中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。

[0191] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:27、29、32、50、54、58、99、100、102、104或105。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:85具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97或100。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:27、29、32、50、54、58、99、100、102、104和105;和与SEQ ID NO:85具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少

98％、至少99％或100％)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97或100。

[0192] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,重链可变结构域包括与SEQ ID NO:1具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0193] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置35处的丙氨酸。

[0194] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置98处的丙氨酸。

[0195] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置35处的丙氨酸;和与SEQ ID NO:85具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97或100。

[0196] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置98处的丙氨酸;和与SEQ ID NO:85具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97或100。

[0197] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十

个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:27、29、32、50、54、58、99、100、102、104或105,并且其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置35和/或98处的丙氨酸。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:27、29、32、50、54、58、99、100、102、104或105,并且其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置35或98处的丙氨酸;和与SEQ ID NO:85具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:29、31、32、34、36、37、38、40、56、60、61、95、96、97或100。

[0198] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,重链可变结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表1列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸并且其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置35和/或98处的丙氨酸处的丙氨酸。

[0199] 表3.SEQ ID NO:84中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0200]

27+29、27+32、27+50、27+54、27+58、27+99、27+100、27+102、27+104、27+105、29+32、29+50、29+54、29+58、29+99、29+100、29+102、29+104、29+105、32+50、32+54、32+58、32+99、32+100、32+102、32+104、32+105、50+54、50+58、50+99、50+100、50+102、50+104、50+105、54+58、54+99、54+100、54+102、54+104、54+105、58+99、58+100、58+102、58+104、58+105、99+100、99+102、99+104、99+105、100+102、100+104、100+105、102+104、102+105、104+105、 27+29+32、27+29+50、 27+29+54、27+29+58、27+29+99、27+29+100、27+29+102、27+29+104、27+29+105、27+32+50、27+32+54、27+32+58、27+32+99、27+32+100、27+32+102、27+32+104、27+32+105、27+50+54、27+50+58、27+50+99、27+50+100、27+50

[0201] + 102、27 + 50 + 104、27 + 50 + 105、27 + 54 + 58、27 + 54 + 99、27 + 54 + 100、27 + 54 + 102、27 + 54 + 104、27 + 54 + 105、27 + 58 + 99、27 + 58 + 100、27 + 58 + 102、27 + 58 + 104、27 + 58 + 105、27 + 99 + 100、27 + 99 + 102、27 + 99 + 104、27 + 99 + 105、27 + 100 + 102、27 + 100 + 104、27 + 100 + 105、27 + 102 + 104、27 + 102 + 105、27 + 104 + 105、29 + 32 + 50、29 + 32 + 54、29 + 32 + 58、29 + 32 + 99、29 + 32 + 100、29 + 32 + 102、29 + 32 + 104、29 + 32 + 105、29 + 50 + 54、29 + 50 + 58、29 + 50 + 99、29 + 50 + 100、29 + 50 + 102、29 + 50 + 104、29 + 50 + 105、29 + 54 + 58、29 + 54 + 99、29 + 54 + 100、29 + 54 + 102、29 + 54 + 104、29 + 54 + 105、29 + 58 + 99、29 + 58 + 100、29 + 58 + 102、29 + 58 + 104、29 + 58 + 105、29 + 99 + 100、29 + 99 + 102、29 + 99 + 104、29 + 99 + 105、29 + 100 + 102、29 + 100 + 104、29 + 100 + 105、29 + 102 + 104、29 + 102 + 105、29 + 104 + 105、32 + 50 + 54、32 + 50 + 58、32 + 50 + 99、32 + 50 + 100、32 + 50 + 102、32 + 50 + 104、32 + 50 + 105、32 + 54 + 58、32 + 54 + 99、32 + 54 + 100、32 + 54 + 102、32 + 54 + 104、32 + 54 + 105、32 + 58 + 99、32 + 58 + 100、32 + 58 + 102、32 + 58 + 104、32 + 58 + 105、32 + 99 + 100、32 + 99 + 102、32 + 99 + 104、32 + 99 + 105、32 + 100 + 102、32 + 100 + 104、32 + 100 + 105、32 + 102 + 104、32 + 102 + 105、32 + 104 + 105、50 + 54 + 58、50 + 54 + 99、50 + 54 + 100、50 + 54 + 102、50 + 54 + 104、50 + 54 + 105、50 + 58 + 99、50 + 58 + 100、50 + 58 + 102、50 + 58 + 104、50 + 58 + 105、50 + 99 + 100、50 + 99 + 102、50 + 99 + 104、50 + 99 + 105、50 + 100 + 102、50 + 100 + 104、50 + 100 + 105、50 + 102 + 104、50 + 102 + 105、50 + 104 + 105、54 + 58 + 99、54 + 58 + 100、54 + 58 + 102、54 + 58 + 104、54 + 58 + 105、54 + 99 + 100、54 + 99 + 102、54 + 99 + 104、54 + 99 + 105、54 + 100 + 102、54 + 100 + 104、54 + 100 + 105、54 + 102 + 104、54 + 102 + 105、54 + 104 + 105、58 + 99 + 100、58 + 99 + 102、58 + 99 + 104、58 + 99 + 105、58 + 100 + 102、58 + 100 + 104、58 + 100 + 105、58 + 102 + 104、58 + 102 + 105、58 + 104 + 105、99 + 100 + 102、99 + 100 + 104、99 + 100 + 105、99 + 102 + 104、99 + 102 + 105、99 + 104 + 105、100 + 102 + 104、100 + 102 + 105、100 + 104 + 105、102 + 104 + 105

[0202] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,轻链可变结构域包括与SEQ ID NO:85具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表4列出的SEQ ID NO:85中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0203] 表4.SEQ ID NO:85中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0204] 29 + 31、29 + 32、29 + 34、29 + 36、29 + 37、29 + 38、29 + 40、29 + 56、29 + 60、29 + 61、29 + 95、29 + 96、29 + 97、29 + 100、31 + 32、31 + 34、31 + 36、31 + 37、31 + 38、31 + 40、31 + 56、31 + 60、31 + 61、31 + 95、31 + 96、31 + 97、31 + 100、32 + 34、32 + 36、32 + 37、32 + 38、32 + 40、32 + 56、32 + 60、32 + 61、32 + 95、32 + 96、32 + 97、32 + 100、34 + 36、34 + 37、34 + 38、34 + 40、34 + 56、34 + 60、34 + 61、34

[0205] + 95、34 + 96、34 + 97、34 + 100、36 + 37、36 + 38、36 + 40、36 + 56、36 + 60、36 + 61、36 + 95、36 + 96、36 + 97、36 + 100、37 + 38、37 + 40、37 + 56、37 + 60、37 + 61、37 + 95、37 + 96、37 + 97、37 + 100、38 + 40、38 + 56、38 + 60、38 + 61、38 + 95、38 + 96、38 + 97、38 + 100、40 + 56、40 + 60、40 + 61、40 + 95、40 + 96、40 + 97、40 + 100、56 + 60、56 + 61、56 + 95、56 + 96、56 + 97、56 + 100、60 + 61、60 + 95、60 + 96、60 + 97、60 + 100、61 + 95、61 + 96、61 + 97、61 + 100、95 + 96、95 + 97、95 + 100、96 + 97、96 + 100、97 + 100、29 + 31 + 32、29 + 31 + 34、 29 + 31 + 36、29 + 31 + 37、29 + 31 + 38、29 + 31 + 40、29 + 31 + 56、29 + 31 + 60、29 + 31 + 61、29 + 31 + 95、29 + 31 + 96、29 + 31 + 97、29 + 31 + 100、29 + 32 + 34、29 + 32 + 36、29 + 32 + 37、29 + 32 + 38、29 + 32 + 40、29 + 32 + 56、29 + 32 + 60、29 + 32 + 61、29 + 32 + 95、29 + 32 + 96、29 + 32 + 97、29 + 32 + 100、29 + 34 + 36、29 + 34 + 37、29 + 34 + 38、29 + 34 + 40、29 + 34 + 56、29 + 34 + 60、29 + 34 + 61、29 + 34 + 95、29 + 34 + 96、29 + 34 + 97、29 + 34 + 100、29 + 36 + 37、29 + 36 + 38、29 + 36 + 40、29 + 36 + 56、29 + 36 + 60、29 + 36 + 61、29 + 36 + 95、29 + 36 + 96、29 + 36 + 97、29 + 36 + 100、29 + 37 + 38、29 + 37 + 40、29 + 37 + 56、29 + 37 + 60、29 + 37 + 61、29 + 37 + 95、29 + 37 + 96、29 + 37 + 97、29 + 37 + 100、29 + 38 + 40、29 + 38 + 56、29 + 38 + 60、29 + 38 + 61、29 + 38 + 95、29 + 38 + 96、29 + 38 + 97、29 + 38 + 100、29 + 40 + 56、29 + 40 + 60、29 + 40 + 61、29 + 40 + 95、29 + 40 + 96、29 + 40 + 97、29 + 40 + 100、29 + 56 + 60、29 + 56 + 61、29 + 56 + 95、29 + 56 + 96、29 + 56 + 97、29 + 56 + 100、29 + 60 + 61、29 + 60 + 95、29 + 60 + 96、29 + 60 + 97、29 + 60 + 100、29 + 61 + 95、29 + 61 + 96、29 + 61 + 97、29 + 61 + 100、29 + 95 + 96、29 + 95 + 97、29 + 95 + 100、29 + 96 + 97、29 + 96 + 100、29 + 97 + 100、31 + 32 + 34、31 + 32 + 36、31 + 32 + 37、31 + 32 + 38、31 + 32 + 40、31 + 32 + 56、31 + 32 + 60、31 + 32 + 61、31 + 32 + 95、31 + 32 + 96、31 + 32 + 97、31 + 32 + 100、31 + 34 + 36、31 + 34 + 37、31 + 34 + 38、31 + 34 + 40、31 + 34 + 56、31 + 34 + 60、31 + 34 + 61、31 + 34 + 95、31 + 34 + 96、31 + 34 + 97、31 + 34 + 100、31 + 36 + 37、31 + 36 + 38、31 + 36 + 40、31 + 36 + 56、31 + 36 + 60、31 + 36 + 61、31 + 36 + 95、31 + 36 + 96、31 + 36 + 97、31 + 36 + 100、31 + 37 + 38、31 + 37 + 40、31 + 37 + 56、31 + 37 + 60、31 + 37 + 61、31 + 37 + 95、31 + 37 + 96、31 + 37 + 97、31 + 37 + 100、31 + 38 + 40、31 + 38 + 56、31 + 38 + 60、31 + 38 + 61、31 + 38 + 95、31 + 38 + 96、31 + 38 + 97、31 + 38 + 100、31 + 40 + 56、31 + 40 + 60、31 + 40 + 61、31 + 40 + 95、31 + 40 + 96、31 + 40 + 97、31 + 40 + 100、31 + 56 + 60、31 + 56 + 61、31 + 56 + 95、31 + 56 + 96、31 + 56 + 97、31 + 56 + 100、31 + 60 + 61、31 + 60 + 95、31 + 60 + 96、31 + 60 + 97、31 + 60 + 100、31 + 61 + 95、31 + 61 + 96、31 + 61 + 97、31 + 61 + 100、31 + 95 + 96、31 + 95 + 97、31 + 95 + 100、31 + 96 + 97、31 + 96 + 100、31 + 97 + 100、32 + 34 + 36、32 + 34 + 37、32 + 34 + 38、32 + 34 + 40、32 + 34 + 56、32 + 34 + 60、32 + 34 + 61、32 + 34 + 95、32 + 34 + 96、32 + 34 + 97、32 + 34 + 100、32 + 36 + 37、32 + 36 + 38、32 + 36 + 40、32 + 36 + 56、32 + 36 + 60、32 + 36 + 61、32 + 36 + 95、32 + 36 + 96、32 + 36 + 97、32 + 36 + 100、32 + 37 + 38、32 + 37 + 40、32 + 37 + 56、32 + 37 + 60、32 + 37 + 61、32 + 37 + 95、32 + 37 + 96、32 + 37 + 97、32 + 37 + 100、32 + 38 + 40、32 + 38 + 56、32 + 38 + 60、32 + 38 + 61、32 + 38 + 95、32 + 38 + 96、32 + 38 + 97、32 + 38 + 100、32 + 40 + 56、32 + 40 + 60、32 + 40 + 61、32 + 40 + 95、32 + 40 +

[0206] 96、32+40+97、32+40+100、32+56+60、32+56+61、32+56+95、32+56+96、32+56+97、32+56+100、32+60+61、32+60+95、32+60+96、32+60+97、32+60+100、32+61+95、32+61+96、32+61+97、32+61+100、32+95+96、32+95+97、32+95+100、32+96+97、32+96+100、32+97+100、34+36+37、34+36+38、34+36+40、34+36+56、34+36+60、34+36+61、34+36+95、34+36+96、34+36+97、34+36+100、34+37+38、34+37+40、34+37+56、34+37+60、34+37+61、34+37+95、34+37+96、34+37+97、34+37+100、34+38+40、34+38+56、34+38+60、34+38+61、34+38+95、34+38+96、34+38+97、34+38+100、34+40+56、34+40+60、34+40+61、34+40+95、34+40+96、34+40+97、34+40+100、34+56+60、34+56+61、34+56+95、34+56+96、34+56+97、34+56+100、34+60+61、34+60+95、34+60+96、34+60+97、34+60+100、34+61+95、34+61+96、34+61+97、34+61+100、34+95+96、34+95+97、34+95+100、34+96+97、34+96+100、34+97+100、36+37+38、36+37+40、36+37+56、36+37+60、36+37+61、36+37+95、36+37+96、36+37+97、36+37+100、36+38+40、36+38+56、36+38+60、36+38+61、36+38+95、36+38+96、36+38+97、36+38+100、36+40+56、36+40+60、36+40+61、36+40+95、36+40+96、36+40+97、36+40+100、36+56+60、36+56+61、36+56+95、36+56+96、36+56+97、36+56+100、36+60+61、36+60+95、36+60+96、36+60+97、36+60+100、36+61+95、36+61+96、36+61+97、36+61+100、36+95+96、36+95+97、36+95+100、36+96+97、36+96+100、36+97+100、37+38+40、37+38+56、37+38+60、37+38+61、37+38+95、37+38+96、37+38+97、37+38+100、37+40+56、37+40+60、37+40+61、37+40+95、37+40+96、37+40+97、37+40+100、37+56+60、37+56+61、37+56+95、37+56+96、37+56+97、37+56+100、37+60+61、37+60+95、37+60+96、37+60+97、37+60+100、37+61+95、37+61+96、37+61+97、37+61+100、37+95+96、37+95+97、37+95+100、37+96+97、37+96+100、37+97+100、38+40+56、38+40+60、38+40+61、38+40+95、38+40+96、38+40+97、38+40+100、38+56+60、38+56+61、38+56+95、38+56+96、38+56+97、38+56+100、38+60+61、38+60+95、38+60+96、38+60+97、38+60+100、38+61+95、38+61+96、38+61+97、38+61+100、38+95+96、38+95+97、38+95+100、38+96+97、38+96+100、38+97+100、40+56+60、40+56+61、40+56+95、40+56+96、40+56+97、40+56+100、40+60+61、40+60+95、40+60+96、40+60+97、40+60+100、40+61+95、40+61+96、40+61+97、40+61+100、40+95+96、40+95+97、40+95+100、40+96+97、40+96+100、40+97+100、56+60+61、56+60+95、56+60+96、56+60+97、56+60+100、56+61+95、56+61+96、56+61+97、56+61+100、56+95+96、56+95+97、56+95+100、56+96+97、56+96+100、56+97+100、60+61+95、60+61+96、60+61+97、60+61+100、60+95+96、60+95+97、60+95+100、60+96+97、60+96+100、60+97+100、61+95+96、61+95+97、61+95+100、61+96+97、61+96+100、61+97+100、95+96+97、95+96+100、95+97+100、96+97+100

[0207] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸;和与SEQ ID NO:85具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表4列出的SEQ ID NO:85中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0208] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸,并且其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置35处的丙氨酸;和与SEQ ID NO:85具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表4列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0209] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸,并且其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:84中的位置98处的丙氨酸;和与SEQ ID NO:85具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表4列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0210] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含:包含SEQ ID NO:85的轻链可变结构域,和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0211] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置29处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0212] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置31处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0213] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置32处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0214] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置34处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0215] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置36处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0216] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置37处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0217] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置38处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0218] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置40处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0219] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置56处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0220] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置60处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90%(例如,至少92%、

至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0221] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置61处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0222] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置95处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0223] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置96处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0224] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置97处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0225] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:85具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:85中的位置100处的组氨酸;和与SEQ ID NO:84具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表3列出的SEQ ID NO:84中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0226] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的hu139.10的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组

氨酸被丙氨酸取代的hu139.10的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的hu139.10的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的hu139.10的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,hu139.10的重链可变结构域包含SEQ ID NO:84。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,hu139.10的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:85。

[0227] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:86-88中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:89-91中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:88的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:86-88中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:89-91中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。

[0228] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0229] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162

或SEQ ID NO:163。

[0230] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:85的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0231] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:132的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0232] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:133的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0233] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:134的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID

NO:131。

[0234] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:135的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0235] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:136的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0236] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:137的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0237] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:138的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、

SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0238] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:139的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0239] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:140的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0240] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:141的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0241] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:142的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID

NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0242] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:143的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0243] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:144的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0244] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:145的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0245] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:146的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、

SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0246] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:147的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0247] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:148的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0248] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:149的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0249] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:150的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID

NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0250] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:151的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0251] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:152的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ IDNO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0252] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:153的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0253] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:154的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、

SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0254] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:155的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0255] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:156的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0256] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:157的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0257] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:158的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID

NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0258] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:159的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0259] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:160的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0260] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:161的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0261] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:162的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID

NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0262] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:163的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130或SEQ ID NO:131。

[0263] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0264] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:164的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162或SEQ ID NO:163。

[0265] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:165的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162或SEQ ID NO:163。

[0266] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:166的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ

ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162或SEQ ID NO:163。

[0267] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:167的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134、SEQ ID NO:135、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137、SEQ ID NO:138、SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143、SEQ ID NO:144、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146、SEQ ID NO:147、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149、SEQ ID NO:150、SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152、SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161、SEQ ID NO:162或SEQ ID NO:163。

[0268] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176或SEQ ID NO:177。

[0269] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:168的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0270] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:169的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0271] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:170的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:

92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0272] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:171的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0273] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:172的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0274] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:173的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0275] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ

ID NO:174的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0276] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:175的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0277] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:176的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0278] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:177的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:92、SEQ ID NO:93、SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95、SEQ ID NO:96、SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98、SEQ ID NO:99、SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101、SEQ ID NO:102、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125、SEQ ID NO:126、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:164、SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166或SEQ ID NO:167。

[0279] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.4.1的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.4.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.4.1的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.4.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.4.1的重链可变结构域包含SEQ ID NO:178。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.4.1的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:179。

[0280] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:180-182中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:185的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:183-185中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:180-182中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:185的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:183-185中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。

[0281] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:178中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:33、52、56、57或106。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:179具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:179中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十

七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:25、26、28、29、31、36、37、57、59、94、95、96或100。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:178中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:33、52、56、57或106;和与SEQ ID NO:179具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:179中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:25、26、28、29、31、36、37、57、59、94、95、96或100。

[0282] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,重链可变结构域包括与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0283] 表5.SEQ ID NO:178中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

33+52、33+56、33+57、33+106、52+56、52+57、52+106、56+57、56+106、57+106、33+52+56、33+52+57、 33+52+106、33+56+57、33+56+106、33+57+106、52+56+57、52+56+106、52+57+106、56+57+106

[0284] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,轻链可变结构域包括与SEQ ID NO:179具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表6列出的SEQ ID NO:179中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0285] 表6.SEQ ID NO:179中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0286]

25 + 26、25 + 28、25 + 29、25 + 31、25 + 36、25 + 37、25 + 57、25 + 59、25 + 94、25 + 95、25 + 96、25 + 100、26 + 28、26 + 29、26 + 31、26 + 36、26 + 37、26 + 57、26 + 59、26 + 94、26 + 95、26 + 96、26 + 100、28 + 29、28 + 31、28 + 36、28 + 37、28 + 57、28 + 59、28 + 94、28 + 95、28 + 96、28 + 100、29 + 31、29 + 36、29 + 37、29 + 57、29 + 59、29 + 94、29 + 95、29 + 96、29 + 100、31 + 36、31 + 37、31 + 57、31 + 59、31 + 94、31 + 95、31 + 96、31 + 100、36 + 37、36 + 57、36 + 59、36 + 94、36 + 95、36 + 96、36 + 100、37 + 57、37 + 59、37 + 94、37 + 95、37 + 96、37 + 100、57 + 59、57 + 94、57 + 95、57 + 96、57 + 100、59 + 94、59 + 95、59 + 96、59 + 100、94 + 95、94 + 96、94 + 100、95 + 96、95 + 100、96 + 100、25 + 26 + 28、25 + 26 + 29、 25 + 26 + 31、25 + 26 + 36、25 + 26 + 37、25 + 26 + 57、25 + 26 + 59、25 + 26 + 94、25 + 26 + 95、25 + 26 + 96、25 + 26 + 100、25 + 28 + 29、25 + 28 + 31、25 + 28 + 36、25 + 28 + 37、25 + 28 + 57、25 + 28 + 59、25 + 28 + 94、25 + 28 + 95、25 + 28 + 96、25 + 28 + 100、25 + 29 + 31、25 + 29 + 36、25 + 29 + 37、25 + 29 + 57、25 + 29 + 59、25 + 29 + 94、25 + 29 + 95、25 + 29 + 96、25 + 29 + 100、25 + 31 + 36、25 + 31 + 37、25 + 31 + 57、25 + 31 + 59、25 + 31 + 94、25 + 31 + 95、25 + 31 + 96、25 + 31 + 100、25 + 36 + 37、25 + 36 + 57、25 + 36 + 59、25 + 36 + 94、25 + 36 + 95、25 + 36 + 96、25 + 36 + 100、25 + 37 + 57、25 + 37 + 59、25 + 37 + 94、25 + 37 + 95、25 + 37 + 96、25 + 37 + 100、25 + 57 + 59、25 + 57 + 94、25 + 57 + 95、25 + 57 + 96、25 + 57 + 100、25 + 59 + 94、25 + 59 + 95、25 + 59 + 96、25 + 59 + 100、25 + 94 + 95、25 + 94 + 96、25 + 94 + 100、25 + 95 + 96、25 + 95 + 100、25 + 96 + 100、26 + 28 + 29、26 + 28 + 31、26 + 28 + 36、26 + 28 + 37、26 + 28 + 57、26 + 28 + 59、26 + 28 + 94、26 + 28 + 95、26 + 28 + 96、26 + 28 + 100、26 + 29 + 31、26 + 29 + 36、26 + 29 + 37、26 + 29 + 57、26 + 29 + 59、26 + 29 + 94、26 + 29 + 95、26 + 29 + 96、26 + 29 + 100、26 + 31 + 36、26 + 31 + 37、26 + 31 + 57、26 + 31 + 59、26 + 31 + 94、26 + 31 + 95、26 + 31 + 96、26 + 31 + 100、26 + 36 + 37、26 + 36 + 57、26 + 36 + 59、26 + 36 + 94、26 + 36 + 95、26 + 36 + 96、26 + 36 + 100、26 + 37 + 57、26 + 37 + 59、26 + 37 + 94、26 + 37 + 95、26 + 37 + 96、26 + 37 + 100、26 + 57 + 59、26 + 57 + 94、26 + 57 + 95、26 + 57 + 96、26 + 57 + 100、26 + 59 + 94、26 + 59 + 95、26 + 59 + 96、26 + 59 + 100、26 + 94 + 95、26 + 94 + 96、26 + 94 +

[0287] 100、26+95+96、26+95+100、26+96+100、28+29+31、28+29+36、28+29+37、28+29+57、28+29+59、28+29+94、28+29+95、28+29+96、28+29+100、28+31+36、28+31+37、28+31+57、28+31+59、28+31+94、28+31+95、28+31+96、28+31+100、28+36+37、28+36+57、28+36+59、28+36+94、28+36+95、28+36+96、28+36+100、28+37+57、28+37+59、28+37+94、28+37+95、28+37+96、28+37+100、28+57+59、28+57+94、28+57+95、28+57+96、28+57+100、28+59+94、28+59+95、28+59+96、28+59+100、28+94+95、28+94+96、28+94+100、28+95+96、28+95+100、28+96+100、29+31+36、29+31+37、29+31+57、29+31+59、29+31+94、29+31+95、29+31+96、29+31+100、29+36+37、29+36+57、29+36+59、29+36+94、29+36+95、29+36+96、29+36+100、29+37+57、29+37+59、29+37+94、29+37+95、29+37+96、29+37+100、29+57+59、29+57+94、29+57+95、29+57+96、29+57+100、29+59+94、29+59+95、29+59+96、29+59+100、29+94+95、29+94+96、29+94+100、29+95+96、29+95+100、29+96+100、31+36+37、31+36+57、31+36+59、31+36+94、31+36+95、31+36+96、31+36+100、31+37+57、31+37+59、31+37+94、31+37+95、31+37+96、31+37+100、31+57+59、31+57+94、31+57+95、31+57+96、31+57+100、31+59+94、31+59+95、31+59+96、31+59+100、31+94+95、31+94+96、31+94+100、31+95+96、31+95+100、31+96+100、36+37+57、36+37+59、36+37+94、36+37+95、36+37+96、36+37+100、36+57+59、36+57+94、36+57+95、36+57+96、36+57+100、36+59+94、36+59+95、36+59+96、36+59+100、36+94+95、36+94+96、36+94+100、36+95+96、36+95+100、36+96+100、37+57+59、37+57+94、37+57+95、37+57+96、37+57+100、37+59+94、37+59+95、37+59+96、37+59+100、37+94+95、37+94+96、37+94+100、37+95+96、37+95+100、37+96+100、57+59+94、57+59+95、57+59+96、57+59+100、57+94+95、57+94+96、57+94+100、57+95+96、57+95+100、57+96+100、59+94+95、59+94+96、59+94+100、59+95+96、59+95+100、59+96+100、94+95+96、94+95+100、94+96+100、95+96+100

[0288] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸;和与SEQ ID NO:179具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表6列出的SEQ ID NO:179中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0289] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含:包含SEQ ID NO:179的轻链可变结构域,和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0290] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置25处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重

链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0291] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置26处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0292] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置28处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0293] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置29处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0294] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置31处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0295] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置36处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0296] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置37处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0297] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与

SEQ ID NO:179具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置57处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0298] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置59处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0299] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置94处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0300] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置95处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0301] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置96处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0302] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:179具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:2中的位置100处的组氨酸;和与SEQ ID NO:178具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表5列出的SEQ ID NO:178中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0303] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.4.1的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结

合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.4.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.4.1的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.4.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.4.1的重链可变结构域包含SEQ ID NO:178。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.4.1的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:179。

[0304] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:180-182中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:185的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:183-185中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:180-182中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:185的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:183-185中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。

[0305] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0306] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID

NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256或SEQ ID NO:257。

[0307] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:179的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0308] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:228的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0309] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:229的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0310] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:230的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ

ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0311] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:231的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0312] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:232的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0313] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:233的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0314] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:234的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:

202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0315] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:235的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0316] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:236的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ IDNO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0317] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:237的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0318] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:238的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ

ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0319] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:239的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ IDNO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0320] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:240的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0321] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:241的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0322] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:242的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:

191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0323] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:243的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0324] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:244的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ IDNO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0325] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:245的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0326] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:246的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ

ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0327] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:247的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ IDNO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0328] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:248的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0329] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:249的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0330] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包

含SEQ ID NO:250的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0331] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:251的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0332] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:252的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ IDNO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0333] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:253的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0334] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:254的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0335] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:255的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0336] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:256的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0337] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:257的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:

224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:227。

[0338] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0339] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:258的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256或SEQ ID NO:257。

[0340] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:259的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256或SEQ ID NO:257。

[0341] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:260的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256或SEQ ID NO:257。

[0342] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:261的重链可变结构域和包含以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:179、SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233、SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236、SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239、SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242、SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245、SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251、SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254、SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256或SEQ ID NO:257。

[0343] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:270或SEQ ID NO:271。

[0344] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:262的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0345] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:263的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0346] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:264的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0347] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:265的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:

208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0348] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:266的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0349] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:267的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0350] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:268的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0351] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ

ID NO:269的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0352] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:270的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0353] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括包含SEQ ID NO:271的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188、SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191、SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197、SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200、SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203、SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206、SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209、SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215、SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218、SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221、SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224、SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260或SEQ ID NO:261。

[0354] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.12.1的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.12.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的

一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.12.1的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸被组氨酸取代的huAD208.12.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.12.1的重链可变结构域包含SEQ ID NO:272。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.12.1的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:273。

[0355] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275和SEQ ID NO:276的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:274-276中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278和SEQ ID NO:279的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:277-279中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275和SEQ ID NO:276的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:274-276中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278和SEQ ID NO:279的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:277-279中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置被组氨酸取代。

[0356] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:272中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:24、27、29、62、63、98或108。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:273具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:27、28、29、31、32、89、92或93。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在SEQ ID NO:272中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:24、27、29、62、63、98或108;和与SEQ IDNO:273具有至少90%(例如,至少

92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中选自由以下组成的组的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)氨基酸位置处的组氨酸:27、28、29、31、32、89、92或93。

[0357] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,重链可变结构域包括与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0358] 表7.SEQ ID NO:272中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0359]

24+27、24+29、24+62、24+63、24+98、24+108、27+29、27+62、27+63、27+98、27+108、29+62、29+63、29+98、29+108、62+63、62+98、62+108、63+98、63+108、98+108、24+27+29、24+27+62、 24+27+63、24+27+98、24+27+108、24+29+62、24+29+63、24+29+98、24+29+108、24+62+63、24+62+98、24+62+108、24+63+98、24+63+108、24+98+108、27+29+62、27+29+63、27+29+98、27+29+108、27+62+63、27+62+98、27+62+108、27+63+98、27+63+108、27+98+108、29+62+63、29+62+98、29+62+108、29+63+98、29+63+108、29+98+108、62+63+98、62+63+108、62+98+108、63+98+108

[0360] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,轻链可变结构域包括与SEQ ID NO:273具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表8列出的SEQ ID NO:273中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0361] 表8.SEQ ID NO:273中可被组氨酸取代的氨基酸位置的示例性组合

[0362]

27+28、27+29、27+31、27+32、27+89、27+92、27+93、28+29、28+31、28+32、28+89、28+92、28+93、29+31、29+32、29+89、29+92、29+93、31+32、31+89、31+92、31+93、32+89、32+92、32+93、89+92、89+93、92+93、27+28+29、27+28+31、 27+28+32、27+28+89、27+28+92、27+28+93、27+29+31、27+29+32、27+29+89、27+29+92、27+29+93、27+31+32、27+31+89、27+31+92、27+31+93、27+32+89、27+32+92、27+32+93、27+89+92、27+89+93、27+92+93、28+29+31、28+29+32、28+29+89、28+29+92、28+29+93、28+31+32、28+31+89、28+31+92、28+31+93、28+32+89、28+32+92、28+32+93、28+89+92、28+89+93、28+92+93、29+31+32、29+31+89、29+31+92、29+31+93、29+32+89、29+32+92、29+32+93、29+

[0363]

89+92、29+89+93、29+92+93、31+32+89、31+32+92、31+32+93、31+89+92、31+89+93、31+92+93、32+89+92、32+89+93、32+92+93、89+92+93

[0364] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸;和与SEQ ID NO:273具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在表8列出的SEQ ID NO:273中的一个或多个氨基

酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0365] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含:包含SEQ ID NO:273的轻链可变结构域,和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0366] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置27处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0367] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置28处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0368] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置29处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0369] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置31处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0370] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置32处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少92%、至少94%、至少96%、至少98%、至少99%或100%)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0371] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90%同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置89处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90%(例如,至少

92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0372] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置92处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0373] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包含与SEQ ID NO:273具有至少90％同一性的轻链可变结构域,其中所述轻链可变结构域包括在SEQ ID NO:273中的位置93处的组氨酸;和与SEQ ID NO:272具有至少90％(例如,至少92％、至少94％、至少96％、至少98％、至少99％或100％)同一性的重链可变结构域,其中所述重链可变结构域包括在表7列出的SEQ ID NO:272中的一个或多个氨基酸位置的任何特定组合处的组氨酸。

[0374] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.12.1的重链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.12.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.12.1的重链可变结构域;和有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十一个、十二个、十三个、十四个、十五个、十六个、十七个、十八个、十九个或二十个)组氨酸被丙氨酸取代的huAD208.12.1的轻链可变结构域。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.12.1的重链可变结构域包含SEQ ID NO:272。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,huAD208.12.1的轻链可变结构域包含SEQ ID NO:273。

[0375] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含重链可变结构域,所述重链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275和SEQ ID NO:276的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:274-276中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域分别地包含SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278和SEQ ID NO:279的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:277-279中总共有一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括:重链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275和

SEQ ID NO:276的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:274-276中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代;和轻链可变结构域,其分别地包含SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278和SEQ ID NO:279的CDR1、CDR2和CDR3,其中SEQ ID NO:277-279中总共有一个或多个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个)组氨酸被丙氨酸取代。

[0376] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0377] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,第一抗原结合结构域包括以下的轻链可变结构域:SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:324、SEQ ID NO:325、SEQ ID NO:326、SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:328、SEQ ID NO:329、SEQ ID NO:330、SEQ ID NO:331、SEQ ID NO:332、SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:334、SEQ ID NO:335、SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:337、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:339、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或SEQ ID NO:350。

[0378] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:273的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0379] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:324的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:

307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0380] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:325的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0381] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:326的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0382] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:327的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0383] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:328的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ

ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0384] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:329的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0385] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:330的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0386] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:331的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0387] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:332的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:

296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0388] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:333的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0389] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:334的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0390] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:335的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0391] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:336的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ

ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0392] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:337的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0393] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:338的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0394] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:339的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0395] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:340的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:

285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0396] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:341的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0397] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:342的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0398] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:343的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0399] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:344的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ

ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0400] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:345的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0401] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:346的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0402] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:347的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0403] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包

含SEQ ID NO:348的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0404] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:349的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0405] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,所述第一抗原结合结构域包括:包含SEQ ID NO:350的轻链可变结构域和包含以下的重链可变结构域:SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295、SEQ ID NO:296、SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299、SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301、SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305、SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307、SEQ ID NO:308、SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310、SEQ ID NO:311、SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313、SEQ ID NO:314、SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316、SEQ ID NO:317、SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322或SEQ ID NO:323。

[0406] 本文还提供了包括本文所述的任何ABPC和抗体的药物组合物。本文还提供了治疗有需要的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的任何ABPC和抗体。

[0407] 在本文所述的任何ABPC的一些实例中,包括所述ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的组合物与包括相同量的对照ABPC或抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或抗体)的组合物相比,提供靶哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何靶哺乳动物细胞)中毒素释出的增加(例如,可检测的增加)(例如,至少1%的增加、至少2%的增加、至少5%的增加、至少10%的增加、至少15%的增加、至少20%的增加、至少25%的增加、至少30%的增加、至少35%的增加、至少40%的增加、至少45%的增加、至少50%的增加、至少55%的增加、至少60%的增加、至少65%的增加、至少70%的增加、至少75%的增加、至少

80％的增加、至少85％的增加、至少90％的增加、至少95％的增加、至少100％的增加、至少120％的增加、至少140％的增加、至少160％的增加、至少180％的增加、至少200％的增加、至少250％的增加、至少300％的增加、至少350％的增加、至少400％的增加、至少450％的增加、至少500％的增加、至少1,000％的增加、至少2,000％的增加、至少3,000％的增加、至少4,000％的增加、至少5,000％的增加、至少6,000％的增加、至少7,000％的增加、至少8,000％的增加、至少9,000％的增加、或至少10,000％的增加、或约1％的增加至约10,000％的增加、约1％的增加至约9,000％的增加、约1％的增加至约8,000％的增加、约1％的增加至约7,000％的增加、约1％的增加至约6,000％的增加、约1％的增加至约5,000％的增加、约1％的增加至约4,000％的增加、约1％的增加至约3,000％的增加、约1％的增加至约2,000％的增加、约1％的增加至约1,000％的增加、约1％的增加至约500％的增加、约1％的增加至约450％的增加、约1％的增加至约400％的增加、约1％的增加至约350％的增加、约1％的增加至约300％的增加、约1％的增加至约250％的增加、约1％的增加至约200％的增加、约1％的增加至约180％的增加、约1％的增加至约160％的增加、约1％的增加至约140％的增加、约1％的增加至约120％的增加、约1％的增加至约100％的增加、约1％的增加至约95％的增加、约1％的增加至约90％的增加、约1％的增加至约85％的增加、约1％的增加至约80％的增加、约1％的增加至约75％的增加、约1％的增加至约70％的增加、约1％的增加至约65％的增加、约1％的增加至约60％的增加、约1％的增加至约55％的增加、约1％的增加至约50％的增加、约1％的增加至约45％的增加、约1％的增加至约40％的增加、约1％的增加至约35％的增加、约1％的增加至约25％的增加、约1％的增加至约20％的增加、约1％的增加至约15％的增加、约1％的增加至约10％的增加、约1％的增加至约5％的增加、约2％的增加至约10,000％的增加、约2％的增加至约9,000％的增加、约2％的增加至约8,000％的增加、约2％的增加至约7,000％的增加、约2％的增加至约6,000％的增加、约2％的增加至约5,000％的增加、约2％的增加至约4,000％的增加、约2％的增加至约3,000％的增加、约2％的增加至约2,000％的增加、约2％的增加至约1,000％的增加、约2％的增加至约500％的增加、约2％的增加至约450％的增加、约2％的增加至约400％的增加、约2％的增加至约350％的增加、约2％的增加至约300％的增加、约2％的增加至约250％的增加、约2％的增加至约200％的增加、约2％的增加至约180％的增加、约2％的增加至约160％的增加、约2％的增加至约140％的增加、约2％的增加至约120％的增加、约2％的增加至约100％的增加、约2％的增加至约95％的增加、约2％的增加至约90％的增加、约2％的增加至约85％的增加、约2％的增加至约80％的增加、约2％的增加至约75％的增加、约2％的增加至约70％的增加、约2％的增加至约65％的增加、约2％的增加至约60％的增加、约2％的增加至约55％的增加、约2％的增加至约50％的增加、约2％的增加至约45％的增加、约2％的增加至约40％的增加、约2％的增加至约35％的增加、约2％的增加至约25％的增加、约2％的增加至约20％的增加、约2％的增加至约15％的增加、约2％的增加至约10％的增加、约2％的增加至约5％的增加、约5％的增加至约10,000％的增加、约5％的增加至约9,000％的增加、约5％的增加至约8,000％的增加、约5％的增加至约7,000％的增加、约5％的增加至约6,000％的增加、约5％的增加至约5,000％的增加、约5％的增加至约4,000％的增加、约5％的增加至约3,000％的增加、约5％的增加至约2,000％的增加、约5％的增加至约1,000％的增加、约5％的增加至约500％的增加、约5％的增加至约450％的增加、约5％的增加至约400％

的增加、约5％的增加至约350％的增加、约5％的增加至约300％的增加、约5％的增加至约250％的增加、约5％的增加至约200％的增加、约5％的增加至约180％的增加、约5％的增加至约160％的增加、约5％的增加至约140％的增加、约5％的增加至约120％的增加、约5％的增加至约100％的增加、约5％的增加至约95％的增加、约5％的增加至约90％的增加、约5％的增加至约85％的增加、约5％的增加至约80％的增加、约5％的增加至约75％的增加、约5％的增加至约70％的增加、约5％的增加至约65％的增加、约5％的增加至约60％的增加、约5％的增加至约55％的增加、约5％的增加至约50％的增加、约5％的增加至约45％的增加、约5％的增加至约40％的增加、约5％的增加至约35％的增加、约5％的增加至约25％的增加、约5％的增加至约20％的增加、约5％的增加至约15％的增加、约5％的增加至约10％的增加、约10％的增加至约10,000％的增加、约10％的增加至约9,000％的增加、约10％的增加至约8,000％的增加、约10％的增加至约7,000％的增加、约10％的增加至约6,000％的增加、约10％的增加至约5,000％的增加、约10％的增加至约4,000％的增加、约10％的增加至约3,000％的增加、约10％的增加至约2,000％的增加、约10％的增加至约1,000％的增加、约10％的增加至约500％的增加、约10％的增加至约450％的增加、约10％的增加至约400％的增加、约10％的增加至约350％的增加、约10％的增加至约300％的增加、约10％的增加至约250％的增加、约10％的增加至约200％的增加、约10％的增加至约180％的增加、约10％的增加至约160％的增加、约10％的增加至约140％的增加、约10％的增加至约120％的增加、约10％的增加至约100％的增加、约10％的增加至约95％的增加、约10％的增加至约90％的增加、约10％的增加至约85％的增加、约10％的增加至约80％的增加、约10％的增加至约75％的增加、约10％的增加至约70％的增加、约10％的增加至约65％的增加、约10％的增加至约60％的增加、约10％的增加至约55％的增加、约10％的增加至约50％的增加、约10％的增加至约45％的增加、约10％的增加至约40％的增加、约10％的增加至约35％的增加、约10％的增加至约30％的增加、约10％的增加至约25％的增加、约10％的增加至约20％的增加、约10％的增加至约15％的增加、约15％的增加至约10,000％的增加、约15％的增加至约9,000％的增加、约15％的增加至约8,000％的增加、约15％的增加至约7,000％的增加、约15％的增加至约6,000％的增加、约15％的增加至约5,000％的增加、约15％的增加至约4,000％的增加、约15％的增加至约3,000％的增加、约15％的增加至约2,000％的增加、约15％的增加至约1,000％的增加、约15％的增加至约500％的增加、约15％的增加至约450％的增加、约15％的增加至约400％的增加、约15％的增加至约350％的增加、约15％的增加至约300％的增加、约15％的增加至约250％的增加、约15％的增加至约200％的增加、约15％的增加至约180％的增加、约15％的增加至约160％的增加、约15％的增加至约140％的增加、约15％的增加至约120％的增加、约15％的增加至约100％的增加、约15％的增加至约95％的增加、约15％的增加至约90％的增加、约15％的增加至约85％的增加、约15％的增加至约80％的增加、约15％的增加至约75％的增加、约15％的增加至约70％的增加、约15％的增加至约65％的增加、约15％的增加至约60％的增加、约15％的增加至约55％的增加、约15％的增加至约50％的增加、约15％的增加至约45％的增加、约15％的增加至约40％的增加、约15％的增加至约35％的增加、约15％的增加至约30％的增加、约15％的增加至约25％的增加、约15％的增加至约20％的增加、约20％的增加至约10,000％的增加、约20％的增加至约9,000％的增加、约20％的增加至约8,000％的增加、约20％的增加至约7,000％的增

加、约20％的增加至约6,000％的增加、约20％的增加至约5,000％的增加、约20％的增加至约4,000％的增加、约20％的增加至约3,000％的增加、约20％的增加至约2,000％的增加、约20％的增加至约1,000％的增加、约20％的增加至约500％的增加、约20％的增加至约450％的增加、约20％的增加至约400％的增加、约20％的增加至约350％的增加、约20％的增加至约300％的增加、约20％的增加至约250％的增加、约20％的增加至约200％的增加、约20％的增加至约180％的增加、约20％的增加至约160％的增加、约20％的增加至约140％的增加、约20％的增加至约120％的增加、约20％的增加至约100％的增加、约20％的增加至约95％的增加、约20％的增加至约90％的增加、约20％的增加至约85％的增加、约20％的增加至约80％的增加、约20％的增加至约75％的增加、约20％的增加至约70％的增加、约20％的增加至约65％的增加、约20％的增加至约60％的增加、约20％的增加至约55％的增加、约20％的增加至约50％的增加、约20％的增加至约45％的增加、约20％的增加至约40％的增加、约20％的增加至约35％的增加、约20％的增加至约30％的增加、约20％的增加至约25％的增加、约25％的增加至约10,000％的增加、约25％的增加至约9,000％的增加、约25％的增加至约8,000％的增加、约25％的增加至约7,000％的增加、约25％的增加至约6,000％的增加、约25％的增加至约5,000％的增加、约25％的增加至约4,000％的增加、约25％的增加至约3,000％的增加、约25％的增加至约2,000％的增加、约25％的增加至约1,000％的增加、约25％的增加至约500％的增加、约25％的增加至约450％的增加、约25％的增加至约400％的增加、约25％的增加至约350％的增加、约25％的增加至约300％的增加、约25％的增加至约250％的增加、约25％的增加至约200％的增加、约25％的增加至约180％的增加、约25％的增加至约160％的增加、约25％的增加至约140％的增加、约25％的增加至约120％的增加、约25％的增加至约100％的增加、约25％的增加至约95％的增加、约25％的增加至约90％的增加、约25％的增加至约85％的增加、约25％的增加至约80％的增加、约25％的增加至约75％的增加、约25％的增加至约70％的增加、约25％的增加至约65％的增加、约25％的增加至约60％的增加、约25％的增加至约55％的增加、约25％的增加至约50％的增加、约25％的增加至约45％的增加、约25％的增加至约40％的增加、约25％的增加至约35％的增加、约25％的增加至约30％的增加、约30％的增加至约10,000％的增加、约30％的增加至约9,000％的增加、约30％的增加至约8,000％的增加、约30％的增加至约7,000％的增加、约30％的增加至约6,000％的增加、约30％的增加至约5,000％的增加、约30％的增加至约4,000％的增加、约30％的增加至约3,000％的增加、约30％的增加至约2,000％的增加、约30％的增加至约1,000％的增加、约30％的增加至约500％的增加、约30％的增加至约450％的增加、约30％的增加至约400％的增加、约30％的增加至约350％的增加、约30％的增加至约300％的增加、约30％的增加至约250％的增加、约30％的增加至约200％的增加、约30％的增加至约180％的增加、约30％的增加至约160％的增加、约30％的增加至约140％的增加、约30％的增加至约120％的增加、约30％的增加至约100％的增加、约30％的增加至约95％的增加、约30％的增加至约90％的增加、约30％的增加至约85％的增加、约30％的增加至约80％的增加、约30％的增加至约75％的增加、约30％的增加至约70％的增加、约30％的增加至约65％的增加、约30％的增加至约60％的增加、约30％的增加至约55％的增加、约30％的增加至约50％的增加、约30％的增加至约45％的增加、约30％的增加至约40％的增加、约30％的增加至约35％的增加、约35％的增加至约10,000％的增加、约35％的增加至约

9,000％的增加、约35％的增加至约8,000％的增加、约35％的增加至约7,000％的增加、约35％的增加至约6,000％的增加、约35％的增加至约5,000％的增加、约35％的增加至约4,000％的增加、约35％的增加至约3,000％的增加、约35％的增加至约2,000％的增加、约35％的增加至约1,000％的增加、约35％的增加至约500％的增加、约35％的增加至约450％的增加、约35％的增加至约400％的增加、约35％的增加至约350％的增加、约35％的增加至约300％的增加、约35％的增加至约250％的增加、约35％的增加至约200％的增加、约35％的增加至约180％的增加、约35％的增加至约160％的增加、约35％的增加至约140％的增加、约35％的增加至约120％的增加、约35％的增加至约100％的增加、约35％的增加至约95％的增加、约35％的增加至约90％的增加、约35％的增加至约85％的增加、约35％的增加至约80％的增加、约35％的增加至约75％的增加、约35％的增加至约70％的增加、约35％的增加至约65％的增加、约35％的增加至约60％的增加、约35％的增加至约55％的增加、约35％的增加至约50％的增加、约35％的增加至约45％的增加、约35％的增加至约40％的增加、约40％的增加至约10,000％的增加、约40％的增加至约9,000％的增加、约40％的增加至约8,000％的增加、约40％的增加至约7,000％的增加、约40％的增加至约6,000％的增加、约40％的增加至约5,000％的增加、约40％的增加至约4,000％的增加、约40％的增加至约3,000％的增加、约40％的增加至约2,000％的增加、约40％的增加至约1,000％的增加、约40％的增加至约500％的增加、约40％的增加至约450％的增加、约40％的增加至约400％的增加、约40％的增加至约350％的增加、约40％的增加至约300％的增加、约40％的增加至约250％的增加、约40％的增加至约200％的增加、约40％的增加至约180％的增加、约40％的增加至约160％的增加、约40％的增加至约140％的增加、约40％的增加至约120％的增加、约40％的增加至约100％的增加、约40％的增加至约95％的增加、约40％的增加至约90％的增加、约40％的增加至约85％的增加、约40％的增加至约80％的增加、约40％的增加至约75％的增加、约40％的增加至约70％的增加、约40％的增加至约65％的增加、约40％的增加至约60％的增加、约40％的增加至约55％的增加、约40％的增加至约50％的增加、约40％的增加至约45％的增加、约45％的增加至约10,000％的增加、约45％的增加至约9,000％的增加、约45％的增加至约8,000％的增加、约45％的增加至约7,000％的增加、约45％的增加至约6,000％的增加、约45％的增加至约5,000％的增加、约45％的增加至约4,000％的增加、约45％的增加至约3,000％的增加、约45％的增加至约2,000％的增加、约45％的增加至约1,000％的增加、约45％的增加至约500％的增加、约45％的增加至约450％的增加、约45％的增加至约400％的增加、约45％的增加至约350％的增加、约45％的增加至约300％的增加、约45％的增加至约250％的增加、约45％的增加至约200％的增加、约45％的增加至约180％的增加、约45％的增加至约160％的增加、约45％的增加至约140％的增加、约45％的增加至约120％的增加、约45％的增加至约100％的增加、约45％的增加至约95％的增加、约45％的增加至约90％的增加、约45％的增加至约85％的增加、约45％的增加至约80％的增加、约45％的增加至约75％的增加、约45％的增加至约70％的增加、约45％的增加至约65％的增加、约45％的增加至约60％的增加、约45％的增加至约55％的增加、约45％的增加至约50％的增加、约50％的增加至约10,000％的增加、约50％的增加至约9,000％的增加、约50％的增加至约8,000％的增加、约50％的增加至约7,000％的增加、约50％的增加至约6,000％的增加、约50％的增加至约5,000％的增加、约50％的增加至约4,

000％的增加、约50％的增加至约3,000％的增加、约50％的增加至约2,000％的增加、约50％的增加至约1,000％的增加、约50％的增加至约500％的增加、约50％的增加至约450％的增加、约50％的增加至约400％的增加、约50％的增加至约350％的增加、约50％的增加至约300％的增加、约50％的增加至约250％的增加、约50％的增加至约200％的增加、约50％的增加至约180％的增加、约50％的增加至约160％的增加、约50％的增加至约140％的增加、约50％的增加至约120％的增加、约50％的增加至约100％的增加、约50％的增加至约95％的增加、约50％的增加至约90％的增加、约50％的增加至约85％的增加、约50％的增加至约80％的增加、约50％的增加至约75％的增加、约50％的增加至约70％的增加、约50％的增加至约65％的增加、约50％的增加至约60％的增加、约50％的增加至约55％的增加、约55％的增加至约10,000％的增加、约55％的增加至约9,000％的增加、约55％的增加至约8,000％的增加、约55％的增加至约7,000％的增加、约55％的增加至约6,000％的增加、约55％的增加至约5,000％的增加、约55％的增加至约4,000％的增加、约55％的增加至约3,000％的增加、约55％的增加至约2,000％的增加、约55％的增加至约1,000％的增加、约55％的增加至约500％的增加、约55％的增加至约450％的增加、约55％的增加至约400％的增加、约55％的增加至约350％的增加、约55％的增加至约300％的增加、约55％的增加至约250％的增加、约55％的增加至约200％的增加、约55％的增加至约180％的增加、约55％的增加至约160％的增加、约55％的增加至约140％的增加、约55％的增加至约120％的增加、约55％的增加至约100％的增加、约55％的增加至约95％的增加、约55％的增加至约90％的增加、约55％的增加至约85％的增加、约55％的增加至约80％的增加、约55％的增加至约75％的增加、约55％的增加至约70％的增加、约55％的增加至约65％的增加、约55％的增加至约60％的增加、约60％的增加至约10,000％的增加、约60％的增加至约9,000％的增加、约60％的增加至约8,000％的增加、约60％的增加至约7,000％的增加、约60％的增加至约6,000％的增加、约60％的增加至约5,000％的增加、约60％的增加至约4,000％的增加、约60％的增加至约3,000％的增加、约60％的增加至约2,000％的增加、约60％的增加至约1,000％的增加、约60％的增加至约500％的增加、约60％的增加至约450％的增加、约60％的增加至约400％的增加、约60％的增加至约350％的增加、约60％的增加至约300％的增加、约60％的增加至约250％的增加、约60％的增加至约200％的增加、约60％的增加至约180％的增加、约60％的增加至约160％的增加、约60％的增加至约140％的增加、约60％的增加至约120％的增加、约60％的增加至约100％的增加、约60％的增加至约95％的增加、约60％的增加至约90％的增加、约60％的增加至约85％的增加、约60％的增加至约80％的增加、约60％的增加至约75％的增加、约60％的增加至约70％的增加、约60％的增加至约65％的增加、约65％的增加至约10,000％的增加、约65％的增加至约9,000％的增加、约65％的增加至约8,000％的增加、约65％的增加至约7,000％的增加、约65％的增加至约6,000％的增加、约65％的增加至约5,000％的增加、约65％的增加至约4,000％的增加、约65％的增加至约3,000％的增加、约65％的增加至约2,000％的增加、约65％的增加至约1,000％的增加、约65％的增加至约500％的增加、约65％的增加至约450％的增加、约65％的增加至约400％的增加、约65％的增加至约350％的增加、约65％的增加至约300％的增加、约65％的增加至约250％的增加、约65％的增加至约200％的增加、约65％的增加至约180％的增加、约65％的增加至约160％的增加、约65％的增加至约140％的增加、约65％的增加至约120％的增

加、约65％的增加至约100％的增加、约65％的增加至约95％的增加、约65％的增加至约90％的增加、约65％的增加至约85％的增加、约65％的增加至约80％的增加、约65％的增加至约75％的增加、约65％的增加至约70％的增加、约70％的增加至约10,000％的增加、约70％的增加至约9,000％的增加、约70％的增加至约8,000％的增加、约70％的增加至约7,000％的增加、约70％的增加至约6,000％的增加、约70％的增加至约5,000％的增加、约70％的增加至约4,000％的增加、约70％的增加至约3,000％的增加、约70％的增加至约2,000％的增加、约70％的增加至约1,000％的增加、约70％的增加至约500％的增加、约70％的增加至约450％的增加、约70％的增加至约400％的增加、约70％的增加至约350％的增加、约70％的增加至约300％的增加、约70％的增加至约250％的增加、约70％的增加至约200％的增加、约70％的增加至约180％的增加、约70％的增加至约160％的增加、约70％的增加至约140％的增加、约70％的增加至约120％的增加、约70％的增加至约100％的增加、约70％的增加至约95％的增加、约70％的增加至约90％的增加、约70％的增加至约85％的增加、约70％的增加至约80％的增加、约70％的增加至约75％的增加、约75％的增加至约10,000％的增加、约75％的增加至约9,000％的增加、约75％的增加至约8,000％的增加、约75％的增加至约7,000％的增加、约75％的增加至约6,000％的增加、约75％的增加至约5,000％的增加、约75％的增加至约4,000％的增加、约75％的增加至约3,000％的增加、约75％的增加至约2,000％的增加、约75％的增加至约1,000％的增加、约75％的增加至约500％的增加、约75％的增加至约450％的增加、约75％的增加至约400％的增加、约75％的增加至约350％的增加、约75％的增加至约300％的增加、约75％的增加至约250％的增加、约75％的增加至约200％的增加、约75％的增加至约180％的增加、约75％的增加至约160％的增加、约75％的增加至约140％的增加、约75％的增加至约120％的增加、约75％的增加至约100％的增加、约75％的增加至约95％的增加、约75％的增加至约90％的增加、约75％的增加至约85％的增加、约75％的增加至约80％、约80％的增加至约10,000％的增加、约80％的增加至约9,000％的增加、约80％的增加至约8,000％的增加、约80％的增加至约7,000％的增加、约80％的增加至约6,000％的增加、约80％的增加至约5,000％的增加、约80％的增加至约4,000％的增加、约80％的增加至约3,000％的增加、约80％的增加至约2,000％的增加、约80％的增加至约1,000％的增加、约80％的增加至约500％的增加、约80％的增加至约450％的增加、约80％的增加至约400％的增加、约80％的增加至约350％的增加、约80％的增加至约300％的增加、约80％的增加至约250％的增加、约80％的增加至约200％的增加、约80％的增加至约180％的增加、约80％的增加至约160％的增加、约80％的增加至约140％的增加、约80％的增加至约120％的增加、约80％的增加至约100％的增加、约80％的增加至约95％的增加、约80％的增加至约90％的增加、约80％的增加至约85％的增加、约85％的增加至约10,000％的增加、约85％的增加至约9,000％的增加、约85％的增加至约8,000％的增加、约85％的增加至约7,000％的增加、约85％的增加至约6,000％的增加、约85％的增加至约5,000％的增加、约85％的增加至约4,000％的增加、约85％的增加至约3,000％的增加、约85％的增加至约2,000％的增加、约85％的增加至约1,000％的增加、约85％的增加至约500％的增加、约85％的增加至约450％的增加、约85％的增加至约400％的增加、约85％的增加至约350％的增加、约85％的增加至约300％的增加、约85％的增加至约250％的增加、约85％的增加至约200％的增加、约85％的增加至约180％的增加、约85％的增加至约

160％的增加、约85％的增加至约140％的增加、约85％的增加至约120％的增加、约85％的增加至约100％的增加、约85％的增加至约95％的增加、约85％的增加至约90％的增加、约90％的增加至约10,000％的增加、约90％的增加至约9,000％的增加、约90％的增加至约8,000％的增加、约90％的增加至约7,000％的增加、约90％的增加至约6,000％的增加、约90％的增加至约5,000％的增加、约90％的增加至约4,000％的增加、约90％的增加至约3,000％的增加、约90％的增加至约2,000％的增加、约90％的增加至约1,000％的增加、约90％的增加至约500％的增加、约90％的增加至约450％的增加、约90％的增加至约400％的增加、约90％的增加至约350％的增加、约90％的增加至约300％的增加、约90％的增加至约250％的增加、约90％的增加至约200％的增加、约90％的增加至约180％的增加、约90％的增加至约160％的增加、约90％的增加至约140％的增加、约90％的增加至约120％的增加、约90％的增加至约100％的增加、约90％的增加至约95％的增加、约95％的增加至约10,000％的增加、约95％的增加至约9,000％的增加、约95％的增加至约8,000％的增加、约95％的增加至约7,000％的增加、约95％的增加至约6,000％的增加、约95％的增加至约5,000％的增加、约95％的增加至约4,000％的增加、约95％的增加至约3,000％的增加、约95％的增加至约2,000％的增加、约95％的增加至约1,000％的增加、约95％的增加至约500％的增加、约95％的增加至约450％的增加、约95％的增加至约400％的增加、约95％的增加至约350％的增加、约95％的增加至约300％的增加、约95％的增加至约250％的增加、约95％的增加至约200％的增加、约95％的增加至约180％的增加、约95％的增加至约160％的增加、约95％的增加至约140％的增加、约95％的增加至约120％的增加、约95％的增加至约100％的增加、约100％的增加至约10,000％的增加、约100％的增加至约9,000％的增加、约100％的增加至约8,000％的增加、约100％的增加至约7,000％的增加、约100％的增加至约6,000％的增加、约100％的增加至约5,000％的增加、约100％的增加至约4,000％的增加、约100％的增加至约3,000％的增加、约100％的增加至约2,000％的增加、约100％的增加至约1,000％的增加、约100％的增加至约500％的增加、约100％的增加至约450％的增加、约100％的增加至约400％的增加、约100％的增加至约350％的增加、约100％的增加至约300％的增加、约100％的增加至约250％的增加、约100％的增加至约200％的增加、约100％的增加至约180％的增加、约100％的增加至约160％的增加、约100％的增加至约140％的增加、约100％的增加至约120％的增加、约120％的增加至约10,000％的增加、约120％的增加至约9,000％的增加、约120％的增加至约8,000％的增加、约120％的增加至约7,000％的增加、约120％的增加至约6,000％的增加、约120％的增加至约5,000％的增加、约120％的增加至约4,000％的增加、约120％的增加至约3,000％的增加、约120％的增加至约2,000％的增加、约120％的增加至约1,000％的增加、约120％的增加至约500％的增加、约120％的增加至约450％的增加、约120％的增加至约400％的增加、约120％的增加至约350％的增加、约120％的增加至约300％的增加、约120％的增加至约250％的增加、约120％的增加至约200％的增加、约120％的增加至约180％的增加、约120％的增加至约160％的增加、约120％的增加至约140％的增加、约140％的增加至约10,000％的增加、约140％的增加至约9,000％的增加、约140％的增加至约8,000％的增加、约140％的增加至约7,000％的增加、约140％的增加至约6,000％的增加、约140％的增加至约5,000％的增加、约140％的增加至约4,000％的增加、约140％的增加至约3,000％的增加、约140％的增加至约2,000％的

增加、约140％的增加至约1,000％的增加、约140％的增加至约500％的增加、约140％的增加至约450％的增加、约140％的增加至约400％的增加、约140％的增加至约350％的增加、约140％的增加至约300％的增加、约140％的增加至约250％的增加、约140％的增加至约200％的增加、约140％的增加至约180％的增加、约140％的增加至约160％的增加、约160％的增加至约10,000％的增加、约160％的增加至约9,000％的增加、约160％的增加至约8,000％的增加、约160％的增加至约7,000％的增加、约160％的增加至约6,000％的增加、约160％的增加至约5,000％的增加、约160％的增加至约4,000％的增加、约160％的增加至约3,000％的增加、约160％的增加至约2,000％的增加、约160％的增加至约1,000％的增加、约160％的增加至约500％的增加、约160％的增加至约450％的增加、约160％的增加至约400％的增加、约160％的增加至约350％的增加、约160％的增加至约300％的增加、约160％的增加至约250％的增加、约160％的增加至约200％的增加、约160％的增加至约180％的增加、约180％的增加至约10,000％的增加、约180％的增加至约9,000％的增加、约180％的增加至约8,000％的增加、约180％的增加至约7,000％的增加、约180％的增加至约6,000％的增加、约180％的增加至约5,000％的增加、约180％的增加至约4,000％的增加、约180％的增加至约3,000％的增加、约180％的增加至约2,000％的增加、约180％的增加至约1,000％的增加、约180％的增加至约500％的增加、约180％的增加至约450％的增加、约180％的增加至约400％的增加、约180％的增加至约350％的增加、约180％的增加至约300％的增加、约180％的增加至约250％的增加、约180％的增加至约200％的增加、约200％的增加至约10,000％的增加、约200％的增加至约9,000％的增加、约200％的增加至约8,000％的增加、约200％的增加至约7,000％的增加、约200％的增加至约6,000％的增加、约200％的增加至约5,000％的增加、约200％的增加至约4,000％的增加、约200％的增加至约3,000％的增加、约200％的增加至约2,000％的增加、约200％的增加至约1,000％的增加、约200％的增加至约500％的增加、约200％的增加至约450％的增加、约200％的增加至约400％的增加、约200％的增加至约350％的增加、约200％的增加至约300％的增加、约200％的增加至约250％的增加、约250％的增加至约10,000％的增加、约250％的增加至约9,000％的增加、约250％的增加至约8,000％的增加、约250％的增加至约7,000％的增加、约250％的增加至约6,000％的增加、约250％的增加至约5,000％的增加、约250％的增加至约4,000％的增加、约250％的增加至约3,000％的增加、约250％的增加至约2,000％的增加、约250％的增加至约1,000％的增加、约250％的增加至约500％的增加、约250％的增加至约450％的增加、约250％的增加至约400％的增加、约250％的增加至约350％的增加、约250％的增加至约300％的增加、约300％的增加至约10,000％的增加、约300％的增加至约9,000％的增加、约300％的增加至约8,000％的增加、约300％的增加至约7,000％的增加、约300％的增加至约6,000％的增加、约300％的增加至约5,000％的增加、约300％的增加至约4,000％的增加、约300％的增加至约3,000％的增加、约300％的增加至约2,000％的增加、约300％的增加至约1,000％的增加、约300％的增加至约500％的增加、约300％的增加至约450％的增加、约300％的增加至约400％的增加、约300％的增加至约350％的增加、约350％的增加至约10,000％的增加、约350％的增加至约9,000％的增加、约350％的增加至约8,000％的增加、约350％的增加至约7,000％的增加、约350％的增加至约6,000％的增加、约350％的增加至约5,000％的增加、约350％的增加至约4,000％的增加、约350％的增加至约3,000％的增加、

约350％的增加至约2,000％的增加、约350％的增加至约1,000％的增加、约350％的增加至约500％的增加、约350％的增加至约450％的增加、约350％的增加至约400％的增加、约400％的增加至约10,000％的增加、约400％的增加至约9,000％的增加、约400％的增加至约8,000％的增加、约400％的增加至约7,000％的增加、约400％的增加至约6,000％的增加、约400％的增加至约5,000％的增加、约400％的增加至约4,000％的增加、约400％的增加至约3,000％的增加、约400％的增加至约2,000％的增加、约400％的增加至约1,000％的增加、约400％的增加至约500％的增加、约400％的增加至约450％的增加、约450％的增加至约10,000％的增加、约450％的增加至约9,000％的增加、约450％的增加至约8,000％的增加、约450％的增加至约7,000％的增加、约450％的增加至约6,000％的增加、约450％的增加至约5,000％的增加、约450％的增加至约4,000％的增加、约450％的增加至约3,000％的增加、约450％的增加至约2,000％的增加、约450％的增加至约1,000％的增加、约450％的增加至约500％的增加、约500％的增加至约10,000％的增加、约500％的增加至约9,000％的增加、约500％的增加至约8,000％的增加、约500％的增加至约7,000％的增加、约500％的增加至约6,000％的增加、约500％的增加至约5,000％的增加、约500％的增加至约4,000％的增加、约500％的增加至约3,000％的增加、约500％的增加至约2,000％的增加、约500％的增加至约1,000％的增加、约1,000％的增加至约10,000％的增加、约1,000％的增加至约9,000％的增加、约1,000％的增加至约8,000％的增加、约1,000％的增加至约7,000％的增加、约1,000％的增加至约6,000％的增加、约1,000％的增加至约5,000％的增加、约1,000％的增加至约4,000％的增加、约1,000％的增加至约3,000％的增加、约1,000％的增加至约2,000％的增加、约2,000％的增加至约10,000％的增加、约2,000％的增加至约9,000％的增加、约2,000％的增加至约8,000％的增加、约2,000％的增加至约7,000％的增加、约2,000％的增加至约6,000％的增加、约2,000％的增加至约5,000％的增加、约2,000％的增加至约4,000％的增加、约2,000％的增加至约3,000％的增加、约3,000％的增加至约10,000％的增加、约3,000％的增加至约9,000％的增加、约3,000％的增加至约8,000％的增加、约3,000％的增加至约7,000％的增加、约3,000％的增加至约6,000％的增加、约3,000％的增加至约5,000％的增加、约3,000％的增加至约4,000％的增加、约4,000％的增加至约10,000％的增加、约4,000％的增加至约9,000％的增加、约4,000％的增加至约8,000％的增加、约4,000％的增加至约7,000％的增加、约4,000％的增加至约6,000％的增加、约4,000％的增加至约5,000％的增加、约5,000％的增加至约10,000％的增加、约5,000％的增加至约9,000％的增加、约5,000％的增加至约8,000％的增加、约5,000％的增加至约7,000％的增加、约5,000％的增加至约6,000％的增加、约6,000％的增加至约10,000％的增加、约6,000％的增加至约9,000％的增加、约6,000％的增加至约8,000％的增加、约6,000％的增加至约7,000％的增加、约7,000％的增加至约10,000％的增加、约7,000％的增加至约9,000％的增加、约7,000％的增加至约8,000％的增加、约8,000％的增加至约10,000％的增加、约8,000％的增加至约9,000％的增加、或约9,000％的增加至约10,000％的增加)。

[0408] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包含ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的组合物与包含相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或对照抗体)的组合物相比,可提供靶哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何

靶哺乳动物细胞)中毒素释出的增加(例如,可检测的增加)(例如,至少0.1倍的增加、至少0.2倍的增加、至少0.3倍的增加、至少0.4倍的增加、至少0.5倍的增加、至少0.6倍的增加、至少0.7倍的增加、至少0.8倍的增加、至少0.9倍的增加、至少1.0倍的增加、至少1.2倍的增加、至少1.4倍的增加、至少1.5倍的增加、至少1.6倍的增加、至少1.8倍的增加、至少2.0倍的增加、至少2.2倍的增加、至少2.4倍的增加、至少2.5倍的增加、至少2.6倍的增加、至少2.8倍的增加、至少3.0倍的增加、至少3.5倍的增加、至少4.0倍的增加、至少4.5倍的增加、至少5.0倍的增加、至少5.5倍的增加、至少6.0倍的增加、至少6.5倍的增加、至少7.0倍的增加、至少7.5倍的增加、至少8.0倍的增加、至少8.5倍的增加、至少9.0倍的增加、至少9.5倍的增加、至少10倍的增加、至少15倍的增加、至少20倍的增加、至少25倍的增加、至少30倍的增加、至少35倍的增加、至少40倍的增加、至少45倍的增加、至少50倍的增加、至少55倍的增加、至少60倍的增加、至少65倍的增加、至少70倍的增加、至少75倍的增加、至少80倍的增加、至少85倍的增加、至少90倍的增加、至少95倍的增加、或至少100倍的增加、或约0.1倍的增加至约100倍的增加、约0.1倍的增加至约90倍的增加、约0.1倍的增加至约80倍的增加、约0.1倍的增加至约70倍的增加、约0.1倍的增加至约60倍的增加、约0.1倍的增加至约50倍的增加、约0.1倍的增加至约40倍的增加、约0.1倍的增加至约30倍的增加、约0.1倍的增加至约20倍的增加、约0.1倍的增加至约10倍的增加、约0.1倍的增加至约9.5倍的增加、约0.1倍的增加至约9.0倍的增加、约0.1倍的增加至约8.5倍的增加、约0.1倍的增加至约8.0倍的增加、约0.1倍的增加至约7.5倍的增加、约0.1倍的增加至约7.0倍的增加、约0.1倍的增加至约6.5倍的增加、约0.1倍的增加至约6.0倍的增加、约0.1倍的增加至约5.5倍的增加、约0.1倍的增加至约5.0倍的增加、约0.1倍的增加至约4.5倍的增加、约0.1倍的增加至约4.0倍的增加、约0.1倍的增加至约3.5倍的增加、约0.1倍的增加至约3.0倍的增加、约0.1倍的增加至约2.8倍的增加、约0.1倍的增加至约2.6倍的增加、约0.1倍的增加至约2.5倍的增加、约0.1倍的增加至约2.4倍的增加、约0.1倍的增加至约2.2倍的增加、约0.1倍的增加至约2.0倍的增加、约0.1倍的增加至约1.8倍的增加、约0.1倍的增加至约1.6倍的增加、约0.1倍的增加至约1.5倍的增加、约0.1倍的增加至约1.4倍的增加、约0.1倍的增加至约1.2倍的增加、约0.1倍的增加至约1.0倍的增加、约0.1倍的增加至约0.9倍的增加、约0.1倍的增加至约0.8倍的增加、约0.1倍的增加至约0.7倍的增加、约0.1倍的增加至约0.6倍的增加、约0.1倍的增加至约0.5倍的增加、约0.1倍的增加至约0.4倍的增加、约0.1倍的增加至约0.3倍的增加、约0.2倍的增加至约100倍的增加、约0.2倍的增加至约90倍的增加、约0.2倍的增加至约80倍的增加、约0.2倍的增加至约70倍的增加、约0.2倍的增加至约60倍的增加、约0.2倍的增加至约50倍的增加、约0.2倍的增加至约40倍的增加、约0.2倍的增加至约30倍的增加、约0.2倍的增加至约20倍的增加、约0.2倍的增加至约10倍的增加、约0.2倍的增加至约9.5倍的增加、约0.2倍的增加至约9.0倍的增加、约0.2倍的增加至约8.5倍的增加、约0.2倍的增加至约8.0倍的增加、约0.2倍的增加至约7.5倍的增加、约0.2倍的增加至约7.0倍的增加、约0.2倍的增加至约6.5倍的增加、约0.2倍的增加至约6.0倍的增加、约0.2倍的增加至约5.5倍的增加、约0.2倍的增加至约5.0倍的增加、约0.2倍的增加至约4.5倍的增加、约0.2倍的增加至约4.0倍的增加、约0.2倍的增加至约3.5倍的增加、约0.2倍的增加至约3.0倍的增加、约0.2倍的增加至约2.8倍的增加、约0.2倍的增加至约2.6倍的增加、约0.2倍的增加至约2.5倍的增加、约0.2倍的增加至约2.4倍的增加、约0.2倍的增加至约2.2倍的增

加、约0.2倍的增加至约2.0倍的增加、约0.2倍的增加至约1.8倍的增加、约0.2倍的增加至约1.6倍的增加、约0.2倍的增加至约1.5倍的增加、约0.2倍的增加至约1.4倍的增加、约0.2倍的增加至约1.2倍的增加、约0.2倍的增加至约1.0倍的增加、约0.2倍的增加至约0.9倍的增加、约0.2倍的增加至约0.8倍的增加、约0.2倍的增加至约0.7倍的增加、约0.2倍的增加至约0.6倍的增加、约0.2倍的增加至约0.5倍的增加、约0.2倍的增加至约0.4倍的增加、约0.3倍的增加至约100倍的增加、约0.3倍的增加至约90倍的增加、约0.3倍的增加至约80倍的增加、约0.3倍的增加至约70倍的增加、约0.3倍的增加至约60倍的增加、约0.3倍的增加至约50倍的增加、约0.3倍的增加至约40倍的增加、约0.3倍的增加至约30倍的增加、约0.3倍的增加至约20倍的增加、约0.3倍的增加至约10倍的增加、约0.3倍的增加至约9.5倍的增加、约0.3倍的增加至约9.0倍的增加、约0.3倍的增加至约8.5倍的增加、约0.3倍的增加至约8.0倍的增加、约0.3倍的增加至约7.5倍的增加、约0.3倍的增加至约7.0倍的增加、约0.3倍的增加至约6.5倍的增加、约0.3倍的增加至约6.0倍的增加、约0.3倍的增加至约5.5倍的增加、约0.3倍的增加至约5.0倍的增加、约0.3倍的增加至约4.5倍的增加、约0.3倍的增加至约4.0倍的增加、约0.3倍的增加至约3.5倍的增加、约0.3倍的增加至约3.0倍的增加、约0.3倍的增加至约2.8倍的增加、约0.3倍的增加至约2.6倍的增加、约0.3倍的增加至约2.5倍的增加、约0.3倍的增加至约2.4倍的增加、约0.3倍的增加至约2.2倍的增加、约0.3倍的增加至约2.0倍的增加、约0.3倍的增加至约1.8倍的增加、约0.3倍的增加至约1.6倍的增加、约0.3倍的增加至约1.5倍的增加、约0.3倍的增加至约1.4倍的增加、约0.3倍的增加至约1.2倍的增加、约0.3倍的增加至约1.0倍的增加、约0.3倍的增加至约0.9倍的增加、约0.3倍的增加至约0.8倍的增加、约0.3倍的增加至约0.7倍的增加、约0.3倍的增加至约0.6倍的增加、约0.3倍的增加至约0.5倍的增加、约0.4倍的增加至约100倍的增加、约0.4倍的增加至约90倍的增加、约0.4倍的增加至约80倍的增加、约0.4倍的增加至约70倍的增加、约0.4倍的增加至约60倍的增加、约0.4倍的增加至约50倍的增加、约0.4倍的增加至约40倍的增加、约0.4倍的增加至约30倍的增加、约0.4倍的增加至约20倍的增加、约0.4倍的增加至约10倍的增加、约0.4倍的增加至约9.5倍的增加、约0.4倍的增加至约9.0倍的增加、约0.4倍的增加至约8.5倍的增加、约0.4倍的增加至约8.0倍的增加、约0.4倍的增加至约7.5倍的增加、约0.4倍的增加至约7.0倍的增加、约0.4倍的增加至约6.5倍的增加、约0.4倍的增加至约6.0倍的增加、约0.4倍的增加至约5.5倍的增加、约0.4倍的增加至约5.0倍的增加、约0.4倍的增加至约4.5倍的增加、约0.4倍的增加至约4.0倍的增加、约0.4倍的增加至约3.5倍的增加、约0.4倍的增加至约3.0倍的增加、约0.4倍的增加至约2.8倍的增加、约0.4倍的增加至约2.6倍的增加、约0.4倍的增加至约2.5倍的增加、约0.4倍的增加至约2.4倍的增加、约0.4倍的增加至约2.2倍的增加、约0.4倍的增加至约2.0倍的增加、约0.4倍的增加至约1.8倍的增加、约0.4倍的增加至约1.6倍的增加、约0.4倍的增加至约1.5倍的增加、约0.4倍的增加至约1.4倍的增加、约0.4倍的增加至约1.2倍的增加、约0.4倍的增加至约1.0倍的增加、约0.4倍的增加至约0.9倍的增加、约0.4倍的增加至约0.8倍的增加、约0.4倍的增加至约0.7倍的增加、约0.4倍的增加至约0.6倍的增加、约0.5倍的增加至约100倍的增加、约0.5倍的增加至约90倍的增加、约0.5倍的增加至约80倍的增加、约0.5倍的增加至约70倍的增加、约0.5倍的增加至约60倍的增加、约0.5倍的增加至约50倍的增加、约0.5倍的增加至约40倍的增加、约0.5倍的增加至约30倍的增加、约0.5倍的增加至约20倍的增加、约0.5倍的

增加至约10倍的增加、约0.5倍的增加至约9.5倍的增加、约0.5倍的增加至约9.0倍的增加、约0.5倍的增加至约8.5倍的增加、约0.5倍的增加至约8.0倍的增加、约0.5倍的增加至约7.5倍的增加、约0.5倍的增加至约7.0倍的增加、约0.5倍的增加至约6.5倍的增加、约0.5倍的增加至约6.0倍的增加、约0.5倍的增加至约5.5倍的增加、约0.5倍的增加至约5.0倍的增加、约0.5倍的增加至约4.5倍的增加、约0.5倍的增加至约4.0倍的增加、约0.5倍的增加至约3.5倍的增加、约0.5倍的增加至约3.0倍的增加、约0.5倍的增加至约2.8倍的增加、约0.5倍的增加至约2.6倍的增加、约0.5倍的增加至约2.5倍的增加、约0.5倍的增加至约2.4倍的增加、约0.5倍的增加至约2.2倍的增加、约0.5倍的增加至约2.0倍的增加、约0.5倍的增加至约1.8倍的增加、约0.5倍的增加至约1.6倍的增加、约0.5倍的增加至约1.5倍的增加、约0.5倍的增加至约1.4倍的增加、约0.5倍的增加至约1.2倍的增加、约0.5倍的增加至约1.0倍的增加、约0.5倍的增加至约0.9倍的增加、约0.5倍的增加至约0.8倍的增加、约0.5倍的增加至约0.7倍的增加、约0.6倍的增加至约100倍的增加、约0.6倍的增加至约90倍的增加、约0.6倍的增加至约80倍的增加、约0.6倍的增加至约70倍的增加、约0.6倍的增加至约60倍的增加、约0.6倍的增加至约50倍的增加、约0.6倍的增加至约40倍的增加、约0.6倍的增加至约30倍的增加、约0.6倍的增加至约20倍的增加、约0.6倍的增加至约10倍的增加、约0.6倍的增加至约9.5倍的增加、约0.6倍的增加至约9.0倍的增加、约0.6倍的增加至约8.5倍的增加、约0.6倍的增加至约8.0倍的增加、约0.6倍的增加至约7.5倍的增加、约0.6倍的增加至约7.0倍的增加、约0.6倍的增加至约6.5倍的增加、约0.6倍的增加至约6.0倍的增加、约0.6倍的增加至约5.5倍的增加、约0.6倍的增加至约5.0倍的增加、约0.6倍的增加至约4.5倍的增加、约0.6倍的增加至约4.0倍的增加、约0.6倍的增加至约3.5倍的增加、约0.6倍的增加至约3.0倍的增加、约0.6倍的增加至约2.8倍的增加、约0.6倍的增加至约2.6倍的增加、约0.6倍的增加至约2.5倍的增加、约0.6倍的增加至约2.4倍的增加、约0.6倍的增加至约2.2倍的增加、约0.6倍的增加至约2.0倍的增加、约0.6倍的增加至约1.8倍的增加、约0.6倍的增加至约1.6倍的增加、约0.6倍的增加至约1.5倍的增加、约0.6倍的增加至约1.4倍的增加、约0.6倍的增加至约1.2倍的增加、约0.6倍的增加至约1.0倍的增加、约0.6倍的增加至约0.9倍的增加、约0.6倍的增加至约0.8倍的增加、约0.7倍的增加至约100倍的增加、约0.7倍的增加至约90倍的增加、约0.7倍的增加至约80倍的增加、约0.7倍的增加至约70倍的增加、约0.7倍的增加至约60倍的增加、约0.7倍的增加至约50倍的增加、约0.7倍的增加至约40倍的增加、约0.7倍的增加至约30倍的增加、约0.7倍的增加至约20倍的增加、约0.7倍的增加至约10倍的增加、约0.7倍的增加至约9.5倍的增加、约0.7倍的增加至约9.0倍的增加、约0.7倍的增加至约8.5倍的增加、约0.7倍的增加至约8.0倍的增加、约0.7倍的增加至约7.5倍的增加、约0.7倍的增加至约7.0倍的增加、约0.7倍的增加至约6.5倍的增加、约0.7倍的增加至约6.0倍的增加、约0.7倍的增加至约5.5倍的增加、约0.7倍的增加至约5.0倍的增加、约0.7倍的增加至约4.5倍的增加、约0.7倍的增加至约4.0倍的增加、约0.7倍的增加至约3.5倍的增加、约0.7倍的增加至约3.0倍的增加、约0.7倍的增加至约2.8倍的增加、约0.7倍的增加至约2.6倍的增加、约0.7倍的增加至约2.5倍的增加、约0.7倍的增加至约2.4倍的增加、约0.7倍的增加至约2.2倍的增加、约0.7倍的增加至约2.0倍的增加、约0.7倍的增加至约1.8倍的增加、约0.7倍的增加至约1.6倍的增加、约0.7倍的增加至约1.5倍的增加、约0.7倍的增加至约1.4倍的增加、约0.7倍的增加至约1.2倍的增加、约0.7倍的增加至

约1.0倍的增加、约0.7倍的增加至约0.9倍的增加、约0.8倍的增加至约100倍的增加、约0.8倍的增加至约90倍的增加、约0.8倍的增加至约80倍的增加、约0.8倍的增加至约70倍的增加、约0.8倍的增加至约60倍的增加、约0.8倍的增加至约50倍的增加、约0.8倍的增加至约40倍的增加、约0.8倍的增加至约30倍的增加、约0.8倍的增加至约20倍的增加、约0.8倍的增加至约10倍的增加、约0.8倍的增加至约9.5倍的增加、约0.8倍的增加至约9.0倍的增加、约0.8倍的增加至约8.5倍的增加、约0.8倍的增加至约8.0倍的增加、约0.8倍的增加至约7.5倍的增加、约0.8倍的增加至约7.0倍的增加、约0.8倍的增加至约6.5倍的增加、约0.8倍的增加至约6.0倍的增加、约0.8倍的增加至约5.5倍的增加、约0.8倍的增加至约5.0倍的增加、约0.8倍的增加至约4.5倍的增加、约0.8倍的增加至约4.0倍的增加、约0.8倍的增加至约3.5倍的增加、约0.8倍的增加至约3.0倍的增加、约0.8倍的增加至约2.8倍的增加、约0.8倍的增加至约2.6倍的增加、约0.8倍的增加至约2.5倍的增加、约0.8倍的增加至约2.4倍的增加、约0.8倍的增加至约2.2倍的增加、约0.8倍的增加至约2.0倍的增加、约0.8倍的增加至约1.8倍的增加、约0.8倍的增加至约1.6倍的增加、约0.8倍的增加至约1.5倍的增加、约0.8倍的增加至约1.4倍的增加、约0.8倍的增加至约1.2倍的增加、约0.8倍的增加至约1.0倍的增加、约1.0倍的增加至约100倍的增加、约1.0倍的增加至约90倍的增加、约1.0倍的增加至约80倍的增加、约1.0倍的增加至约70倍的增加、约1.0倍的增加至约60倍的增加、约1.0倍的增加至约50倍的增加、约1.0倍的增加至约40倍的增加、约1.0倍的增加至约30倍的增加、约1.0倍的增加至约20倍的增加、约1.0倍的增加至约10倍的增加、约1.0倍的增加至约9.5倍的增加、约1.0倍的增加至约9.0倍的增加、约1.0倍的增加至约8.5倍的增加、约1.0倍的增加至约8.0倍的增加、约1.0倍的增加至约7.5倍的增加、约1.0倍的增加至约7.0倍的增加、约1.0倍的增加至约6.5倍的增加、约1.0倍的增加至约6.0倍的增加、约1.0倍的增加至约5.5倍的增加、约1.0倍的增加至约5.0倍的增加、约1.0倍的增加至约4.5倍的增加、约1.0倍的增加至约4.0倍的增加、约1.0倍的增加至约3.5倍的增加、约1.0倍的增加至约3.0倍的增加、约1.0倍的增加至约2.8倍的增加、约1.0倍的增加至约2.6倍的增加、约1.0倍的增加至约2.5倍的增加、约1.0倍的增加至约2.4倍的增加、约1.0倍的增加至约2.2倍的增加、约1.0倍的增加至约2.0倍的增加、约1.0倍的增加至约1.8倍的增加、约1.0倍的增加至约1.6倍的增加、约1.0倍的增加至约1.5倍的增加、约1.0倍的增加至约1.4倍的增加、约1.0倍的增加至约1.2倍的增加、约1.2倍的增加至约100倍的增加、约1.2倍的增加至约90倍的增加、约1.2倍的增加至约80倍的增加、约1.2倍的增加至约70倍的增加、约1.2倍的增加至约60倍的增加、约1.2倍的增加至约50倍的增加、约1.2倍的增加至约40倍的增加、约1.2倍的增加至约30倍的增加、约1.2倍的增加至约20倍的增加、约1.2倍的增加至约10倍的增加、约1.2倍的增加至约9.5倍的增加、约1.2倍的增加至约9.0倍的增加、约1.2倍的增加至约8.5倍的增加、约1.2倍的增加至约8.0倍的增加、约1.2倍的增加至约7.5倍的增加、约1.2倍的增加至约7.0倍的增加、约1.2倍的增加至约6.5倍的增加、约1.2倍的增加至约6.0倍的增加、约1.2倍的增加至约5.5倍的增加、约1.2倍的增加至约5.0倍的增加、约1.2倍的增加至约4.5倍的增加、约1.2倍的增加至约4.0倍的增加、约1.2倍的增加至约3.5倍的增加、约1.2倍的增加至约3.0倍的增加、约1.2倍的增加至约2.8倍的增加、约1.2倍的增加至约2.6倍的增加、约1.2倍的增加至约2.5倍的增加、约1.2倍的增加至约2.4倍的增加、约1.2倍的增加至约2.2倍的增加、约1.2倍的增加至约2.0倍的增加、约1.2倍的增加至约1.8倍的增加、约

1.2倍的增加至约1.6倍的增加、约1.2倍的增加至约1.5倍的增加、约1.2倍的增加至约1.4倍的增加、约1.4倍的增加至约100倍的增加、约1.4倍的增加至约90倍的增加、约1.4倍的增加至约80倍的增加、约1.4倍的增加至约70倍的增加、约1.4倍的增加至约60倍的增加、约1.4倍的增加至约50倍的增加、约1.4倍的增加至约40倍的增加、约1.4倍的增加至约30倍的增加、约1.4倍的增加至约20倍的增加、约1.4倍的增加至约10倍的增加、约1.4倍的增加至约9.5倍的增加、约1.4倍的增加至约9.0倍的增加、约1.4倍的增加至约8.5倍的增加、约1.4倍的增加至约8.0倍的增加、约1.4倍的增加至约7.5倍的增加、约1.4倍的增加至约7.0倍的增加、约1.4倍的增加至约6.5倍的增加、约1.4倍的增加至约6.0倍的增加、约1.4倍的增加至约5.5倍的增加、约1.4倍的增加至约5.0倍的增加、约1.4倍的增加至约4.5倍的增加、约1.4倍的增加至约4.0倍的增加、约1.4倍的增加至约3.5倍的增加、约1.4倍的增加至约3.0倍的增加、约1.4倍的增加至约2.8倍的增加、约1.4倍的增加至约2.6倍的增加、约1.4倍的增加至约2.5倍的增加、约1.4倍的增加至约2.4倍的增加、约1.4倍的增加至约2.2倍的增加、约1.4倍的增加至约2.0倍的增加、约1.4倍的增加至约1.8倍的增加、约1.4倍的增加至约1.6倍的增加、约1.6倍的增加至约10倍的增加、约1.6倍的增加至约100倍的增加、约1.6倍的增加至约90倍的增加、约1.6倍的增加至约80倍的增加、约1.6倍的增加至约70倍的增加、约1.6倍的增加至约60倍的增加、约1.6倍的增加至约50倍的增加、约1.6倍的增加至约40倍的增加、约1.6倍的增加至约30倍的增加、约1.6倍的增加至约20倍的增加、约1.6倍的增加至约9.5倍的增加、约1.6倍的增加至约9.0倍的增加、约1.6倍的增加至约8.5倍的增加、约1.6倍的增加至约8.0倍的增加、约1.6倍的增加至约7.5倍的增加、约1.6倍的增加至约7.0倍的增加、约1.6倍的增加至约6.5倍的增加、约1.6倍的增加至约6.0倍的增加、约1.6倍的增加至约5.5倍的增加、约1.6倍的增加至约5.0倍的增加、约1.6倍的增加至约4.5倍的增加、约1.6倍的增加至约4.0倍的增加、约1.6倍的增加至约3.5倍的增加、约1.6倍的增加至约3.0倍的增加、约1.6倍的增加至约2.8倍的增加、约1.6倍的增加至约2.6倍的增加、约1.6倍的增加至约2.5倍的增加、约1.6倍的增加至约2.4倍的增加、约1.6倍的增加至约2.2倍的增加、约1.6倍的增加至约2.0倍的增加、约1.6倍的增加至约1.8倍的增加、约1.8倍的增加至约100倍的增加、约1.8倍的增加至约90倍的增加、约1.8倍的增加至约80倍的增加、约1.8倍的增加至约70倍的增加、约1.8倍的增加至约60倍的增加、约1.8倍的增加至约50倍的增加、约1.8倍的增加至约40倍的增加、约1.8倍的增加至约30倍的增加、约1.8倍的增加至约20倍的增加、约1.8倍的增加至约10倍的增加、约1.8倍的增加至约9.5倍的增加、约1.8倍的增加至约9.0倍的增加、约1.8倍的增加至约8.5倍的增加、约1.8倍的增加至约8.0倍的增加、约1.8倍的增加至约7.5倍的增加、约1.8倍的增加至约7.0倍的增加、约1.8倍的增加至约6.5倍的增加、约1.8倍的增加至约6.0倍的增加、约1.8倍的增加至约5.5倍的增加、约1.8倍的增加至约5.0倍的增加、约1.8倍的增加至约4.5倍的增加、约1.8倍的增加至约4.0倍的增加、约1.8倍的增加至约3.5倍的增加、约1.8倍的增加至约3.0倍的增加、约1.8倍的增加至约2.8倍的增加、约1.8倍的增加至约2.6倍的增加、约1.8倍的增加至约2.5倍的增加、约1.8倍的增加至约2.4倍的增加、约1.8倍的增加至约2.2倍的增加、约1.8倍的增加至约2.0倍的增加、约2.0倍的增加至约100倍的增加、约2.0倍的增加至约90倍的增加、约2.0倍的增加至约80倍的增加、约2.0倍的增加至约70倍的增加、约2.0倍的增加至约60倍的增加、约2.0倍的增加至约50倍的增加、约2.0倍的增加至约40倍的增加、约2.0倍的增加至约

30倍的增加、约2.0倍的增加至约20倍的增加、约2.0倍的增加至约10倍的增加、约2.0倍的增加至约9.5倍的增加、约2.0倍的增加至约9.0倍的增加、约2.0倍的增加至约8.5倍的增加、约2.0倍的增加至约8.0倍的增加、约2.0倍的增加至约7.5倍的增加、约2.0倍的增加至约7.0倍的增加、约2.0倍的增加至约6.5倍的增加、约2.0倍的增加至约6.0倍的增加、约2.0倍的增加至约5.5倍的增加、约2.0倍的增加至约5.0倍的增加、约2.0倍的增加至约4.5倍的增加、约2.0倍的增加至约4.0倍的增加、约2.0倍的增加至约3.5倍的增加、约2.0倍的增加至约3.0倍的增加、约2.0倍的增加至约2.8倍的增加、约2.0倍的增加至约2.6倍的增加、约2.0倍的增加至约2.5倍的增加、约2.0倍的增加至约2.4倍的增加、约2.0倍的增加至约2.2倍的增加、约2.2倍的增加至约100倍的增加、约2.2倍的增加至约90倍的增加、约2.2倍的增加至约80倍的增加、约2.2倍的增加至约70倍的增加、约2.2倍的增加至约60倍的增加、约2.2倍的增加至约50倍的增加、约2.2倍的增加至约40倍的增加、约2.2倍的增加至约30倍的增加、约2.2倍的增加至约20倍的增加、约2.2倍的增加至约10倍的增加、约2.2倍的增加至约9.5倍的增加、约2.2倍的增加至约9.0倍的增加、约2.2倍的增加至约8.5倍的增加、约2.2倍的增加至约8.0倍的增加、约2.2倍的增加至约7.5倍的增加、约2.2倍的增加至约7.0倍的增加、约2.2倍的增加至约6.5倍的增加、约2.2倍的增加至约6.0倍的增加、约2.2倍的增加至约5.5倍的增加、约2.2倍的增加至约5.0倍的增加、约2.2倍的增加至约4.5倍的增加、约2.2倍的增加至约4.0倍的增加、约2.2倍的增加至约3.5倍的增加、约2.2倍的增加至约3.0倍的增加、约2.2倍的增加至约2.8倍的增加、约2.2倍的增加至约2.6倍的增加、约2.2倍的增加至约2.5倍的增加、约2.2倍的增加至约2.4倍的增加、约2.4倍的增加至约100倍的增加、约2.4倍的增加至约90倍的增加、约2.4倍的增加至约80倍的增加、约2.4倍的增加至约70倍的增加、约2.4倍的增加至约60倍的增加、约2.4倍的增加至约50倍的增加、约2.4倍的增加至约40倍的增加、约2.4倍的增加至约30倍的增加、约2.4倍的增加至约20倍的增加、约2.4倍的增加至约10倍的增加、约2.4倍的增加至约9.5倍的增加、约2.4倍的增加至约9.0倍的增加、约2.4倍的增加至约8.5倍的增加、约2.4倍的增加至约8.0倍的增加、约2.4倍的增加至约7.5倍的增加、约2.4倍的增加至约7.0倍的增加、约2.4倍的增加至约6.5倍的增加、约2.4倍的增加至约6.0倍的增加、约2.4倍的增加至约5.5倍的增加、约2.4倍的增加至约5.0倍的增加、约2.4倍的增加至约4.5倍的增加、约2.4倍的增加至约4.0倍的增加、约2.4倍的增加至约3.5倍的增加、约2.4倍的增加至约3.0倍的增加、约2.4倍的增加至约2.8倍的增加、约2.4倍的增加至约2.6倍的增加、约2.6倍的增加至约100倍的增加、约2.6倍的增加至约90倍的增加、约2.6倍的增加至约80倍的增加、约2.6倍的增加至约70倍的增加、约2.6倍的增加至约60倍的增加、约2.6倍的增加至约50倍的增加、约2.6倍的增加至约40倍的增加、约2.6倍的增加至约30倍的增加、约2.6倍的增加至约20倍的增加、约2.6倍的增加至约10倍的增加、约2.6倍的增加至约9.5倍的增加、约2.6倍的增加至约9.0倍的增加、约2.6倍的增加至约8.5倍的增加、约2.6倍的增加至约8.0倍的增加、约2.6倍的增加至约7.5倍的增加、约2.6倍的增加至约7.0倍的增加、约2.6倍的增加至约6.5倍的增加、约2.6倍的增加至约6.0倍的增加、约2.6倍的增加至约5.5倍的增加、约2.6倍的增加至约5.0倍的增加、约2.6倍的增加至约4.5倍的增加、约2.6倍的增加至约4.0倍的增加、约2.6倍的增加至约3.5倍的增加、约2.6倍的增加至约3.0倍的增加、约2.6倍的增加至约2.8倍的增加、约2.8倍的增加至约100倍的增加、约2.8倍的增加至约90倍的增加、约2.8倍的增加至约80倍的增加、约2.8倍

的增加至约70倍的增加、约2.8倍的增加至约60倍的增加、约2.8倍的增加至约50倍的增加、约2.8倍的增加至约40倍的增加、约2.8倍的增加至约30倍的增加、约2.8倍的增加至约20倍的增加、约2.8倍的增加至约10倍的增加、约2.8倍的增加至约9.5倍的增加、约2.8倍的增加至约9.0倍的增加、约2.8倍的增加至约8.5倍的增加、约2.8倍的增加至约8.0倍的增加、约2.8倍的增加至约7.5倍的增加、约2.8倍的增加至约7.0倍的增加、约2.8倍的增加至约6.5倍的增加、约2.8倍的增加至约6.0倍的增加、约2.8倍的增加至约5.5倍的增加、约2.8倍的增加至约5.0倍的增加、约2.8倍的增加至约4.5倍的增加、约2.8倍的增加至约4.0倍的增加、约2.8倍的增加至约3.5倍的增加、约2.8倍的增加至约3.0倍的增加、约3.0倍的增加至约100倍的增加、约3.0倍的增加至约90倍的增加、约3.0倍的增加至约80倍的增加、约3.0倍的增加至约70倍的增加、约3.0倍的增加至约60倍的增加、约3.0倍的增加至约50倍的增加、约3.0倍的增加至约40倍的增加、约3.0倍的增加至约30倍的增加、约3.0倍的增加至约20倍的增加、约3.0倍的增加至约10倍的增加、约3.0倍的增加至约9.5倍的增加、约3.0倍的增加至约9.0倍的增加、约3.0倍的增加至约8.5倍的增加、约3.0倍的增加至约8.0倍的增加、约3.0倍的增加至约7.5倍的增加、约3.0倍的增加至约7.0倍的增加、约3.0倍的增加至约6.5倍的增加、约3.0倍的增加至约6.0倍的增加、约3.0倍的增加至约5.5倍的增加、约3.0倍的增加至约5.0倍的增加、约3.0倍的增加至约4.5倍的增加、约3.0倍的增加至约4.0倍的增加、约3.0倍的增加至约3.5倍的增加、约3.5倍的增加至约100倍的增加、约3.5倍的增加至约90倍的增加、约3.5倍的增加至约80倍的增加、约3.5倍的增加至约70倍的增加、约3.5倍的增加至约60倍的增加、约3.5倍的增加至约50倍的增加、约3.5倍的增加至约40倍的增加、约3.5倍的增加至约30倍的增加、约3.5倍的增加至约20倍的增加、约3.5倍的增加至约10倍的增加、约3.5倍的增加至约9.5倍的增加、约3.5倍的增加至约9.0倍的增加、约3.5倍的增加至约8.5倍的增加、约3.5倍的增加至约8.0倍的增加、约3.5倍的增加至约7.5倍的增加、约3.5倍的增加至约7.0倍的增加、约3.5倍的增加至约6.5倍的增加、约3.5倍的增加至约6.0倍的增加、约3.5倍的增加至约5.5倍的增加、约3.5倍的增加至约5.0倍的增加、约3.5倍的增加至约4.5倍的增加、约3.5倍的增加至约4.0倍的增加、约4.0倍的增加至约100倍的增加、约4.0倍的增加至约90倍的增加、约4.0倍的增加至约80倍的增加、约4.0倍的增加至约70倍的增加、约4.0倍的增加至约60倍的增加、约4.0倍的增加至约50倍的增加、约4.0倍的增加至约40倍的增加、约4.0倍的增加至约30倍的增加、约4.0倍的增加至约20倍的增加、约4.0倍的增加至约10倍的增加、约4.0倍的增加至约9.5倍的增加、约4.0倍的增加至约9.0倍的增加、约4.0倍的增加至约8.5倍的增加、约4.0倍的增加至约8.0倍的增加、约4.0倍的增加至约7.5倍的增加、约4.0倍的增加至约7.0倍的增加、约4.0倍的增加至约6.5倍的增加、约4.0倍的增加至约6.0倍的增加、约4.0倍的增加至约5.5倍的增加、约4.0倍的增加至约5.0倍的增加、约4.0倍的增加至约4.5倍的增加、约4.5倍的增加至约100倍的增加、约4.5倍的增加至约90倍的增加、约4.5倍的增加至约80倍的增加、约4.5倍的增加至约70倍的增加、约4.5倍的增加至约60倍的增加、约4.5倍的增加至约50倍的增加、约4.5倍的增加至约40倍的增加、约4.5倍的增加至约30倍的增加、约4.5倍的增加至约20倍的增加、约4.5倍的增加至约10倍的增加、约4.5倍的增加至约9.5倍的增加、约4.5倍的增加至约9.0倍的增加、约4.5倍的增加至约8.5倍的增加、约4.5倍的增加至约8.0倍的增加、约4.5倍的增加至约7.5倍的增加、约4.5倍的增加至约7.0倍的增加、约4.5倍的增加至约6.5倍的增加、约4.5倍的

增加至约6.0倍的增加、约4.5倍的增加至约5.5倍的增加、约4.5倍的增加至约5.0倍的增加、约5.0倍的增加至约100倍的增加、约5.0倍的增加至约90倍的增加、约5.0倍的增加至约80倍的增加、约5.0倍的增加至约70倍的增加、约5.0倍的增加至约60倍的增加、约5.0倍的增加至约50倍的增加、约5.0倍的增加至约40倍的增加、约5.0倍的增加至约30倍的增加、约5.0倍的增加至约20倍的增加、约5.0倍的增加至约10倍的增加、约5.0倍的增加至约9.5倍的增加、约5.0倍的增加至约9.0倍的增加、约5.0倍的增加至约8.5倍的增加、约5.0倍的增加至约8.0倍的增加、约5.0倍的增加至约7.5倍的增加、约5.0倍的增加至约7.0倍的增加、约5.0倍的增加至约6.5倍的增加、约5.0倍的增加至约6.0倍的增加、约5.0倍的增加至约5.5倍的增加、约5.5倍的增加至约100倍的增加、约5.5倍的增加至约90倍的增加、约5.5倍的增加至约80倍的增加、约5.5倍的增加至约70倍的增加、约5.5倍的增加至约60倍的增加、约5.5倍的增加至约50倍的增加、约5.5倍的增加至约40倍的增加、约5.5倍的增加至约30倍的增加、约5.5倍的增加至约20倍的增加、约5.5倍的增加至约10倍的增加、约5.5倍的增加至约9.5倍的增加、约5.5倍的增加至约9.0倍的增加、约5.5倍的增加至约8.5倍的增加、约5.5倍的增加至约8.0倍的增加、约5.5倍的增加至约7.5倍的增加、约5.5倍的增加至约7.0倍的增加、约5.5倍的增加至约6.5倍的增加、约5.5倍的增加至约6.0倍的增加、约6.0倍的增加至约100倍的增加、约6.0倍的增加至约90倍的增加、约6.0倍的增加至约80倍的增加、约6.0倍的增加至约70倍的增加、约6.0倍的增加至约60倍的增加、约6.0倍的增加至约50倍的增加、约6.0倍的增加至约40倍的增加、约6.0倍的增加至约30倍的增加、约6.0倍的增加至约20倍的增加、约6.0倍的增加至约10倍的增加、约6.0倍的增加至约9.5倍的增加、约6.0倍的增加至约9.0倍的增加、约6.0倍的增加至约8.5倍的增加、约6.0倍的增加至约8.0倍的增加、约6.0倍的增加至约7.5倍的增加、约6.0倍的增加至约7.0倍的增加、约6.0倍的增加至约6.5倍的增加、约6.5倍的增加至约100倍的增加、约6.5倍的增加至约90倍的增加、约6.5倍的增加至约80倍的增加、约6.5倍的增加至约70倍的增加、约6.5倍的增加至约60倍的增加、约6.5倍的增加至约50倍的增加、约6.5倍的增加至约40倍的增加、约6.5倍的增加至约30倍的增加、约6.5倍的增加至约20倍的增加、约6.5倍的增加至约10倍的增加、约6.5倍的增加至约9.5倍的增加、约6.5倍的增加至约9.0倍的增加、约6.5倍的增加至约8.5倍的增加、约6.5倍的增加至约8.0倍的增加、约6.5倍的增加至约7.5倍的增加、约6.5倍的增加至约7.0倍的增加、约7.0倍的增加至约100倍的增加、约7.0倍的增加至约90倍的增加、约7.0倍的增加至约80倍的增加、约7.0倍的增加至约70倍的增加、约7.0倍的增加至约60倍的增加、约7.0倍的增加至约50倍的增加、约7.0倍的增加至约40倍的增加、约7.0倍的增加至约30倍的增加、约7.0倍的增加至约20倍的增加、约7.0倍的增加至约10倍的增加、约7.0倍的增加至约9.5倍的增加、约7.0倍的增加至约9.0倍的增加、约7.0倍的增加至约8.5倍的增加、约7.0倍的增加至约8.0倍的增加、约7.0倍的增加至约7.5倍的增加、约7.5倍的增加至约100倍的增加、约7.5倍的增加至约90倍的增加、约7.5倍的增加至约80倍的增加、约7.5倍的增加至约70倍的增加、约7.5倍的增加至约60倍的增加、约7.5倍的增加至约50倍的增加、约7.5倍的增加至约40倍的增加、约7.5倍的增加至约30倍的增加、约7.5倍的增加至约20倍的增加、约7.5倍的增加至约10倍的增加、约7.5倍的增加至约9.5倍的增加、约7.5倍的增加至约9.0倍的增加、约7.5倍的增加至约8.5倍的增加、约7.5倍的增加至约8.0倍的增加、约8.0倍的增加至约100倍的增加、约8.0倍的增加至约90倍的增加、约8.0倍的增加至约80倍

的增加、约8.0倍的增加至约70倍的增加、约8.0倍的增加至约60倍的增加、约8.0倍的增加至约50倍的增加、约8.0倍的增加至约40倍的增加、约8.0倍的增加至约30倍的增加、约8.0倍的增加至约20倍的增加、约8.0倍的增加至约10倍的增加、约8.0倍的增加至约9.5倍的增加、约8.0倍的增加至约9.0倍的增加、约8.0倍的增加至约8.5倍的增加、约8.5倍的增加至约100倍的增加、约8.5倍的增加至约90倍的增加、约8.5倍的增加至约80倍的增加、约8.5倍的增加至约70倍的增加、约8.5倍的增加至约60倍的增加、约8.5倍的增加至约50倍的增加、约8.5倍的增加至约40倍的增加、约8.5倍的增加至约30倍的增加、约8.5倍的增加至约20倍的增加、约8.5倍的增加至约10倍的增加、约8.5倍的增加至约9.5倍的增加、约8.5倍的增加至约9.0倍的增加、约9.0倍的增加至约100倍的增加、约9.0倍的增加至约90倍的增加、约9.0倍的增加至约80倍的增加、约9.0倍的增加至约70倍的增加、约9.0倍的增加至约60倍的增加、约9.0倍的增加至约50倍的增加、约9.0倍的增加至约40倍的增加、约9.0倍的增加至约30倍的增加、约9.0倍的增加至约20倍的增加、约9.0倍的增加至约10倍的增加、约9.0倍的增加至约9.5倍的增加、约9.5倍的增加至约100倍的增加、约9.5倍的增加至约90倍的增加、约9.5倍的增加至约80倍的增加、约9.5倍的增加至约70倍的增加、约9.5倍的增加至约60倍的增加、约9.5倍的增加至约50倍的增加、约9.5倍的增加至约40倍的增加、约9.5倍的增加至约30倍的增加、约9.5倍的增加至约20倍的增加、约9.5倍的增加至约10倍的增加、约10倍的增加至约100倍的增加、约10倍的增加至约90倍的增加、约10倍的增加至约80倍的增加、约10倍的增加至约70倍的增加、约10倍的增加至约60倍的增加、约10倍的增加至约50倍的增加、约10倍的增加至约40倍的增加、约10倍的增加至约30倍的增加、约10倍的增加至约20倍的增加、约20倍的增加至约100倍的增加、约20倍的增加至约90倍的增加、约20倍的增加至约80倍的增加、约20倍的增加至约70倍的增加、约20倍的增加至约60倍的增加、约20倍的增加至约50倍的增加、约20倍的增加至约40倍的增加、约20倍的增加至约30倍的增加、约30倍的增加至约100倍的增加、约30倍的增加至约90倍的增加、约30倍的增加至约80倍的增加、约30倍的增加至约70倍的增加、约30倍的增加至约60倍的增加、约30倍的增加至约50倍的增加、约30倍的增加至约40倍的增加、约40倍的增加至约100倍的增加、约40倍的增加至约90倍的增加、约40倍的增加至约80倍的增加、约40倍的增加至约70倍的增加、约40倍的增加至约60倍的增加、约40倍的增加至约50倍的增加、约50倍的增加至约100倍的增加、约50倍的增加至约90倍的增加、约50倍的增加至约80倍的增加、约50倍的增加至约70倍的增加、约50倍的增加至约60倍的增加、约60倍的增加至约100倍的增加、约60倍的增加至约90倍的增加、约60倍的增加至约80倍的增加、约60倍的增加至约70倍的增加、约70倍的增加至约100倍的增加、约70倍的增加至约90倍的增加、约70倍的增加至约80倍的增加、约80倍的增加至约100倍的增加、约80倍的增加至约90倍的增加、或约90倍的增加至约100倍的增加)。

[0409] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包括所述ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的组合物与包括相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或对照抗体)的组合物相比,提供靶哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何示例性靶哺乳动物细胞)杀伤的增加(例如,可检测的增加)(例如,至少1%的增加、至少2%的增加、至少5%的增加、至少10%的增加、至少15%的增加、至少20%的增加、至少25%的增加、至少30%的增加、至少35%的增加、至少40%的增加、至少45%的增加、至少50%的增加、至少55%的增加、至少60%的增加、至少65%的增加、至少70%的增加、至少75%的增

加、至少80％的增加、至少85％的增加、至少90％的增加、至少95％的增加、至少100％的增加、至少120％的增加、至少140％的增加、至少160％的增加、至少180％的增加、至少200％的增加、至少250％的增加、至少300％的增加、至少350％的增加、至少400％的增加、至少450％的增加、至少500％的增加、至少1,000％的增加、至少2,000％的增加、至少3,000％的增加、至少4,000％的增加、至少5,000％的增加、至少6,000％的增加、至少7,000％的增加、至少8,000％的增加、至少9,000％的增加或至少10,000％的增加或约1％的增加至约10,000％的增加)(例如,或本文所述该范围的任何子范围)。

[0410] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包括所述ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的组合物与包括相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或对照抗体)的组合物相比,提供靶哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何示例性靶哺乳动物细胞)杀伤的增加(例如,可检测的增加)(例如,至少0.1倍的增加、至少0.2倍的增加、至少0.3倍的增加、至少0.4倍的增加、至少0.5倍的增加、至少0.6倍的增加、至少0.7倍的增加、至少0.8倍的增加、至少0.9倍的增加、至少1.0倍的增加、至少1.2倍的增加、至少1.4倍的增加、至少1.5倍的增加、至少1.6倍的增加、至少1.8倍的增加、至少2.0倍的增加、至少2.2倍的增加、至少2.4倍的增加、至少2.5倍的增加、至少2.6倍的增加、至少2.8倍的增加、至少3.0倍的增加、至少3.5倍的增加、至少4.0倍的增加、至少4.5倍的增加、至少5.0倍的增加、至少5.5倍的增加、至少6.0倍的增加、至少6.5倍的增加、至少7.0倍的增加、至少7.5倍的增加、至少8.0倍的增加、至少8.5倍的增加、至少9.0倍的增加、至少9.5倍的增加、至少10倍的增加、至少15倍的增加、至少20倍的增加、至少25倍的增加、至少30倍的增加、至少35倍的增加、至少40倍的增加、至少40倍的增加、至少45倍的增加、至少50倍的增加、至少55倍的增加、至少60倍的增加、至少65倍的增加、至少70倍的增加、至少80倍的增加、至少85倍的增加、至少90倍的增加、至少95倍的增加或至少100倍的增加或约0.1倍的增加至约100倍的增加(例如,或本文所述该范围的任何子范围))。

[0411] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包括本文所述的任何ABPC和抗体的组合物(例如,接触在其表面上呈递LRRC15的靶哺乳动物细胞后)引起IC_{50}(对于靶哺乳动物细胞杀伤而言)与包括相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何对照ABPC或对照抗体)的组合物(例如,接触相同靶哺乳动物细胞后)的IC_{50}相比下降(例如,下降至少1％、下降至少5％、下降至少10％、下降至少15％、下降至少20％、下降至少25％、下降至少30％、下降至少35％、下降至少40％、下降至少45％、下降至少50％、下降至少55％、下降至少60％、下降至少65％、下降至少70％、下降至少75％、下降至少80％、下降至少85％、下降至少90％、下降至少95％或下降至少99％、下降约1％至下降约99％或本文所述的该范围的任何子范围)。

[0412] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包括本文所述的任何ABPC或抗体的组合物(例如,接触在其表面上呈递LRRC15的靶哺乳动物细胞后)例如与对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或对照抗体)相比,可提供在中性pH(约7.0至约8.0的pH)下在其表面上呈递LRRC15的靶哺乳动物细胞上的K_D与在中性pH下的IC_{50}的比率的增加(例如,至少0.1倍的增加、至少0.2倍的增加、至少0.4倍的增加、至少0.6倍的增加、至少0.8倍的增加、至少1倍的增加、至少2倍的增加、至少5倍的增加、至少10倍的增加、至少15倍的增加、至少20倍的增加、至少25倍的增加、至少30倍的增加、至少35倍的增加、至少40倍

的增加、至少45倍的增加、至少50倍的增加、至少55倍的增加、至少60倍的增加、至少65倍的增加、至少70倍的增加、至少75倍的增加、至少80倍的增加、至少85倍的增加、至少90倍的增加、至少95倍的增加或至少100倍的增加或约0.1倍的增加至约500倍的增加(或本文所述的该范围的任何子范围))。

[0413] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包括所述ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的组合物与包括相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或对照抗体)的组合物相比,提供靶哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何示例性靶哺乳动物细胞)中内溶酶体递送的增加(例如,可检测的增加)(例如,至少1%的增加、至少2%的增加、至少5%的增加、至少10%的增加、至少15%的增加、至少20%的增加、至少25%的增加、至少30%的增加、至少35%的增加、至少40%的增加、至少45%的增加、至少50%的增加、至少55%的增加、至少60%的增加、至少65%的增加、至少70%的增加、至少75%的增加、至少80%的增加、至少85%的增加、至少90%的增加、至少95%的增加、至少100%的增加、至少120%的增加、至少140%的增加、至少160%的增加、至少180%的增加、至少200%的增加、至少250%的增加、至少300%的增加、至少350%的增加、至少400%的增加、至少450%的增加、至少500%的增加、至少1,000%的增加、至少2,000%的增加、至少3,000%的增加、至少4,000%的增加、至少5,000%的增加、至少6,000%的增加、至少7,000%的增加、至少8,000%的增加、至少9,000%的增加或至少10,000%的增加或约1%的增加至约10,000%的增加)(例如,或本文所述该范围的任何子范围)。

[0414] 在本文所述的任何ABPC和抗体的一些实例中,包括所述ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的组合物与包括相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC或对照抗体)的组合物相比,提供靶哺乳动物细胞(例如,本文所述的任何示例性靶哺乳动物细胞)中内溶酶体递送的增加(例如,可检测的增加)(例如,至少0.1倍的增加、至少0.2倍的增加、至少0.3倍的增加、至少0.4倍的增加、至少0.5倍的增加、至少0.6倍的增加、至少0.7倍的增加、至少0.8倍的增加、至少0.9倍的增加、至少1.0倍的增加、至少1.2倍的增加、至少1.4倍的增加、至少1.5倍的增加、至少1.6倍的增加、至少1.8倍的增加、至少2.0倍的增加、至少2.2倍的增加、至少2.4倍的增加、至少2.5倍的增加、至少2.6倍的增加、至少2.8倍的增加、至少3.0倍的增加、至少3.5倍的增加、至少4.0倍的增加、至少4.5倍的增加、至少5.0倍的增加、至少5.5倍的增加、至少6.0倍的增加、至少6.5倍的增加、至少7.0倍的增加、至少7.5倍的增加、至少8.0倍的增加、至少8.5倍的增加、至少9.0倍的增加、至少9.5倍的增加、至少10倍的增加、至少15倍的增加、至少20倍的增加、至少25倍的增加、至少30倍的增加、至少35倍的增加、至少40倍的增加、至少45倍的增加、至少50倍的增加、至少55倍的增加、至少60倍的增加、至少65倍的增加、至少70倍的增加、至少75倍的增加、至少80倍的增加、至少85倍的增加、至少90倍的增加、至少95倍的增加或至少100倍的增加或约0.1倍的增加至约100倍的增加(例如,或本文所述该范围的任何子范围))。

[0415] 在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,与表达FcRn的对照细胞(例如,HUVEC-ThermoFisher#C0035C)相比,所述靶哺乳动物细胞不表达FcRn受体或表达较低(例如可检测较低)水平(例如,下降至少1%、下降至少2%、下降至少5%、下降至少10%、下降至少15%、下降至少20%、下降至少25%、下降至少30%、下降至少35%、下降至少40%、下降至少45%、下降至少50%、下降至少55%、下降至少60%、下降至少65%、下降至少70%、

下降至少75％、下降至少80％、下降至少85％、下降至少90％、下降至少95％或下降99％的水平)的FcRn受体。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,所述靶哺乳动物细胞是癌细胞。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,所述ABPC或抗体对靶哺乳动物细胞有细胞毒性或细胞抑制性。

[0416] 在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,包括本文所述的任何ABPC或抗体的组合物(例如,施用于受试者后)与包括相同量的对照ABPC或对照抗体(例如,本文所述的任何对照ABPC或对照抗体)的组合物相比,引起靶细胞表面上呈递的LRRC15水平的降低更少(例如,下降1％至下降约99％,或本文所述的该范围的任何子范围)。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,所述组合物不会引起靶哺乳动物细胞的表面上呈递的LRRC15水平有可检测的降低。

[0417] 在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,ABPC或抗体与非人灵长类动物LRRC15和人LRRC15有交叉反应性。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,ABPC或抗体与非人灵长类动物LRRC15、人LRRC15以及大鼠LRRC15和小鼠LRRC15中的一者或两者有交叉反应性。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,ABPC或抗体与非人灵长类动物LRRC15、人LRRC15、大鼠LRRC15和小鼠LRRC15有交叉反应性。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,ABPC或抗体与小鼠LRRC15和大鼠LRRC15有交叉反应性。在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,所述抗原结合结构域与来自旧世界猴的细胞表面上存在的LRRC15的表位结合。

[0418] 本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例还可包括第二抗原结合结构域(例如,本文所述的任何示例性抗原结合结构域)。

[0419] 这些方法的非限制性方面在下面进行了描述,并且可以不受限制地以任何组合使用。这些方法另外的方面是本领域已知的。

[0420] LRRC15或LRRC15的表位

[0421] 含有富含亮氨酸重复的蛋白质15(LRRC15)是本领域已知的肿瘤抗原,并且是肿瘤中治疗性抗体的靶标(Purcell等人(2018)“LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates”Cancer Res.78(14):4059-4072)。成熟人LRRC15的序列可在SEQ ID NO:9中找到。编码成熟人LRRC15的cDNA的序列可在SEQ ID NO:10中找到。LRRC15的细胞外结构域的序列可在SEQ ID NO:11中找到。编码LRRC15的细胞外结构域的cDNA的序列可在SEQ ID NO:12中找到。

[0422] 抗原结合蛋白构建体

[0423] 本文所述的任何抗原结合蛋白构建体(ABPC)可以是单个多肽,或者可以包括两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个(相同或不同的)多肽。在其中ABPC是单一多肽的一些实施例中,ABPC可以包含单个抗原结合结构域或两个抗原结合结构域。在其中ABPC是单一多肽并且包含两个抗原结合结构域的一些实施例中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域可以彼此相同或不同(并且可以与相同或不同的抗原或表位特异性结合)。

[0424] 在其中ABPC是单一多肽的一些实施例中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域(如果存在)可以各自独立地选自下组:VH结构域、VHH结构域、VNAR结构域和scFv。在其中ABPC是单一多肽的一些实施例中,抗原结合性蛋白构建体可以是BiTe、(scFv)2、纳米抗

体、纳米抗体-HSA、DART、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、scFv-CH-CL-scFv、HSAbody、scDiabody-HAS、串联-scFv、Adnectin、DARPin、纤连蛋白和DEP缀合物。当ABPC是单一多肽时可以使用的抗原结合结构域的另外的实例是本领域已知的。

[0425] V_HH结构域是可以存在于骆驼体内的单个单体可变抗体结构域。V_{NAR}结构域是可以存在于软骨鱼类体内的单个单体可变抗体结构域。V_HH结构域和V_{NAR}结构域的非限制性方面在例如以下中有描述:Cromie等人Curr.Top.Med.Chem.15:2543-2557,2016;De Genst等人,Dev.Comp.Immunol.30:187-198,2006;De Meyer等人,Trends Biotechnol.32:263-270,2014;Kijanka等人,Nanomedicine 10:161-174,2015;Kovaleva等人,Expert.Opin.Biol.Ther.14:1527-1539,2014;Krah等人,Immunopharmacol.Immunotoxicol.38:21-28,2016;Mujic-Delic等人,Trends Pharmacol.Sci.35:247-255,2014;Muyldermans,J.Biotechnol.74:277-302,2001;Muyldermans等人,Trends Biochem.Sci.26:230-235,2001;Muyldermans,Ann.Rev.Biochem.82:775-797,2013;Rahbarizadeh等人,Immunol.Invest.40:299-338,2011;Van Audenhove等人,EBioMedicine8:40-48,2016;Van Bockstaele等人,Curr.Opin.Investig.Drugs 10:1212-1224,2009;Vincke等人,Methods Mol.Biol.911:15-26,2012;以及Wesolowski等人,Med.Microbiol.Immunol.198:157-174,2009。

[0426] 在其中ABPC是单一多肽并且包括两个抗原结合结构域的一些实施例中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域都可以是VHH结构域,或者至少一个抗原结合结构域可以是VHH结构域。在其中ABPC是单一多肽并且包括两个抗原结合结构域的一些实施例中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域都是V_{NAR}结构域,或者至少一个抗原结合结构域是V_{NAR}结构域。在其中ABPC是单一多肽的一些实施例中,第一抗原结合结构域是scFv结构域。在其中ABPC是单一多肽并且包括两个抗原结合结构域的一些实施例中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域都可以是scFv结构域,或者至少一个抗原结合结构域可以是scFv结构域。

[0427] 在一些实施例中,ABPC可以包括两种或更多种多肽(例如,两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或十种多肽)。在其中ABPC包括两种或更多种多肽的一些实施例中,所述两种或更多种多肽中的两种、三种、四种、五种或六种多肽可以相同。

[0428] 在其中ABPC包括两个或更多个多肽(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个多肽)的一些实施方案中,ABPC的两个或更多个多肽可以组装(例如,非共价组装)形成一个或多个抗原结合结构域,例如,抗体的抗原结合片段(例如,本文所述的抗体的任何抗原结合片段)、VHH-scAb、VHH-Fab、双scFab、F(ab')2、双链抗体、交叉Mab、DAF(二合一)、DAF(四合一)、DutaMab、DT-IgG、旋钮入孔(knobs-in-hole)的共同轻链、旋钮入孔组件、电荷对、Fab臂交换、SEEDbody、LUZ-Y、Fcab、κλ体、正交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、双链抗体-CH3、三链抗体、微抗体、微体、TriBi微体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、F(ab')2-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、scDiabody-Fc、双链抗体-Fc、串联scFv-Fc、VHH-Fc、串联VHH-Fc、VHH-Fc KiH、Fab-VHH-Fc、胞内抗体(Intrabody)、对接锁定抗体、ImmTAC、IgG-IgG缀合物、Cov-X-Body、scFv1-PEG-scFv2、Adnectin、DARPin、纤连蛋白和DEP缀合物。参见例如随

函整体并入的Spiess等人,Mol.Immunol.67:95-106,2015中对这些元件的描述。抗体的抗原结合片段的非限制性实例包含Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段和Fab'片段。抗体的抗原结合片段另外的实例是IgG的抗原结合片段(例如,IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的抗原结合片段)(例如,人或人源化IgG(例如人或人源化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)的抗原结合片段);IgA的抗原结合片段(例如,IgA1或IgA2的抗原结合片段(例如,人或人源化IgA(例如人或人源化IgA1或IgA2)的抗原结合片段);IgD的抗原结合片段(例如,人或人源化IgD的抗原结合片段);IgE的抗原结合片段(例如,人或人源化IgE的抗原结合片段);或IgM的抗原结合片段(例如,人或人源化IgM的抗原结合片段)。

[0429] "Fv"片段包含一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域的非共价连接的二聚体。

[0430] 除Fv片段的重链和轻链可变结构域之外,"Fab"片段还包括轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。

[0431] "$F(ab')_2$"片段包含在铰链区附近通过二硫键连接的两个Fab片段。

[0432] "双可变结构域免疫球蛋白"或"DVD-Ig"是指多价和多特异性结合蛋白,如例如DiGiammarino等人,Methods Mol.Biol.899:145-156,2012;Jakob等人,MABs 5:358-363,2013;和美国专利第7,612,181号;第8,258,268号;第8,586,714号;第8,716,450号;第8,722,855号;第8,735,546号;和第8,822,645号中所述,其中每一个通过引用整体并入。

[0433] DART在例如Garber,Nature Reviews Drug Discovery 13:799-801,2014中有描述。

[0434] ABPC的其他方面是本领域已知的。

[0435] 抗原结合结构域的示例性特性

[0436] 在本文所述的任何抗原结合蛋白构建体(ABPC)或抗体的一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域(以及任选地所述第二抗原结合结构域,如果存在的话)在约4.0至约6.5(例如,约4.0至约6.4、约4.0至约6.3、约4.0至约6.2、约4.0至约6.1、约4.0至约6.0、约4.0至约5.9、约4.0至约5.8、约4.0至约5.7、约4.0至约5.6、约4.0至约5.5、约4.0至约5.4、约4.0至约5.3、约4.0至约5.2、约4.0至约5.1、约4.0至约5.0、约4.0至约4.9、约4.0至约4.8、约4.0至约4.7、约4.0至约4.6、约4.0至约4.5、约4.0至约4.4、约4.0至约4.3、约4.0至约4.2、约4.0至约4.1、约4.1至约6.5、约4.1至约6.4、约4.1至约6.3、约4.1至约6.2、约4.1至约6.1、约4.1至约6.0、约4.1至约5.9、约4.1至约5.8、约4.1至约5.7、约4.1至约5.6、约4.1至约5.5、约4.1至约5.4、约4.1至约5.3、约4.1至约5.2、约4.1至约5.1、约4.1至约5.0、约4.1至约4.9、约4.1至约4.8、约4.1至约4.7、约4.1至约4.6、约4.1至约4.5、约4.1至约4.4、约4.1至约4.3、约4.1至约4.2、约4.2至约6.5、约4.2至约6.4、约4.2至约6.3、约4.2至约6.2、约4.2至约6.1、约4.2至约6.0、约4.2至约5.9、约4.2至约5.8、约4.2至约5.7、约4.2至约5.6、约4.2至约5.5、约4.2至约5.4、约4.2至约5.3、约4.2至约5.2、约4.2至约5.1、约4.2至约5.0、约4.2至约4.9、约4.2至约4.8、约4.2至约4.7、约4.2至约4.6、约4.2至约4.5、约4.2至约4.4、约4.2至约4.3、约4.3至约6.5、约4.3至约6.4、约4.3至约6.3、约4.3至约6.2、约4.3至约6.1、约4.3至约6.0、约4.3至约5.9、约4.3至约5.8、约4.3至约5.7、约4.3至约5.6、约4.3至约5.5、约4.3至约5.4、约4.3至约5.3、约4.3至约5.2、约4.3至约5.1、约4.3至约5.0、约4.3至约4.9、约4.3至约4.8、约4.3至约4.7、约4.3至约4.6、约4.3至约4.5、约4.3

至约4.4、约4.4至约6.5、约4.4至约6.4、约4.4至约6.3、约4.4至约6.2、约4.4至约6.1、约4.4至约6.0、约4.4至约5.9、约4.4至约5.8、约4.4至约5.7、约4.4至约5.6、约4.4至约5.5、约4.4至约5.4、约4.4至约5.3、约4.4至约5.2、约4.4至约5.1、约4.4至约5.0、约4.4至约4.9、约4.4至约4.8、约4.4至约4.7、约4.4至约4.6、约4.4至约4.5、约4.5至约6.5、约4.5至约6.4、约4.5至约6.3、约4.5至约6.2、约4.5至约6.1、约4.5至约6.0、约4.5至约5.9、约4.5至约5.8、约4.5至约5.7、约4.5至约5.6、约4.5至约5.5、约4.5至约5.4、约4.5至约5.3、约4.5至约5.2、约4.5至约5.1、约4.5至约5.0、约4.5至约4.9、约4.5至约4.8、约4.5至约4.7、约4.5至约4.6、约4.6至约6.5、约4.6至约6.4、约4.6至约6.3、约4.6至约6.2、约4.6至约6.1、约4.6至约6.0、约4.6至约5.9、约4.6至约5.8、约4.6至约5.7、约4.6至约5.6、约4.6至约5.5、约4.6至约5.4、约4.6至约5.3、约4.6至约5.2、约4.6至约5.1、约4.6至约5.0、约4.6至约4.9、约4.6至约4.8、约4.6至约4.7、约4.7至约6.5、约4.7至约6.4、约4.7至约6.3、约4.7至约6.2、约4.7至约6.1、约4.7至约6.0、约4.7至约5.9、约4.7至约5.8、约4.7至约5.7、约4.7至约5.6、约4.7至约5.5、约4.7至约5.4、约4.7至约5.3、约4.7至约5.2、约4.7至约5.1、约4.7至约5.0、约4.7至约4.9、约4.7至约4.8、约4.8至约6.5、约4.8至约6.4、约4.8至约6.3、约4.8至约6.2、约4.8至约6.1、约4.8至约6.0、约4.8至约5.9、约4.8至约5.8、约4.8至约5.7、约4.8至约5.6、约4.8至约5.5、约4.8至约5.4、约4.8至约5.3、约4.8至约5.2、约4.8至约5.1、约4.8至约5.0、约4.8至约4.9、约4.9至约6.5、约4.9至约6.4、约4.9至约6.3、约4.9至约6.2、约4.9至约6.1、约4.9至约6.0、约4.9至约5.9、约4.9至约5.8、约4.9至约5.7、约4.9至约5.6、约4.9至约5.5、约4.9至约5.4、约4.9至约5.3、约4.9至约5.2、约4.9至约5.1、约4.9至约5.0、约5.0至约6.5、约5.0至约6.4、约5.0至约6.3、约5.0至约6.2、约5.0至约6.1、约5.0至约6.0、约5.0至约5.9、约5.0至约5.8、约5.0至约5.7、约5.0至约5.6、约5.0至约5.5、约5.0至约5.4、约5.0至约5.3、约5.0至约5.2、约5.0至约5.1、约5.1至约6.5、约5.1至约6.4、约5.1至约6.3、约5.1至约6.2、约5.1至约6.1、约5.1至约6.0、约5.1至约5.9、约5.1至约5.8、约5.1至约5.7、约5.1至约5.6、约5.1至约5.5、约5.1至约5.4、约5.1至约5.3、约5.1至约5.2、约5.2至约6.5、约5.2至约6.4、约5.2至约6.3、约5.2至约6.2、约5.2至约6.1、约5.2至约6.0、约5.2至约5.9、约5.2至约5.8、约5.2至约5.7、约5.2至约5.6、约5.2至约5.5、约5.2至约5.4、约5.2至约5.3、约5.3至约6.5、约5.3至约6.4、约5.3至约6.3、约5.3至约6.2、约5.3至约6.1、约5.3至约6.0、约5.3至约5.9、约5.3至约5.8、约5.3至约5.7、约5.3至约5.6约5.3至约5.5、约5.3至约5.4、约5.4至约6.5、约5.4至约6.4、约5.4至约6.3、约5.4至约6.2、约5.4至约6.1、约5.4至约6.0、约5.4至约5.9、约5.4至约5.8、约5.4至约5.7、约5.4至约5.6、约5.4至约5.5、约5.5至约6.5、约5.5至约6.4、约5.5至约6.3、约5.5至约6.2、约5.5至约6.1、约5.5至约6.0、约5.5至约5.9、约5.5至约5.8、约5.5至约5.7、约5.5至约5.6、约5.6至约6.5、约5.6至约6.4、约5.6至约6.3、约5.6至约6.2、约5.6至约6.1、约5.6至约6.0、约5.6至约5.9、约5.6至约5.8、约5.6至约5.7、约5.7至约6.5、约5.7至约6.4、约5.7至约6.3、约5.7至约6.2、约5.7至约6.1、约5.7至约6.0、约5.7至约5.9、约5.7至约5.8、约5.8至约6.5、约5.8至约6.4、约5.8至约6.3、约5.8至约6.2、约5.8至约6.1、约5.8至约6.0、约5.8至约5.9、约5.9至约6.5、约5.9至约6.4、约5.9至约6.3、约5.9至约6.2、约5.9至约6.1、约5.9至约6.0、约6.0至约6.5、约6.0至约6.4、约6.0至约6.3、约6.0至约6.2、约6.0至约6.1、约6.1至约6.5、约6.1至约6.4、约6.1至约6.3、约6.1至约6.2、约6.2至约

6.5、约6.2至约6.4、约6.2至约6.3、约6.3至约6.5、约6.3至约6.4或约6.4至约6.5)的pH下的解离速率比在另一pH下的解离速率快(例如(例如快至少5%、快至少10%、快至少15%、快至少20%、快至少25%、快至少30%、快至少35%、快至少40%、快至少45%、快至少50%、快至少55%、快至少60%、快至少65%、快至少70%、快至少75%、快至少80%、快至少85%、快至少90%、快至少95%、快至少100%、快至少120%、快至少140%、快至少160%、快至少180%、快至少200%、快至少220%、快至少240%、快至少260%、快至少280%、快至少300%、快至少320%、快至少340%、快至少360%、快至少380%、快至少400%、快至少420%、快至少440%、快至少460%、快至少480%、快至少500%、快至少1,000%、快至少2,000%、快至少3,000%、快至少4,000%、快至少5,000%、快至少6,000%、快至少7,000%、快至少8,000%、快至少9,000%、或快至少10,000%、或快约5%至快约10,000%、快约5%至快约9,000%、快约5%至快约8,000%、快约5%至快约7,000%、快约5%至快约6,000%、快约5%至快约5,000%、快约5%至快约4,000%、快约5%至快约3,000%、快约5%至快约2,000%、快约5%至快约1,000%、快约5%至快约500%、快约5%至快约480%、快约5%至快约460%、快约5%至快约440%、快约5%至快约420%、快约5%至快约400%、快约5%至快约380%、快约5%至快约360%、快约5%至快约340%、快约5%至快约320%、快约5%至快约300%、快约5%至快约280%、快约5%至快约260%、快约5%至快约240%、快约5%至快约220%、快约5%至快约200%、快约5%至快约180%、快约5%至快约160%、快约5%至快约140%、快约5%至快约120%、快约5%至快约100%、快约5%至快约95%、快约5%至快约90%、快约5%至快约85%、快约5%至快约80%、快约5%至快约75%、快约5%至快约70%、快约5%至快约65%、快约5%至快约60%、快约5%至快约55%、快约5%至快约50%、快约5%至快约45%、快约5%至快约40%、快约5%至快约35%、快约5%至快约30%、快约5%至快约25%、快约5%至快约20%、快约5%至快约15%、快约5%至快约10%、快约10%至快约10,000%、快约10%至快约9,000%、快约10%至快约8,000%、快约10%至快约7,000%、快约10%至快约6,000%、快约10%至快约5,000%、快约10%至快约4,000%、快约10%至快约3,000%、快约10%至快约2,000%、快约10%至快约1,000%、快约10%至快约500%、快约10%至快约480%、快约10%至快约460%、快约10%至快约440%、快约10%至快约420%、快约10%至快约400%、快约10%至快约380%、快约10%至快约360%、快约10%至快约340%、快约10%至快约320%、快约10%至快约300%、快约10%至快约280%、快约10%至快约260%、快约10%至快约240%、快约10%至快约220%、快约10%至快约200%、快约10%至快约180%、快约10%至快约160%、快约10%至快约140%、快约10%至快约120%、快约10%至快约100%、快约10%至快约95%、快约10%至快约90%、快约10%至快约85%、快约10%至快约80%、快约10%至快约75%、快约10%至快约70%、快约10%至快约65%、快约10%至快约60%、快约10%至快约55%、快约10%至快约50%、快约10%至快约45%、快约10%至快约40%、快约10%至快约35%、快约10%至快约30%、快约10%至快约25%、快约10%至快约20%、快约10%至快约15%、快约15%至快约10,000%、快约15%至快约9,000%、快约15%至快约8,000%、快约15%至快约7,000%、快约15%至快约6,000%、快约15%至快约5,000%、快约15%至快约4,000%、快约15%至快约3,000%、快约15%至快约2,000%、快约15%至快约1,000%、快约15%至快约500%、快约15%至快约480%、快约15%至快约460%、快约15%至快约440%、快约15%至快约420%、快约15%至

快约400％、快约15％至快约380％、快约15％至快约360％、快约15％至快约340％、快约15％至快约320％、快约15％至快约300％、快约15％至快约280％、快约15％至快约260％、快约15％至快约240％、快约15％至快约220％、快约15％至快约200％、快约15％至快约180％、快约15％至快约160％、快约15％至快约140％、快约15％至快约120％、快约15％至快约100％、快约15％至快约95％、快约15％至快约90％、快约15％至快约85％、快约15％至快约80％、快约15％至快约75％、快约15％至快约70％、快约15％至快约65％、快约15％至快约60％、快约15％至快约55％、快约15％至快约50％、快约15％至快约45％、快约15％至快约40％、快约15％至快约35％、快约15％至快约30％、快约15％至快约25％、快约15％至快约20％、快约20％至快约10,000％、快约20％至快约9,000％、快约20％至快约8,000％、快约20％至快约7,000％、快约20％至快约6,000％、快约20％至快约5,000％、快约20％至快约4,000％、快约20％至快约3,000％、快约20％至快约2,000％、快约20％至快约1,000％、快约20％至快约500％、快约20％至快约480％、快约20％至快约460％、快约20％至快约440％、快约20％至快约420％、快约20％至快约400％、快约20％至快约380％、快约20％至快约360％、快约20％至快约340％、快约20％至快约320％、快约20％至快约300％、快约20％至快约280％、快约20％至快约260％、快约20％至快约240％、快约20％至快约220％、快约20％至快约200％、快约20％至快约180％、快约20％至快约160％、快约20％至快约140％、快约20％至快约120％、快约20％至快约100％、快约20％至快约95％、快约20％至快约90％、快约20％至快约85％、快约20％至快约80％、快约20％至快约75％、快约20％至快约70％、快约20％至快约65％、快约20％至快约60％、快约20％至快约55％、快约20％至快约50％、快约20％至快约45％、快约20％至快约40％、快约20％至快约35％、快约20％至快约30％、快约20％至快约25％、快约25％至快约10,000％、快约25％至快约9,000％、快约25％至快约8,000％、快约25％至快约7,000％、快约25％至快约6,000％、快约25％至快约5,000％、快约25％至快约4,000％、快约25％至快约3,000％、快约25％至快约2,000％、快约25％至快约1,000％、快约25％至快约500％、快约25％至快约480％、快约25％至快约460％、快约25％至快约440％、快约25％至快约420％、快约25％至快约400％、快约25％至快约380％、快约25％至快约360％、快约25％至快约340％、快约25％至快约320％、快约25％至快约300％、快约25％至快约280％、快约25％至快约260％、快约25％至快约240％、快约25％至快约220％、快约25％至快约200％、快约25％至快约180％、快约25％至快约160％、快约25％至快约140％、快约25％至快约120％、快约25％至快约100％、快约25％至快约95％、快约25％至快约90％、快约25％至快约85％、快约25％至快约80％、快约25％至快约75％、快约25％至快约70％、快约25％至快约65％、快约25％至快约60％、快约25％至快约55％、快约25％至快约50％、快约25％至快约45％、快约25％至快约40％、快约25％至快约35％、快约25％至快约30％、快约30％至快约10,000％、快约30％至快约9,000％、快约30％至快约8,000％、快约30％至快约7,000％、快约30％至快约6,000％、快约30％至快约5,000％、快约30％至快约4,000％、快约30％至快约3,000％、快约30％至快约2,000％、快约30％至快约1,000％、快约30％至快约500％、快约30％至快约480％、快约30％至快约460％、快约30％至快约440％、快约30％至快约420％、快约30％至快约400％、快约30％至快约380％、快约30％至快约360％、快约30％至快约340％、快约30％至快约320％、快约30％至快约300％、快约30％至快约280％、快约30％至快约260％、快约30％至快约240％、

快约30％至快约220％、快约30％至快约200％、快约30％至快约180％、快约30％至快约160％、快约30％至快约140％、快约30％至快约120％、快约30％至快约100％、快约30％至快约95％、快约30％至快约90％、快约30％至快约85％、快约30％至快约80％、快约30％至快约75％、快约30％至快约70％、快约30％至快约65％、快约30％至快约60％、快约30％至快约55％、快约30％至快约50％、快约30％至快约45％、快约30％至快约40％、快约30％至快约35％、快约35％至快约10,000％、快约35％至快约9,000％、快约35％至快约8,000％、快约35％至快约7,000％、快约35％至快约6,000％、快约35％至快约5,000％、快约35％至快约4,000％、快约35％至快约3,000％、快约35％至快约2,000％、快约35％至快约1,000％、快约35％至快约500％、快约35％至快约480％、快约35％至快约460％、快约35％至快约440％、快约35％至快约420％、快约35％至快约400％、快约35％至快约380％、快约35％至快约360％、快约35％至快约340％、快约35％至快约320％、快约35％至快约300％、快约35％至快约280％、快约35％至快约260％、快约35％至快约240％、快约35％至快约220％、快约35％至快约200％、快约35％至快约180％、快约35％至快约160％、快约35％至快约140％、快约35％至快约120％、快约35％至快约100％、快约35％至快约95％、快约35％至快约90％、快约35％至快约85％、快约35％至快约80％、快约35％至快约75％、快约35％至快约70％、快约35％至快约65％、快约35％至快约60％、快约35％至快约55％、快约35％至快约50％、快约35％至快约45％、快约35％至快约40％、快约40％至快约10,000％、快约40％至快约9,000％、快约40％至快约8,000％、快约40％至快约7,000％、快约40％至快约6,000％、快约40％至快约5,000％、快约40％至快约4,000％、快约40％至快约3,000％、快约40％至快约2,000％、快约40％至快约1,000％、快约40％至快约500％、快约40％至快约480％、快约40％至快约460％、快约40％至快约440％、快约40％至快约420％、快约40％至快约400％、快约40％至快约380％、快约40％至快约360％、快约40％至快约340％、快约40％至快约320％、快约40％至快约300％、快约40％至快约280％、快约40％至快约260％、快约40％至快约240％、快约40％至快约220％、快约40％至快约200％、快约40％至快约180％、快约40％至快约160％、快约40％至快约140％、快约40％至快约120％、快约40％至快约100％、快约40％至快约95％、快约40％至快约90％、快约40％至快约85％、快约40％至快约80％、快约40％至快约75％、快约40％至快约70％、快约40％至快约65％、快约40％至快约60％、快约40％至快约55％、快约40％至快约50％、快约40％至快约45％、快约45％至快约10,000％、快约45％至快约9,000％、快约45％至快约8,000％、快约45％至快约7,000％、快约45％至快约6,000％、快约45％至快约5,000％、快约45％至快约4,000％、快约45％至快约3,000％、快约45％至快约2,000％、快约45％至快约1,000％、快约45％至快约500％、快约45％至快约480％、快约45％至快约460％、快约45％至快约440％、快约45％至快约420％、快约45％至快约400％、快约45％至快约380％、快约45％至快约360％、快约45％至快约340％、快约45％至快约320％、快约45％至快约300％、快约45％至快约280％、快约45％至快约260％、快约45％至快约240％、快约45％至快约220％、快约45％至快约200％、快约45％至快约180％、快约45％至快约160％、快约45％至快约140％、快约45％至快约120％、快约45％至快约100％、快约45％至快约95％、快约45％至快约90％、快约45％至快约85％、快约45％至快约80％、快约45％至快约75％、快约45％至快约70％、快约45％至快约65％、快约45％至快约60％、快约45％至快约55％、快约45％至快约50％、快约50％

至快约10,000％、快约50％至快约9,000％、快约50％至快约8,000％、快约50％至快约7,000％、快约50％至快约6,000％、快约50％至快约5,000％、快约50％至快约4,000％、快约50％至快约3,000％、快约50％至快约2,000％、快约50％至快约1,000％、快约50％至快约500％、快约50％至快约480％、快约50％至快约460％、快约50％至快约440％、快约50％至快约420％、快约50％至快约400％、快约50％至快约380％、快约50％至快约360％、快约50％至快约340％、快约50％至快约320％、快约50％至快约300％、快约50％至快约280％、快约50％至快约260％、快约50％至快约240％、快约50％至快约220％、快约50％至快约200％、快约50％至快约180％、快约50％至快约160％、快约50％至快约140％、快约50％至快约120％、快约50％至快约100％、快约50％至快约95％、快约50％至快约90％、快约50％至快约85％、快约50％至快约80％、快约50％至快约75％、快约50％至快约70％、快约50％至快约65％、快约50％至快约60％、快约50％至快约55％、快约55％至快约10,000％、快约55％至快约9,000％、快约55％至快约8,000％、快约55％至快约7,000％、快约55％至快约6,000％、快约55％至快约5,000％、快约55％至快约4,000％、快约55％至快约3,000％、快约55％至快约2,000％、快约55％至快约1,000％、快约55％至快约500％、快约55％至快约480％、快约55％至快约460％、快约55％至快约440％、快约55％至快约420％、快约55％至快约400％、快约55％至快约380％、快约55％至快约360％、快约55％至快约340％、快约55％至快约320％、快约55％至快约300％、快约55％至快约280％、快约55％至快约260％、快约55％至快约240％、快约55％至快约220％、快约55％至快约200％、快约55％至快约180％、快约55％至快约160％、快约55％至快约140％、快约55％至快约120％、快约55％至快约100％、快约55％至快约95％、快约55％至快约90％、快约55％至快约85％、快约55％至快约80％、快约55％至快约75％、快约55％至快约70％、快约55％至快约65％、快约55％至快约60％、快约60％至快约10,000％、快约60％至快约9,000％、快约60％至快约8,000％、快约60％至快约7,000％、快约60％至快约6,000％、快约60％至快约5,000％、快约60％至快约4,000％、快约60％至快约3,000％、快约60％至快约2,000％、快约60％至快约1,000％、快约60％至快约500％、快约60％至快约480％、快约60％至快约460％、快约60％至快约440％、快约60％至快约420％、快约60％至快约400％、快约60％至快约380％、快约60％至快约360％、快约60％至快约340％、快约60％至快约320％、快约60％至快约300％、快约60％至快约280％、快约60％至快约260％、快约60％至快约240％、快约60％至快约220％、快约60％至快约200％、快约60％至快约180％、快约60％至快约160％、快约60％至快约140％、快约60％至快约120％、快约60％至快约100％、快约60％至快约95％、快约60％至快约90％、快约60％至快约85％、快约60％至快约80％、快约60％至快约75％、快约60％至快约70％、快约60％至快约65％、快约65％至快约10,000％、快约65％至快约9,000％、快约65％至快约8,000％、快约65％至快约7,000％、快约65％至快约6,000％、快约65％至快约5,000％、快约65％至快约4,000％、快约65％至快约3,000％、快约65％至快约2,000％、快约65％至快约1,000％、快约65％至快约500％、快约65％至快约480％、快约65％至快约460％、快约65％至快约440％、快约65％至快约420％、快约65％至快约400％、快约65％至快约380％、快约65％至快约360％、快约65％至快约340％、快约65％至快约320％、快约65％至快约300％、快约65％至快约280％、快约65％至快约260％、快约65％至快约240％、快约65％至快约220％、快约65％至快约200％、快约65％至快约180％、快约65％至快约

160％、快约65％至快约140％、快约65％至快约120％、快约65％至快约100％、快约65％至快约95％、快约65％至快约90％、快约65％至快约85％、快约65％至快约80％、快约65％至快约75％、快约65％至快约70％、快约70％至快约10,000％、快约70％至快约9,000％、快约70％至快约8,000％、快约70％至快约7,000％、快约70％至快约6,000％、快约70％至快约5,000％、快约70％至快约4,000％、快约70％至快约3,000％、快约70％至快约2,000％、快约70％至快约1,000％、快约70％至快约500％、快约70％至快约480％、快约70％至快约460％、快约70％至快约440％、快约70％至快约420％、快约70％至快约400％、快约70％至快约380％、快约70％至快约360％、快约70％至快约340％、快约70％至快约320％、快约70％至快约300％、快约70％至快约280％、快约70％至快约260％、快约70％至快约240％、快约70％至快约220％、快约70％至快约200％、快约70％至快约180％、快约70％至快约160％、快约70％至快约140％、快约70％至快约120％、快约70％至快约100％、快约70％至快约95％、快约70％至快约90％、快约70％至快约85％、快约70％至快约80％、快约70％至快约75％、快约75％至快约10,000％、快约75％至快约9,000％、快约75％至快约8,000％、快约75％至快约7,000％、快约75％至快约6,000％、快约75％至快约5,000％、快约75％至快约4,000％、快约75％至快约3,000％、快约75％至快约2,000％、快约75％至快约1,000％、快约75％至快约500％、快约75％至快约480％、快约75％至快约460％、快约75％至快约440％、快约75％至快约420％、快约75％至快约400％、快约75％至快约380％、快约75％至快约360％、快约75％至快约340％、快约75％至快约320％、快约75％至快约300％、快约75％至快约280％、快约75％至快约260％、快约75％至快约240％、快约75％至快约220％、快约75％至快约200％、快约75％至快约180％、快约75％至快约160％、快约75％至快约140％、快约75％至快约120％、快约75％至快约100％、快约75％至快约95％、快约75％至快约90％、快约75％至快约85％、快约75％至快约80％、快约80％至快约10,000％、快约80％至快约9,000％、快约80％至快约8,000％、快约80％至快约7,000％、快约80％至快约6,000％、快约80％至快约5,000％、快约80％至快约4,000％、快约80％至快约3,000％、快约80％至快约2,000％、快约80％至快约1,000％、快约80％至快约500％、快约80％至快约480％、快约80％至快约460％、快约80％至快约440％、快约80％至快约420％、快约80％至快约400％、快约80％至快约380％、快约80％至快约360％、快约80％至快约340％、快约80％至快约320％、快约80％至快约300％、快约80％至快约280％、快约80％至快约260％、快约80％至快约240％、快约80％至快约220％、快约80％至快约200％、快约80％至快约180％、快约80％至快约160％、快约80％至快约140％、快约80％至快约120％、快约80％至快约100％、快约80％至快约95％、快约80％至快约90％、快约80％至快约85％、快约85％至快约10,000％、快约85％至快约9,000％、快约85％至快约8,000％、快约85％至快约7,000％、快约85％至快约6,000％、快约85％至快约5,000％、快约85％至快约4,000％、快约85％至快约3,000％、快约85％至快约2,000％、快约85％至快约1,000％、快约85％至快约500％、快约85％至快约480％、快约85％至快约460％、快约85％至快约440％、快约85％至快约420％、快约85％至快约400％、快约85％至快约380％、快约85％至快约360％、快约85％至快约340％、快约85％至快约320％、快约85％至快约300％、快约85％至快约280％、快约85％至快约260％、快约85％至快约240％、快约85％至快约220％、快约85％至快约200％、快约85％至快约180％、快约85％至快约160％、快约85％至快约140％、快约85％至

快约120％、快约85％至快约100％、快约85％至快约95％、快约85％至快约90％、快约90％至快约10,000％、快约90％至快约9,000％、快约90％至快约8,000％、快约90％至快约7,000％、快约90％至快约6,000％、快约90％至快约5,000％、快约90％至快约4,000％、快约90％至快约3,000％、快约90％至快约2,000％、快约90％至快约1,000％、快约90％至快约500％、快约90％至快约480％、快约90％至快约460％、快约90％至快约440％、快约90％至快约420％、快约90％至快约400％、快约90％至快约380％、快约90％至快约360％、快约90％至快约340％、快约90％至快约320％、快约90％至快约300％、快约90％至快约280％、快约90％至快约260％、快约90％至快约240％、快约90％至快约220％、快约90％至快约200％、快约90％至快约180％、快约90％至快约160％、快约90％至快约140％、快约90％至快约120％、快约90％至快约100％、快约90％至快约95％、快约95％至快约10,000％、快约95％至快约9,000％、快约95％至快约8,000％、快约95％至快约7,000％、快约95％至快约6,000％、快约95％至快约5,000％、快约95％至快约4,000％、快约95％至快约3,000％、快约95％至快约2,000％、快约95％至快约1,000％、快约95％至快约500％、快约95％至快约480％、快约95％至快约460％、快约95％至快约440％、快约95％至快约420％、快约95％至快约400％、快约95％至快约380％、快约95％至快约360％、快约95％至快约340％、快约95％至快约320％、快约95％至快约300％、快约95％至快约280％、快约95％至快约260％、快约95％至快约240％、快约95％至快约220％、快约95％至快约200％、快约95％至快约180％、快约95％至快约160％、快约95％至快约140％、快约95％至快约120％、快约95％至快约100％、快约100％至快约10,000％、快约100％至快约9,000％、快约100％至快约8,000％、快约100％至快约7,000％、快约100％至快约6,000％、快约100％至快约5,000％、快约100％至快约4,000％、快约100％至快约3,000％、快约100％至快约2,000％、快约100％至快约1,000％、快约100％至快约500％、快约100％至快约480％、快约100％至快约460％、快约100％至快约440％、快约100％至快约420％、快约100％至快约400％、快约100％至快约380％、快约100％至快约360％、快约100％至快约340％、快约100％至快约320％、快约100％至快约300％、快约100％至快约280％、快约100％至快约260％、快约100％至快约240％、快约100％至快约220％、快约100％至快约200％、快约100％至快约180％、快约100％至快约160％、快约100％至快约140％、快约100％至快约120％、快约120％至快约10,000％、快约120％至快约9,000％、快约120％至快约8,000％、快约120％至快约7,000％、快约120％至快约6,000％、快约120％至快约5,000％、快约120％至快约4,000％、快约120％至快约3,000％、快约120％至快约2,000％、快约120％至快约1,000％、快约120％至快约500％、快约120％至快约480％、快约120％至快约460％、快约120％至快约440％、快约120％至快约420％、快约120％至快约400％、快约120％至快约380％、快约120％至快约360％、快约120％至快约340％、快约120％至快约320％、快约120％至快约300％、快约120％至快约280％、快约120％至快约260％、快约120％至快约240％、快约120％至快约220％、快约120％至快约200％、快约120％至快约180％、快约120％至快约160％、快约120％至快约140％、快约140％至快约10,000％、快约140％至快约9,000％、快约140％至快约8,000％、快约140％至快约7,000％、快约140％至快约6,000％、快约140％至快约5,000％、快约140％至快约4,000％、快约140％至快约3,000％、快约140％至快约2,000％、快约140％至快约1,000％、快约140％至快约500％、快约140％至快约480％、快约140％至快

约460％、快约140％至快约440％、快约140％至快约420％、快约140％至快约400％、快约140％至快约380％、快约140％至快约360％、快约140％至快约340％、快约140％至快约320％、快约140％至快约300％、快约140％至快约280％、快约140％至快约260％、快约140％至快约240％、快约140％至快约220％、快约140％至快约200％、快约140％至快约180％、快约140％至快约160％、快约160％至快约10,000％、快约160％至快约9,000％、快约160％至快约8,000％、快约160％至快约7,000％、快约160％至快约6,000％、快约160％至快约5,000％、快约160％至快约4,000％、快约160％至快约3,000％、快约160％至快约2,000％、快约160％至快约1,000％、快约160％至快约500％、快约160％至快约480％、快约160％至快约460％、快约160％至快约440％、快约160％至快约420％、快约160％至快约400％、快约160％至快约380％、快约160％至快约360％、快约160％至快约340％、快约160％至快约320％、快约160％至快约300％、快约160％至快约280％、快约160％至快约260％、快约160％至快约240％、快约160％至快约220％、快约160％至快约200％、快约160％至快约180％、快约180％至快约10,000％、快约180％至快约9,000％、快约180％至快约8,000％、快约180％至快约7,000％、快约180％至快约6,000％、快约180％至快约5,000％、快约180％至快约4,000％、快约180％至快约3,000％、快约180％至快约2,000％、快约180％至快约1,000％、快约180％至快约500％、快约180％至快约480％、快约180％至快约460％、快约180％至快约440％、快约180％至快约420％、快约180％至快约400％、快约180％至快约380％、快约180％至快约360％、快约180％至快约340％、快约180％至快约320％、快约180％至快约300％、快约180％至快约280％、快约180％至快约260％、快约180％至快约240％、快约180％至快约220％、快约180％至快约200％、快约200％至快约10,000％、快约200％至快约9,000％、快约200％至快约8,000％、快约200％至快约7,000％、快约200％至快约6,000％、快约200％至快约5,000％、快约200％至快约4,000％、快约200％至快约3,000％、快约200％至快约2,000％、快约200％至快约1,000％、快约200％至快约500％、快约200％至快约480％、快约200％至快约460％、快约200％至快约440％、快约200％至快约420％、快约200％至快约400％、快约200％至快约380％、快约200％至快约360％、快约200％至快约340％、快约200％至快约320％、快约200％至快约300％、快约200％至快约280％、快约200％至快约260％、快约200％至快约240％、快约200％至快约220％、快约220％至快约10,000％、快约220％至快约9,000％、快约220％至快约8,000％、快约220％至快约7,000％、快约220％至快约6,000％、快约220％至快约5,000％、快约220％至快约4,000％、快约220％至快约3,000％、快约220％至快约2,000％、快约220％至快约1,000％、快约220％至快约500％、快约220％至快约480％、快约220％至快约460％、快约220％至快约440％、快约220％至快约420％、快约220％至快约400％、快约220％至快约380％、快约220％至快约360％、快约220％至快约340％、快约220％至快约320％、快约220％至快约300％、快约220％至快约280％、快约220％至快约260％、快约220％至快约240％、快约240％至快约10,000％、快约240％至快约9,000％、快约240％至快约8,000％、快约240％至快约7,000％、快约240％至快约6,000％、快约240％至快约5,000％、快约240％至快约4,000％、快约240％至快约3,000％、快约240％至快约2,000％、快约240％至快约1,000％、快约240％至快约500％、快约240％至快约480％、快约240％至快约460％、快约240％至快约440％、快约240％至快约420％、快约240％至快约400％、快约240％至快约

380％、快约240％至快约360％、快约240％至快约340％、快约240％至快约320％、快约240％至快约300％、快约240％至快约280％、快约240％至快约260％、快约260％至快约10,000％、快约260％至快约9,000％、快约260％至快约8,000％、快约260％至快约7,000％、快约260％至快约6,000％、快约260％至快约5,000％、快约260％至快约4,000％、快约260％至快约3,000％、快约260％至快约2,000％、快约260％至快约1,000％、快约260％至快约500％、快约260％至快约480％、快约260％至快约460％、快约260％至快约440％、快约260％至快约420％、快约260％至快约400％、快约260％至快约380％、快约260％至快约360％、快约260％至快约340％、快约260％至快约320％、快约260％至快约300％、快约260％至快约280％、快约280％至快约10,000％、快约280％至快约9,000％、快约280％至快约8,000％、快约280％至快约7,000％、快约280％至快约6,000％、快约280％至快约5,000％、快约280％至快约4,000％、快约280％至快约3,000％、快约280％至快约2,000％、快约280％至快约1,000％、快约280％至快约500％、快约280％至快约480％、快约280％至快约460％、快约280％至快约440％、快约280％至快约420％、快约280％至快约400％、快约280％至快约380％、快约280％至快约360％、快约280％至快约340％、快约280％至快约320％、快约280％至快约300％、快约300％至快约10,000％、快约300％至快约9,000％、快约300％至快约8,000％、快约300％至快约7,000％、快约300％至快约6,000％、快约300％至快约5,000％、快约300％至快约4,000％、快约300％至快约3,000％、快约300％至快约2,000％、快约300％至快约1,000％、快约300％至快约500％、快约300％至快约480％、快约300％至快约460％、快约300％至快约440％、快约300％至快约420％、快约300％至快约400％、快约300％至快约380％、快约300％至快约360％、快约300％至快约340％、快约300％至快约320％、快约320％至快约10,000％、快约320％至快约9,000％、快约320％至快约8,000％、快约320％至快约7,000％、快约320％至快约6,000％、快约320％至快约5,000％、快约320％至快约4,000％、快约320％至快约3,000％、快约320％至快约2,000％、快约320％至快约1,000％、快约320％至快约500％、快约320％至快约480％、快约320％至快约460％、快约320％至快约440％、快约320％至快约420％、快约320％至快约400％、快约320％至快约380％、快约320％至快约360％、快约320％至快约340％、快约340％至快约10,000％、快约340％至快约9,000％、快约340％至快约8,000％、快约340％至快约7,000％、快约340％至快约6,000％、快约340％至快约5,000％、快约340％至快约4,000％、快约340％至快约3,000％、快约340％至快约2,000％、快约340％至快约1,000％、快约340％至快约500％、快约340％至快约480％、快约340％至快约460％、快约340％至快约440％、快约340％至快约420％、快约340％至快约400％、快约340％至快约380％、快约340％至快约360％、快约360％至快约10,000％、快约360％至快约9,000％、快约360％至快约8,000％、快约360％至快约7,000％、快约360％至快约6,000％、快约360％至快约5,000％、快约360％至快约4,000％、快约360％至快约3,000％、快约360％至快约2,000％、快约360％至快约1,000％、快约360％至快约500％、快约360％至快约480％、快约360％至快约460％、快约360％至快约440％、快约360％至快约420％、快约360％至快约400％、快约360％至快约380％、快约380％至快约10,000％、快约380％至快约9,000％、快约380％至快约8,000％、快约380％至快约7,000％、快约380％至快约6,000％、快约380％至快约5,000％、快约380％至快约4,000％、快约380％至快约3,000％、快约380％至快约2,000％、快约380％至

快约1,000％、快约380％至快约500％、快约380％至快约480％、快约380％至快约460％、快约380％至快约440％、快约380％至快约420％、快约380％至快约400％、快约400％至快约10,000％、快约400％至快约9,000％、快约400％至快约8,000％、快约400％至快约7,000％、快约400％至快约6,000％、快约400％至快约5,000％、快约400％至快约4,000％、快约400％至快约3,000％、快约400％至快约2,000％、快约400％至快约1,000％、快约400％至快约500％、快约400％至快约480％、快约400％至快约460％、快约400％至快约440％、快约400％至快约420％、快约420％至快约10,000％、快约420％至快约9,000％、快约420％至快约8,000％、快约420％至快约7,000％、快约420％至快约6,000％、快约420％至快约5,000％、快约420％至快约4,000％、快约420％至快约3,000％、快约420％至快约2,000％、快约420％至快约1,000％、快约420％至快约500％、快约420％至快约480％、快约420％至快约460％、快约420％至快约440％、快约440％至快约10,000％、快约440％至快约9,000％、快约440％至快约8,000％、快约440％至快约7,000％、快约440％至快约6,000％、快约440％至快约5,000％、快约440％至快约4,000％、快约440％至快约3,000％、快约440％至快约2,000％、快约440％至快约1,000％、快约440％至快约500％、快约440％至快约480％、快约440％至快约460％、快约460％至快约10,000％、快约460％至快约9,000％、快约460％至快约8,000％、快约460％至快约7,000％、快约460％至快约6,000％、快约460％至快约5,000％、快约460％至快约4,000％、快约460％至快约3,000％、快约460％至快约2,000％、快约460％至快约1,000％、快约460％至快约500％、快约460％至快约480％、快约480％至快约10,000％、快约480％至快约9,000％、快约480％至快约8,000％、快约480％至快约7,000％、快约480％至快约6,000％、快约480％至快约5,000％、快约480％至快约4,000％、快约480％至快约3,000％、快约480％至快约2,000％、快约480％至快约1,000％、快约480％至快约500％、快约500％至快约10,000％、快约500％至快约9,000％、快约500％至快约8,000％、快约500％至快约7,000％、快约500％至快约6,000％、快约500％至快约5,000％、快约500％至快约4,000％、快约500％至快约3,000％、快约500％至快约2,000％、快约500％至快约1,000％、快约1,000％至快约10,000％、快约1,000％至快约9,000％、快约1,000％至快约8,000％、快约1,000％至快约7,000％、快约1,000％至快约6,000％、快约1,000％至快约5,000％、快约1,000％至快约4,000％、快约1,000％至快约3,000％、快约1,000％至快约2,000％、快约2,000％至快约10,000％、快约2,000％至快约9,000％、快约2,000％至快约8,000％、快约2,000％至快约7,000％、快约2,000％至快约6,000％、快约2,000％至快约5,000％、快约2,000％至快约4,000％、快约2,000％至快约3,000％、快约3,000％至快约10,000％、快约3,000％至快约9,000％、快约3,000％至快约8,000％、快约3,000％至快约7,000％、快约3,000％至快约6,000％、快约3,000％至快约5,000％、快约3,000％至快约4,000％、快约4,000％至快约10,000％、快约4,000％至快约9,000％、快约4,000％至快约8,000％、快约4,000％至快约7,000％、快约4,000％至快约6,000％、快约4,000％至快约5,000％、快约5,000％至快约10,000％、快约5,000％至快约9,000％、快约5,000％至快约8,000％、快约5,000％至快约7,000％、快约5,000％至快约6,000％、快约6,000％至快约10,000％、快约6,000％至快约9,000％、快约6,000％至快约8,000％、快约6,000％至快约7,000％、快约7,000％至快约10,000％、快约7,000％至快约9,000％、快约7,000％至快约8,000％、快约8,000％至快约10,000％、快约8,000％至快约9,000％、或快约9,000％至快约

10,000%),所述另一pH为约7.0至约8.0(例如,约7.0至约7.9、约7.0至约7.8、约7.0至约7.7、约7.0至约7.6、约7.0至约7.5、约7.0至约7.4、约7.0至约7.3、约7.0至约7.2、约7.0至约7.1、约7.1至约8.0、约7.1至约7.9、约7.1至约7.8、约7.1至约7.7、约7.1至约7.6、约7.1至约7.5、约7.1至约7.4、约7.1至约7.3、约7.1至约7.2、约7.2至约8.0、约7.2至约7.9、约7.2至约7.8、约7.2至约7.7、约7.2至约7.6、约7.2至约7.5、约7.2至约7.4、约7.2至约7.3、约7.3至约8.0、约7.3至约7.9、约7.3至约7.8、约7.3至约7.7、约7.3至约7.6、约7.3至约7.5、约7.3至约7.4、约7.4至约8.0、约7.4至约7.9、约7.4至约7.8、约7.4至约7.7、约7.4至约7.6、约7.4至约7.5、约7.5至约8.0、约7.5至约7.9、约7.5至约7.8、约7.5至约7.7、约7.5至约7.6、约7.6至约8.0、约7.6至约7.9、约7.6至约7.8、约7.6至约7.7、约7.7至约8.0、约7.7至约7.9、约7.7至约7.8、约7.8至约8.0、约7.8至约7.9或约7.9至约8.0)。

[0437] 在本文所述的任何抗原结合蛋白构建体(ABPC)或抗体的一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域(以及任选地所述第二抗原结合结构域,如果存在的话)在约4.0至约6.5(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的解离常数(K_D)比在约7.0至约8.0(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的K_D大(例如,可检测地大)(例如,大至少5%、大至少10%、大至少15%、大至少20%、大至少25%、大至少30%、大至少35%、大至少40%、大至少45%、大至少50%、大至少55%、大至少60%、大至少65%、大至少70%、大至少80%、大至少85%、大至少90%、大至少95%、大至少100%、大至少120%、大至少140%、大至少160%、大至少180%、大至少200%、大至少220%、大至少240%、大至少260%、大至少280%、大至少300%、大至少320%、大至少340%、大至少360%、大至少380%、大至少400%、大至少420%、大至少440%、大至少460%、大至少480%、大至少500%、大至少1,000%、大至少2,000%、大至少3,000%、大至少4,000%、大至少5,000%、大至少6,000%、大至少7,000%、大至少8,000%、大至少9,000%、或大至少10,000%、或大约5%至大约10,000%、大约5%至大约9,000%、大约5%至大约8,000%、大约5%至大约7,000%、大约5%至大约6,000%、大约5%至大约5,000%、大约5%至大约4,000%、大约5%至大约3,000%、大约5%至大约2,000%、大约5%至大约1,000%、大约5%至大约500%、大约5%至大约480%、大约5%至大约460%、大约5%至大约440%、大约5%至大约420%、大约5%至大约400%、大约5%至大约380%、大约5%至大约360%、大约5%至大约340%、大约5%至大约320%、大约5%至大约300%、大约5%至大约280%、大约5%至大约260%、大约5%至大约240%、大约5%至大约220%、大约5%至大约200%、大约5%至大约180%、大约5%至大约160%、大约5%至大约140%、大约5%至大约120%、大约5%至大约100%、大约5%至大约95%、大约5%至大约90%、大约5%至大约85%、大约5%至大约80%、大约5%至大约75%、大约5%至大约70%、大约5%至大约65%、大约5%至大约60%、大约5%至大约55%、大约5%至大约50%、大约5%至大约45%、大约5%至大约40%、大约5%至大约35%、大约5%至大约30%、大约5%至大约25%、大约5%至大约20%、大约5%至大约15%、大约5%至大约10%、大约10%至大约10,000%、大约10%至大约9,000%、大约10%至大约8,000%、大约10%至大约7,000%、大约10%至大约6,000%、大约10%至大约5,000%、大约10%至大约4,000%、大约10%至大约3,000%、大约10%至大约2,000%、大约10%至大约1,000%、大约10%至大约500%、大约10%至大约480%、大约10%至大约460%、大约10%至大约440%、大约10%至大约420%、大约10%至大约400%、大约10%至大约380%、大约10%至

大约360％、大约10％至大约340％、大约10％至大约320％、大约10％至大约300％、大约10％至大约280％、大约10％至大约260％、大约10％至大约240％、大约10％至大约220％、大约10％至大约200％、大约10％至大约180％、大约10％至大约160％、大约10％至大约140％、大约10％至大约120％、大约10％至大约100％、大约10％至大约95％、大约10％至大约90％、大约10％至大约85％、大约10％至大约80％、大约10％至大约75％、大约10％至大约70％、大约10％至大约65％、大约10％至大约60％、大约10％至大约55％、大约10％至大约50％、大约10％至大约45％、大约10％至大约40％、大约10％至大约35％、大约10％至大约30％、大约10％至大约25％、大约10％至大约20％、大约10％至大约15％、大约15％至大约10,000％、大约15％至大约9,000％、大约15％至大约8,000％、大约15％至大约7,000％、大约15％至大约6,000％、大约15％至大约5,000％、大约15％至大约4,000％、大约15％至大约3,000％、大约15％至大约2,000％、大约15％至大约1,000％、大约15％至大约500％、大约15％至大约480％、大约15％至大约460％、大约15％至大约440％、大约15％至大约420％、大约15％至大约400％、大约15％至大约380％、大约15％至大约360％、大约15％至大约340％、大约15％至大约320％、大约15％至大约300％、大约15％至大约280％、大约15％至大约260％、大约15％至大约240％、大约15％至大约220％、大约15％至大约200％、大约15％至大约180％、大约15％至大约160％、大约15％至大约140％、大约15％至大约120％、大约15％至大约100％、大约15％至大约95％、大约15％至大约90％、大约15％至大约85％、大约15％至大约80％、大约15％至大约75％、大约15％至大约70％、大约15％至大约65％、大约15％至大约60％、大约15％至大约55％、大约15％至大约50％、大约15％至大约45％、大约15％至大约40％、大约15％至大约35％、大约15％至大约30％、大约15％至大约25％、大约15％至大约20％、大约20％至大约10,000％、大约20％至大约9,000％、大约20％至大约8,000％、大约20％至大约7,000％、大约20％至大约6,000％、大约20％至大约5,000％、大约20％至大约4,000％、大约20％至大约3,000％、大约20％至大约2,000％、大约20％至大约1,000％、大约20％至大约500％、大约20％至大约480％、大约20％至大约460％、大约20％至大约440％、大约20％至大约420％、大约20％至大约400％、大约20％至大约380％、大约20％至大约360％、大约20％至大约340％、大约20％至大约320％、大约20％至大约300％、大约20％至大约280％、大约20％至大约260％、大约20％至大约240％、大约20％至大约220％、大约20％至大约200％、大约20％至大约180％、大约20％至大约160％、大约20％至大约140％、大约20％至大约120％、大约20％至大约100％、大约20％至大约95％、大约20％至大约90％、大约20％至大约85％、大约20％至大约80％、大约20％至大约75％、大约20％至大约70％、大约20％至大约65％、大约20％至大约60％、大约20％至大约55％、大约20％至大约50％、大约20％至大约45％、大约20％至大约40％、大约20％至大约35％、大约20％至大约30％、大约20％至大约25％、大约25％至大约10,000％、大约25％至大约9,000％、大约25％至大约8,000％、大约25％至大约7,000％、大约25％至大约6,000％、大约25％至大约5,000％、大约25％至大约4,000％、大约25％至大约3,000％、大约25％至大约2,000％、大约25％至大约1,000％、大约25％至大约500％、大约25％至大约480％、大约25％至大约460％、大约25％至大约440％、大约25％至大约420％、大约25％至大约400％、大约25％至大约380％、大约25％至大约360％、大约25％至大约340％、大约25％至大约320％、大约25％至大约300％、大约25％至大约280％、大约25％至大约260％、

大约25％至大约240％、大约25％至大约220％、大约25％至大约200％、大约25％至大约180％、大约25％至大约160％、大约25％至大约140％、大约25％至大约120％、大约25％至大约100％、大约25％至大约95％、大约25％至大约90％、大约25％至大约85％、大约25％至大约80％、大约25％至大约75％、大约25％至大约70％、大约25％至大约65％、大约25％至大约60％、大约25％至大约55％、大约25％至大约50％、大约25％至大约45％、大约25％至大约40％、大约25％至大约35％、大约25％至大约30％、大约30％至大约10,000％、大约30％至大约9,000％、大约30％至大约8,000％、大约30％至大约7,000％、大约30％至大约6,000％、大约30％至大约5,000％、大约30％至大约4,000％、大约30％至大约3,000％、大约30％至大约2,000％、大约30％至大约1,000％、大约30％至大约500％、大约30％至大约480％、大约30％至大约460％、大约30％至大约440％、大约30％至大约420％、大约30％至大约400％、大约30％至大约380％、大约30％至大约360％、大约30％至大约340％、大约30％至大约320％、大约30％至大约300％、大约30％至大约280％、大约30％至大约260％、大约30％至大约240％、大约30％至大约220％、大约30％至大约200％、大约30％至大约180％、大约30％至大约160％、大约30％至大约140％、大约30％至大约120％、大约30％至大约100％、大约30％至大约95％、大约30％至大约90％、大约30％至大约85％、大约30％至大约80％、大约30％至大约75％、大约30％至大约70％、大约30％至大约65％、大约30％至大约60％、大约30％至大约55％、大约30％至大约50％、大约30％至大约45％、大约30％至大约40％、大约30％至大约35％、大约35％至大约10,000％、大约35％至大约9,000％、大约35％至大约8,000％、大约35％至大约7,000％、大约35％至大约6,000％、大约35％至大约5,000％、大约35％至大约4,000％、大约35％至大约3,000％、大约35％至大约2,000％、大约35％至大约1,000％、大约35％至大约500％、大约35％至大约480％、大约35％至大约460％、大约35％至大约440％、大约35％至大约420％、大约35％至大约400％、大约35％至大约380％、大约35％至大约360％、大约35％至大约340％、大约35％至大约320％、大约35％至大约300％、大约35％至大约280％、大约35％至大约260％、大约35％至大约240％、大约35％至大约220％、大约35％至大约200％、大约35％至大约180％、大约35％至大约160％、大约35％至大约140％、大约35％至大约120％、大约35％至大约100％、大约35％至大约95％、大约35％至大约90％、大约35％至大约85％、大约35％至大约80％、大约35％至大约75％、大约35％至大约70％、大约35％至大约65％、大约35％至大约60％、大约35％至大约55％、大约35％至大约50％、大约35％至大约45％、大约35％至大约40％、大约40％至大约10,000％、大约40％至大约9,000％、大约40％至大约8,000％、大约40％至大约7,000％、大约40％至大约6,000％、大约40％至大约5,000％、大约40％至大约4,000％、大约40％至大约3,000％、大约40％至大约2,000％、大约40％至大约1,000％、大约40％至大约500％、大约40％至大约480％、大约40％至大约460％、大约40％至大约440％、大约40％至大约420％、大约40％至大约400％、大约40％至大约380％、大约40％至大约360％、大约40％至大约340％、大约40％至大约320％、大约40％至大约300％、大约40％至大约280％、大约40％至大约260％、大约40％至大约240％、大约40％至大约220％、大约40％至大约200％、大约40％至大约180％、大约40％至大约160％、大约40％至大约140％、大约40％至大约120％、大约40％至大约100％、大约40％至大约95％、大约40％至大约90％、大约40％至大约85％、大约40％至大约80％、大约40％至大约75％、大约40％至大约70％、大约40％

至大约65％、大约40％至大约60％、大约40％至大约55％、大约40％至大约50％、大约40％至大约45％、大约45％至大约10,000％、大约45％至大约9,000％、大约45％至大约8,000％、大约45％至大约7,000％、大约45％至大约6,000％、大约45％至大约5,000％、大约45％至大约4,000％、大约45％至大约3,000％、大约45％至大约2,000％、大约45％至大约1,000％、大约45％至大约500％、大约45％至大约480％、大约45％至大约460％、大约45％至大约440％、大约45％至大约420％、大约45％至大约400％、大约45％至大约380％、大约45％至大约360％、大约45％至大约340％、大约45％至大约320％、大约45％至大约300％、大约45％至大约280％、大约45％至大约260％、大约45％至大约240％、大约45％至大约220％、大约45％至大约200％、大约45％至大约180％、大约45％至大约160％、大约45％至大约140％、大约45％至大约120％、大约45％至大约100％、大约45％至大约95％、大约45％至大约90％、大约45％至大约85％、大约45％至大约80％、大约45％至大约75％、大约45％至大约70％、大约45％至大约65％、大约45％至大约60％、大约45％至大约55％、大约45％至大约50％、大约50％至大约10,000％、大约50％至大约9,000％、大约50％至大约8,000％、大约50％至大约7,000％、大约50％至大约6,000％、大约50％至大约5,000％、大约50％至大约4,000％、大约50％至大约3,000％、大约50％至大约2,000％、大约50％至大约1,000％、大约50％至大约500％、大约50％至大约480％、大约50％至大约460％、大约50％至大约440％、大约50％至大约420％、大约50％至大约400％、大约50％至大约380％、大约50％至大约360％、大约50％至大约340％、大约50％至大约320％、大约50％至大约300％、大约50％至大约280％、大约50％至大约260％、大约50％至大约240％、大约50％至大约220％、大约50％至大约200％、大约50％至大约180％、大约50％至大约160％、大约50％至大约140％、大约50％至大约120％、大约50％至大约100％、大约50％至大约95％、大约50％至大约90％、大约50％至大约85％、大约50％至大约80％、大约50％至大约75％、大约50％至大约70％、大约50％至大约65％、大约50％至大约60％、大约50％至大约55％、大约55％至大约10,000％、大约55％至大约9,000％、大约55％至大约8,000％、大约55％至大约7,000％、大约55％至大约6,000％、大约55％至大约5,000％、大约55％至大约4,000％、大约55％至大约3,000％、大约55％至大约2,000％、大约55％至大约1,000％、大约55％至大约500％、大约55％至大约480％、大约55％至大约460％、大约55％至大约440％、大约55％至大约420％、大约55％至大约400％、大约55％至大约380％、大约55％至大约360％、大约55％至大约340％、大约55％至大约320％、大约55％至大约300％、大约55％至大约280％、大约55％至大约260％、大约55％至大约240％、大约55％至大约220％、大约55％至大约200％、大约55％至大约180％、大约55％至大约160％、大约55％至大约140％、大约55％至大约120％、大约55％至大约100％、大约55％至大约95％、大约55％至大约90％、大约55％至大约85％、大约55％至大约80％、大约55％至大约75％、大约55％至大约70％、大约55％至大约65％、大约55％至大约60％、大约60％至大约10,000％、大约60％至大约9,000％、大约60％至大约8,000％、大约60％至大约7,000％、大约60％至大约6,000％、大约60％至大约5,000％、大约60％至大约4,000％、大约60％至大约3,000％、大约60％至大约2,000％、大约60％至大约1,000％、大约60％至大约500％、大约60％至大约480％、大约60％至大约460％、大约60％至大约440％、大约60％至大约420％、大约60％至大约400％、大约60％至大约380％、大约60％至大约360％、大约60％至大约340％、大约60％至大约320％、大约

60％至大约300％、大约60％至大约280％、大约60％至大约260％、大约60％至大约240％、大约60％至大约220％、大约60％至大约200％、大约60％至大约180％、大约60％至大约160％、大约60％至大约140％、大约60％至大约120％、大约60％至大约100％、大约60％至大约95％、大约60％至大约90％、大约60％至大约85％、大约60％至大约80％、大约60％至大约75％、大约60％至大约70％、大约60％至大约65％、大约65％至大约10,000％、大约65％至大约9,000％、大约65％至大约8,000％、大约65％至大约7,000％、大约65％至大约6,000％、大约65％至大约5,000％、大约65％至大约4,000％、大约65％至大约3,000％、大约65％至大约2,000％、大约65％至大约1,000％、大约65％至大约500％、大约65％至大约480％、大约65％至大约460％、大约65％至大约440％、大约65％至大约420％、大约65％至大约400％、大约65％至大约380％、大约65％至大约360％、大约65％至大约340％、大约65％至大约320％、大约65％至大约300％、大约65％至大约280％、大约65％至大约260％、大约65％至大约240％、大约65％至大约220％、大约65％至大约200％、大约65％至大约180％、大约65％至大约160％、大约65％至大约140％、大约65％至大约120％、大约65％至大约100％、大约65％至大约95％、大约65％至大约90％、大约65％至大约85％、大约65％至大约80％、大约65％至大约75％、大约65％至大约70％、大约70％至大约10,000％、大约70％至大约9,000％、大约70％至大约8,000％、大约70％至大约7,000％、大约70％至大约6,000％、大约70％至大约5,000％、大约70％至大约4,000％、大约70％至大约3,000％、大约70％至大约2,000％、大约70％至大约1,000％、大约70％至大约500％、大约70％至大约480％、大约70％至大约460％、大约70％至大约440％、大约70％至大约420％、大约70％至大约400％、大约70％至大约380％、大约70％至大约360％、大约70％至大约340％、大约70％至大约320％、大约70％至大约300％、大约70％至大约280％、大约70％至大约260％、大约70％至大约240％、大约70％至大约220％、大约70％至大约200％、大约70％至大约180％、大约70％至大约160％、大约70％至大约140％、大约70％至大约120％、大约70％至大约100％、大约70％至大约95％、大约70％至大约90％、大约70％至大约85％、大约70％至大约80％、大约70％至大约75％、大约75％至大约10,000％、大约75％至大约9,000％、大约75％至大约8,000％、大约75％至大约7,000％、大约75％至大约6,000％、大约75％至大约5,000％、大约75％至大约4,000％、大约75％至大约3,000％、大约75％至大约2,000％、大约75％至大约1,000％、大约75％至大约500％、大约75％至大约480％、大约75％至大约460％、大约75％至大约440％、大约75％至大约420％、大约75％至大约400％、大约75％至大约380％、大约75％至大约360％、大约75％至大约340％、大约75％至大约320％、大约75％至大约300％、大约75％至大约280％、大约75％至大约260％、大约75％至大约240％、大约75％至大约220％、大约75％至大约200％、大约75％至大约180％、大约75％至大约160％、大约75％至大约140％、大约75％至大约120％、大约75％至大约100％、大约75％至大约95％、大约75％至大约90％、大约75％至大约85％、大约75％至大约80％、大约80％至大约10,000％、大约80％至大约9,000％、大约80％至大约8,000％、大约80％至大约7,000％、大约80％至大约6,000％、大约80％至大约5,000％、大约80％至大约4,000％、大约80％至大约3,000％、大约80％至大约2,000％、大约80％至大约1,000％、大约80％至大约500％、大约80％至大约480％、大约80％至大约460％、大约80％至大约440％、大约80％至大约420％、大约80％至大约400％、大约80％至大约380％、大约80％至大约360％、大约

80％至大约340％、大约80％至大约320％、大约80％至大约300％、大约80％至大约280％、大约80％至大约260％、大约80％至大约240％、大约80％至大约220％、大约80％至大约200％、大约80％至大约180％、大约80％至大约160％、大约80％至大约140％、大约80％至大约120％、大约80％至大约100％、大约80％至大约95％、大约80％至大约90％、大约80％至大约85％、大约85％至大约10,000％、大约85％至大约9,000％、大约85％至大约8,000％、大约85％至大约7,000％、大约85％至大约6,000％、大约85％至大约5,000％、大约85％至大约4,000％、大约85％至大约3,000％、大约85％至大约2,000％、大约85％至大约1,000％、大约85％至大约500％、大约85％至大约480％、大约85％至大约460％、大约85％至大约440％、大约85％至大约420％、大约85％至大约400％、大约85％至大约380％、大约85％至大约360％、大约85％至大约340％、大约85％至大约320％、大约85％至大约300％、大约85％至大约280％、大约85％至大约260％、大约85％至大约240％、大约85％至大约220％、大约85％至大约200％、大约85％至大约180％、大约85％至大约160％、大约85％至大约140％、大约85％至大约120％、大约85％至大约100％、大约85％至大约95％、大约85％至大约90％、大约90％至大约10,000％、大约90％至大约9,000％、大约90％至大约8,000％、大约90％至大约7,000％、大约90％至大约6,000％、大约90％至大约5,000％、大约90％至大约4,000％、大约90％至大约3,000％、大约90％至大约2,000％、大约90％至大约1,000％、大约90％至大约500％、大约90％至大约480％、大约90％至大约460％、大约90％至大约440％、大约90％至大约420％、大约90％至大约400％、大约90％至大约380％、大约90％至大约360％、大约90％至大约340％、大约90％至大约320％、大约90％至大约300％、大约90％至大约280％、大约90％至大约260％、大约90％至大约240％、大约90％至大约220％、大约90％至大约200％、大约90％至大约180％、大约90％至大约160％、大约90％至大约140％、大约90％至大约120％、大约90％至大约100％、大约90％至大约95％、大约95％至大约10,000％、大约95％至大约9,000％、大约95％至大约8,000％、大约95％至大约7,000％、大约95％至大约6,000％、大约95％至大约5,000％、大约95％至大约4,000％、大约95％至大约3,000％、大约95％至大约2,000％、大约95％至大约1,000％、大约95％至大约500％、大约95％至大约480％、大约95％至大约460％、大约95％至大约440％、大约95％至大约420％、大约95％至大约400％、大约95％至大约380％、大约95％至大约360％、大约95％至大约340％、大约95％至大约320％、大约95％至大约300％、大约95％至大约280％、大约95％至大约260％、大约95％至大约240％、大约95％至大约220％、大约95％至大约200％、大约95％至大约180％、大约95％至大约160％、大约95％至大约140％、大约95％至大约120％、大约95％至大约100％、大约100％至大约10,000％、大约100％至大约9,000％、大约100％至大约8,000％、大约100％至大约7,000％、大约100％至大约6,000％、大约100％至大约5,000％、大约100％至大约4,000％、大约100％至大约3,000％、大约100％至大约2,000％、大约100％至大约1,000％、大约100％至大约500％、大约100％至大约480％、大约100％至大约460％、大约100％至大约440％、大约100％至大约420％、大约100％至大约400％、大约100％至大约380％、大约100％至大约360％、大约100％至大约340％、大约100％至大约320％、大约100％至大约300％、大约100％至大约280％、大约100％至大约260％、大约100％至大约240％、大约100％至大约220％、大约100％至大约200％、大约100％至大约180％、大约100％至大约160％、大约100％至大约140％、大约100％至大约

120％、大约120％至大约10,000％、大约120％至大约9,000％、大约120％至大约8,000％、大约120％至大约7,000％、大约120％至大约6,000％、大约120％至大约5,000％、大约120％至大约4,000％、大约120％至大约3,000％、大约120％至大约2,000％、大约120％至大约1,000％、大约120％至大约500％、大约120％至大约480％、大约120％至大约460％、大约120％至大约440％、大约120％至大约420％、大约120％至大约400％、大约120％至大约380％、大约120％至大约360％、大约120％至大约340％、大约120％至大约320％、大约120％至大约300％、大约120％至大约280％、大约120％至大约260％、大约120％至大约240％、大约120％至大约220％、大约120％至大约200％、大约120％至大约180％、大约120％至大约160％、大约120％至大约140％、大约140％至大约10,000％、大约140％至大约9,000％、大约140％至大约8,000％、大约140％至大约7,000％、大约140％至大约6,000％、大约140％至大约5,000％、大约140％至大约4,000％、大约140％至大约3,000％、大约140％至大约2,000％、大约140％至大约1,000％、大约140％至大约500％、大约140％至大约480％、大约140％至大约460％、大约140％至大约440％、大约140％至大约420％、大约140％至大约400％、大约140％至大约380％、大约140％至大约360％、大约140％至大约340％、大约140％至大约320％、大约140％至大约300％、大约140％至大约280％、大约140％至大约260％、大约140％至大约240％、大约140％至大约220％、大约140％至大约200％、大约140％至大约180％、大约140％至大约160％、大约160％至大约10,000％、大约160％至大约9,000％、大约160％至大约8,000％、大约160％至大约7,000％、大约160％至大约6,000％、大约160％至大约5,000％、大约160％至大约4,000％、大约160％至大约3,000％、大约160％至大约2,000％、大约160％至大约1,000％、大约160％至大约500％、大约160％至大约480％、大约160％至大约460％、大约160％至大约440％、大约160％至大约420％、大约160％至大约400％、大约160％至大约380％、大约160％至大约360％、大约160％至大约340％、大约160％至大约320％、大约160％至大约300％、大约160％至大约280％、大约160％至大约260％、大约160％至大约240％、大约160％至大约220％、大约160％至大约200％、大约160％至大约180％、大约180％至大约10,000％、大约180％至大约9,000％、大约180％至大约8,000％、大约180％至大约7,000％、大约180％至大约6,000％、大约180％至大约5,000％、大约180％至大约4,000％、大约180％至大约3,000％、大约180％至大约2,000％、大约180％至大约1,000％、大约180％至大约500％、大约180％至大约480％、大约180％至大约460％、大约180％至大约440％、大约180％至大约420％、大约180％至大约400％、大约180％至大约380％、大约180％至大约360％、大约180％至大约340％、大约180％至大约320％、大约180％至大约300％、大约180％至大约280％、大约180％至大约260％、大约180％至大约240％、大约180％至大约220％、大约180％至大约200％、大约200％至大约10,000％、大约200％至大约9,000％、大约200％至大约8,000％、大约200％至大约7,000％、大约200％至大约6,000％、大约200％至大约5,000％、大约200％至大约4,000％、大约200％至大约3,000％、大约200％至大约2,000％、大约200％至大约1,000％、大约200％至大约500％、大约200％至大约480％、大约200％至大约460％、大约200％至大约440％、大约200％至大约420％、大约200％至大约400％、大约200％至大约380％、大约200％至大约360％、大约200％至大约340％、大约200％至大约320％、大约200％至大约300％、大约200％至大约280％、大约200％至大约260％、大约200％至大约

240％、大约200％至大约220％、大约220％至大约10,000％、大约220％至大约9,000％、大约220％至大约8,000％、大约220％至大约7,000％、大约220％至大约6,000％、大约220％至大约5,000％、大约220％至大约4,000％、大约220％至大约3,000％、大约220％至大约2,000％、大约220％至大约1,000％、大约220％至大约500％、大约220％至大约480％、大约220％至大约460％、大约220％至大约440％、大约220％至大约420％、大约220％至大约400％、大约220％至大约380％、大约220％至大约360％、大约220％至大约340％、大约220％至大约320％、大约220％至大约300％、大约220％至大约280％、大约220％至大约260％、大约220％至大约240％、大约240％至大约10,000％、大约240％至大约9,000％、大约240％至大约8,000％、大约240％至大约7,000％、大约240％至大约6,000％、大约240％至大约5,000％、大约240％至大约4,000％、大约240％至大约3,000％、大约240％至大约2,000％、大约240％至大约1,000％、大约240％至大约500％、大约240％至大约480％、大约240％至大约460％、大约240％至大约440％、大约240％至大约420％、大约240％至大约400％、大约240％至大约380％、大约240％至大约360％、大约240％至大约340％、大约240％至大约320％、大约240％至大约300％、大约240％至大约280％、大约240％至大约260％、大约260％至大约10,000％、大约260％至大约9,000％、大约260％至大约8,000％、大约260％至大约7,000％、大约260％至大约6,000％、大约260％至大约5,000％、大约260％至大约4,000％、大约260％至大约3,000％、大约260％至大约2,000％、大约260％至大约1,000％、大约260％至大约500％、大约260％至大约480％、大约260％至大约460％、大约260％至大约440％、大约260％至大约420％、大约260％至大约400％、大约260％至大约380％、大约260％至大约360％、大约260％至大约340％、大约260％至大约320％、大约260％至大约300％、大约260％至大约280％、大约280％至大约10,000％、大约280％至大约9,000％、大约280％至大约8,000％、大约280％至大约7,000％、大约280％至大约6,000％、大约280％至大约5,000％、大约280％至大约4,000％、大约280％至大约3,000％、大约280％至大约2,000％、大约280％至大约1,000％、大约280％至大约500％、大约280％至大约480％、大约280％至大约460％、大约280％至大约440％、大约280％至大约420％、大约280％至大约400％、大约280％至大约380％、大约280％至大约360％、大约280％至大约340％、大约280％至大约320％、大约280％至大约300％、大约300％至大约10,000％、大约300％至大约9,000％、大约300％至大约8,000％、大约300％至大约7,000％、大约300％至大约6,000％、大约300％至大约5,000％、大约300％至大约4,000％、大约300％至大约3,000％、大约300％至大约2,000％、大约300％至大约1,000％、大约300％至大约500％、大约300％至大约480％、大约300％至大约460％、大约300％至大约440％、大约300％至大约420％、大约300％至大约400％、大约300％至大约380％、大约300％至大约360％、大约300％至大约340％、大约300％至大约320％、大约320％至大约10,000％、大约320％至大约9,000％、大约320％至大约8,000％、大约320％至大约7,000％、大约320％至大约6,000％、大约320％至大约5,000％、大约320％至大约4,000％、大约320％至大约3,000％、大约320％至大约2,000％、大约320％至大约1,000％、大约320％至大约500％、大约320％至大约480％、大约320％至大约460％、大约320％至大约440％、大约320％至大约420％、大约320％至大约400％、大约320％至大约380％、大约320％至大约360％、大约320％至大约340％、大约340％至大约10,000％、大约340％至大约9,000％、大约340％至大约8,000％、

大约340％至大约7,000％、大约340％至大约6,000％、大约340％至大约5,000％、大约340％至大约4,000％、大约340％至大约3,000％、大约340％至大约2,000％、大约340％至大约1,000％、大约340％至大约500％、大约340％至大约480％、大约340％至大约460％、大约340％至大约440％、大约340％至大约420％、大约340％至大约400％、大约340％至大约380％、大约340％至大约360％、大约360％至大约10,000％、大约360％至大约9,000％、大约360％至大约8,000％、大约360％至大约7,000％、大约360％至大约6,000％、大约360％至大约5,000％、大约360％至大约4,000％、大约360％至大约3,000％、大约360％至大约2,000％、大约360％至大约1,000％、大约360％至大约500％、大约360％至大约480％、大约360％至大约460％、大约360％至大约440％、大约360％至大约420％、大约360％至大约400％、大约360％至大约380％、大约380％至大约10,000％、大约380％至大约9,000％、大约380％至大约8,000％、大约380％至大约7,000％、大约380％至大约6,000％、大约380％至大约5,000％、大约380％至大约4,000％、大约380％至大约3,000％、大约380％至大约2,000％、大约380％至大约1,000％、大约380％至大约500％、大约380％至大约480％、大约380％至大约460％、大约380％至大约440％、大约380％至大约420％、大约380％至大约400％、大约400％至大约10,000％、大约400％至大约9,000％、大约400％至大约8,000％、大约400％至大约7,000％、大约400％至大约6,000％、大约400％至大约5,000％、大约400％至大约4,000％、大约400％至大约3,000％、大约400％至大约2,000％、大约400％至大约1,000％、大约400％至大约500％、大约400％至大约480％、大约400％至大约460％、大约400％至大约440％、大约400％至大约420％、大约420％至大约10,000％、大约420％至大约9,000％、大约420％至大约8,000％、大约420％至大约7,000％、大约420％至大约6,000％、大约420％至大约5,000％、大约420％至大约4,000％、大约420％至大约3,000％、大约420％至大约2,000％、大约420％至大约1,000％、大约420％至大约500％、大约420％至大约480％、大约420％至大约460％、大约420％至大约440％、大约440％至大约10,000％、大约440％至大约9,000％、大约440％至大约8,000％、大约440％至大约7,000％、大约440％至大约6,000％、大约440％至大约5,000％、大约440％至大约4,000％、大约440％至大约3,000％、大约440％至大约2,000％、大约440％至大约1,000％、大约440％至大约500％、大约440％至大约480％、大约440％至大约460％、大约460％至大约10,000％、大约460％至大约9,000％、大约460％至大约8,000％、大约460％至大约7,000％、大约460％至大约6,000％、大约460％至大约5,000％、大约460％至大约4,000％、大约460％至大约3,000％、大约460％至大约2,000％、大约460％至大约1,000％、大约460％至大约500％、大约460％至大约480％、大约480％至大约10,000％、大约480％至大约9,000％、大约480％至大约8,000％、大约480％至大约7,000％、大约480％至大约6,000％、大约480％至大约5,000％、大约480％至大约4,000％、大约480％至大约3,000％、大约480％至大约2,000％、大约480％至大约1,000％、大约480％至大约500％、大约500％至大约10,000％、大约500％至大约9,000％、大约500％至大约8,000％、大约500％至大约7,000％、大约500％至大约6,000％、大约500％至大约5,000％、大约500％至大约4,000％、大约500％至大约3,000％、大约500％至大约2,000％、大约500％至大约1,000％、大约1,000％至大约10,000％、大约1,000％至大约9,000％、大约1,000％至大约8,000％、大约1,000％至大约7,000％、大约1,000％至大约6,000％、大约1,000％至大约5,000％、大约1,000％至大约4,000％、大约1,

000％至大约3,000％、大约1,000％至大约2,000％、大约2,000％至大约10,000％、大约2,000％至大约9,000％、大约2,000％至大约8,000％、大约2,000％至大约7,000％、大约2,000％至大约6,000％、大约2,000％至大约5,000％、大约2,000％至大约4,000％、大约2,000％至大约3,000％、大约3,000％至大约10,000％、大约3,000％至大约9,000％、大约3,000％至大约8,000％、大约3,000％至大约7,000％、大约3,000％至大约6,000％、大约3,000％至大约5,000％、大约3,000％至大约4,000％、大约4,000％至大约10,000％、大约4,000％至大约9,000％、大约4,000％至大约8,000％、大约4,000％至大约7,000％、大约4,000％至大约6,000％、大约4,000％至大约5,000％、大约5,000％至大约10,000％、大约5,000％至大约9,000％、大约5,000％至大约8,000％、大约5,000％至大约7,000％、大约5,000％至大约6,000％、大约6,000％至大约10,000％、大约6,000％至大约9,000％、大约6,000％至大约8,000％、大约6,000％至大约7,000％、大约7,000％至大约10,000％、大约7,000％至大约9,000％、大约7,000％至大约8,000％、大约8,000％至大约10,000％、大约8,000％至大约9,000％或大约9,000％至大约10,000％)。

[0438] 在本文所述的任何抗原结合蛋白构建体(ABPC)或抗体的一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域(以及任选地所述第二抗原结合结构域,如果存在的话)在约4.0至约6.5(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的解离速率比在约7.0至约8.0(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的解离速率快(例如,快至少0.2倍、快至少0.3倍、、快至少0.4倍、快至少0.5倍、快至少0.6倍、快至少0.7倍、快至少0.8倍、快至少0.9倍、快至少1.0倍、快至少1.5倍、快至少2.0倍、快至少2.5倍、快至少3.0倍、快至少3.5倍、快至少4.0倍、快至少4.5倍、快至少5.0倍、快至少5.5倍、快至少6.0倍、快至少6.5倍、快至少7.0倍、快至少7.5倍、快至少8.0倍、快至少8.5倍、快至少9.0倍、快至少9.5倍、快至少10.0倍、快至少10.5倍、快至少11.0倍、快至少11.5倍、快至少12.0倍、快至少12.5倍、快至少13.0倍、快至少13.5倍、快至少14.0倍、快至少14.5倍、快至少15.0倍、快至少15.5倍、快至少16.0倍、快至少16.5倍、快至少17.0倍、快至少17.5倍、快至少18.0倍、快至少18.5倍、快至少19.0倍、快至少19.5倍、快至少20倍、快至少25倍、快至少30倍、快至少35倍、快至少40倍、快至少45倍、快至少50倍、快至少55倍、快至少60倍、快至少65倍、快至少70倍、快至少75倍、快至少80倍、快至少85倍、快至少90倍、快至少95倍、或快至少100倍、或快约0.2倍至快约100倍、快约0.2倍至快约90倍、快约0.2倍至快约80倍、快约0.2倍至快约70倍、快约0.2倍至快约60倍、快约0.2倍至快约50倍、快约0.2倍至快约40倍、快约0.2倍至快约30倍、快约0.2倍至快约20倍、快约0.2倍至快约15倍、快约0.2倍至快约10倍、快约0.2倍至快约5倍、快约0.2倍至快约2倍、快约0.2倍至快约1倍、快约0.2倍至快约0.5倍、快约0.5倍至快约100倍、快约0.5倍至快约90倍、快约0.5倍至快约80倍、快约0.5倍至快约70倍、快约0.5倍至快约60倍、快约0.5倍至快约50倍、快约0.5倍至快约40倍、快约0.5倍至快约30倍、快约0.5倍至快约20倍、快约0.5倍至快约15倍、快约0.5倍至快约10倍、快约0.5倍至快约5倍、快约0.5倍至快约2倍、快约0.5倍至快约1倍、快约1倍至快约100倍、快约1倍至快约90倍、快约1倍至快约80倍、快约1倍至快约70倍、快约1倍至快约60倍、快约1倍至快约50倍、快约1倍至快约40倍、快约1倍至快约30倍、快约1倍至快约20倍、快约1倍至快约15倍、快约1倍至快约10倍、快约1倍至快约5倍、快约1倍至快约2倍、快约2倍至快约100倍、快约2倍至快约90倍、快约2倍至快约80倍、快约2倍至快约70倍、快约2倍至快约60倍、快约2倍至快约50倍、快约2倍至快约40倍、快约2倍

至快约30倍、快约2倍至快约20倍、快约2倍至快约15倍、快约2倍至快约10倍、快约2倍至快约5倍、快约5倍至快约100倍、快约5倍至快约90倍、快约5倍至快约80倍、快约5倍至快约70倍、快约5倍至快约60倍、快约5倍至快约50倍、快约5倍至快约40倍、快约5倍至快约30倍、快约5倍至快约20倍、快约5倍至快约15倍、快约5倍至快约10倍、快约10倍至快约100倍、快约10倍至快约90倍、快约10倍至快约80倍、快约10倍至快约70倍、快约10倍至快约60倍、快约10倍至快约50倍、快约10倍至快约40倍、快约10倍至快约30倍、快约10倍至快约20倍、快约10倍至快约15倍、快约15倍至快约100倍、快约15倍至快约90倍、快约15倍至快约80倍、快约15倍至快约70倍、快约15倍至快约60倍、快约15倍至快约50倍、快约15倍至快约40倍、快约15倍至快约30倍、快约15倍至快约20倍、快约20倍至快约100倍、快约20倍至快约90倍、快约20倍至快约80倍、快约20倍至快约70倍、快约20倍至快约60倍、快约20倍至快约50倍、快约20倍至快约40倍、快约20倍至快约30倍、快约30倍至快约100倍、快约30倍至快约90倍、快约30倍至快约80倍、快约30倍至快约70倍、快约30倍至快约60倍、快约30倍至快约50倍、快约30倍至快约40倍、快约40倍至快约100倍、快约40倍至快约90倍、快约40倍至快约80倍、快约40倍至快约70倍、快约40倍至快约60倍、快约40倍至快约50倍、快约50倍至快约100倍、快约50倍至快约90倍、快约50倍至快约80倍、快约50倍至快约70倍、快约50倍至快约60倍、快约60倍至快约100倍、快约60倍至快约90倍、快约60倍至快约80倍、快约60倍至快约70倍、快约70倍至快约100倍、快约70倍至快约90倍、快约70倍至快约80倍、快约80倍至快约100倍、快约80倍至快约90倍或快约90倍至快约100倍)。

[0439] 在本文所述的任何抗原结合蛋白构建体(ABPC)或抗体的一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域(以及任选地所述第二抗原结合结构域,如果存在的话)在约4.0至约6.5(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的解离常数(K_D)比在约7.0至约8.0(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的K_D大(例如,可检测地大)(例如,大至少0.2倍、大至少0.3倍、大至少0.4倍、大至少0.5倍、大至少0.6倍、大至少0.7倍、大至少0.8倍、大至少0.9倍、大至少1.0倍、大至少1.5倍、大至少2.0倍、大至少2.5倍、大至少3.0倍、大至少3.5倍、大至少4.0倍、大至少4.5倍、大至少5.0倍、大至少5.5倍、大至少6.0倍、大至少6.5倍、大至少7.0倍、大至少7.5倍、大至少8.0倍、大至少8.5倍、大至少9.0倍、大至少9.5倍、大至少10.0倍、大至少10.5倍、大至少11.0倍、大至少11.5倍、大至少12.0倍、大至少12.5倍、大至少13.0倍、大至少13.5倍、大至少14.0倍、大至少14.5倍、大至少15.0倍、大至少15.5倍、大至少16.0倍、大至少16.5倍、大至少17.0倍、大至少17.5倍、大至少18.0倍、大至少18.5倍、大至少19.0倍、大至少19.5倍、大至少20倍、大至少25倍、大至少30倍、大至少35倍、大至少40倍、大至少45倍、大至少50倍、大至少55倍、大至少60倍、大至少65倍、大至少70倍、大至少75倍、大至少80倍、大至少85倍、大至少90倍、大至少95倍、或大至少100倍、或大约0.2倍至大约100倍、大约0.2倍至大约90倍、大约0.2倍至大约80倍、大约0.2倍至大约70倍、大约0.2倍至大约60倍、大约0.2倍至大约50倍、大约0.2倍至大约40倍、大约0.2倍至大约30倍、大约0.2倍至大约25倍、大约0.2倍至大约20倍、大约0.2倍至大约15倍、大约0.2倍至大约10倍、大约0.2倍至大约8倍、大约0.2倍至大约5倍、大约0.2倍至大约2倍、大约0.2倍至大约1倍、大约0.2倍至大约0.5倍、大约0.5倍至大约100倍、大约0.5倍至大约90倍、大约0.5倍至大约80倍、大约0.5倍至大约70倍、大约0.5倍至大约60倍、大约0.5倍至大约50倍、大约0.5倍至大约40倍、大约0.5倍至大约30倍、大约0.5倍至大约25倍、大约0.5倍至大约20倍、大约0.5

倍至大约15倍、大约0.5倍至大约10倍、大约0.5倍至大约8倍、大约0.5倍至大约5倍、大约0.5倍至大约2倍、大约0.5倍至大约1倍、大约1倍至大约100倍、大约1倍至大约90倍、大约1倍至大约80倍、大约1倍至大约70倍、大约1倍至大约60倍、大约1倍至大约50倍、大约1倍至大约40倍、大约1倍至大约30倍、大约1倍至大约25倍、大约1倍至大约20倍、大约1倍至大约15倍、大约1倍至大约10倍、大约1倍至大约8倍、大约1倍至大约5倍、大约1倍至大约2倍、大约2倍至大约100倍、大约2倍至大约90倍、大约2倍至大约80倍、大约2倍至大约70倍、大约2倍至大约60倍、大约2倍至大约50倍、大约2倍至大约40倍、大约2倍至大约30倍、大约2倍至大约25倍、大约2倍至大约20倍、大约2倍至大约15倍、大约2倍至大约10倍、大约2倍至大约8倍、大约2倍至大约5倍、大约5倍至大约100倍、大约5倍至大约90倍、大约5倍至大约80倍、大约5倍至大约70倍、大约5倍至大约60倍、大约5倍至大约50倍、大约5倍至大约40倍、大约5倍至大约30倍、大约5倍至大约25倍、大约5倍至大约20倍、大约5倍至大约15倍、大约5倍至大约10倍、大约5倍至大约8倍、大约8倍至大约100倍、大约8倍至大约90倍、大约8倍至大约80倍、大约8倍至大约70倍、大约8倍至大约60倍、大约8倍至大约50倍、大约8倍至大约40倍、大约8倍至大约30倍、大约8倍至大约25倍、大约8倍至大约20倍、大约8倍至大约15倍、大约8倍至大约10倍、大约10倍至大约100倍、大约10倍至大约90倍、大约10倍至大约80倍、大约10倍至大约70倍、大约10倍至大约60倍、大约10倍至大约50倍、大约10倍至大约40倍、大约10倍至大约30倍、大约10倍至大约25倍、大约10倍至大约20倍、大约10倍至大约15倍、大约15倍至大约100倍、大约15倍至大约90倍、大约15倍至大约80倍、大约15倍至大约70倍、大约15倍至大约60倍、大约15倍至大约50倍、大约15倍至大约40倍、大约15倍至大约30倍、大约15倍至大约25倍、大约15倍至大约20倍、大约20倍至大约100倍、大约20倍至大约90倍、大约20倍至大约80倍、大约20倍至大约70倍、大约20倍至大约60倍、大约20倍至大约50倍、大约20倍至大约40倍、大约20倍至大约30倍、大约20倍至大约25倍、大约25倍至大约100倍、大约25倍至大约90倍、大约25倍至大约80倍、大约25倍至大约70倍、大约25倍至大约60倍、大约25倍至大约50倍、大约25倍至大约40倍、大约25倍至大约30倍、大约30倍至大约100倍、大约30倍至大约90倍、大约30倍至大约80倍、大约30倍至大约70倍、大约30倍至大约60倍、大约30倍至大约50倍、大约30倍至大约40倍、大约40倍至大约100倍、大约40倍至大约90倍、大约40倍至大约80倍、大约40倍至大约70倍、大约40倍至大约60倍、大约40倍至大约50倍、大约50倍至大约100倍、大约50倍至大约90倍、大约50倍至大约80倍、大约50倍至大约70倍、大约50倍至大约60倍、大约60倍至大约100倍、大约60倍至大约90倍、大约60倍至大约80倍、大约60倍至大约70倍、大约70倍至大约100倍、大约70倍至大约90倍、大约70倍至大约80倍、大约80倍至大约100倍、大约80倍至大约90倍、或大约90倍至大约100倍)。

[0440] 在包括第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域的ABPC的一些实施方案中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域在氨基酸序列上彼此有同一性或具有至少80%的同一性(例如,至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的同一性)。在一些实施例中,包括第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域的ABPC,所述第一抗原结合结构域和所述第二抗原结合结构域具有彼此小于80%相同(例如,小于75%相同、小于70%相同、小于65%相同、小于60%相同、小于55%相同、小于50%相同、小于45%相同、小于40%相同、小于35%相同、小于30%相同、小于25%相同、小于20%相同、小于15%相同、小

于10％相同或小于5％相同)的序列。在包括第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域的ABPC的一些实施方案中,第一抗原结合结构域和第二抗原结合结构域结合两个不同的表位(例如,LRRC15上两个不同的表位或第一抗原结合结构域与LRRC15特异性结合,而第二抗原结合结构域结合与除LRRC15以外的抗原结合)。

[0441] 在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域(以及任选地所述第二抗原结合结构域,如果存在的话)在约7.0至约8.0(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的K_D介于约1pM至约5μM(例如,约1pM至约2μM、约1pM至约1μM、约1pM至约500nM、约1pM至约250nM、约1pM至约240nM、约1pM至约230nM、约1pM至约220nM、约1pM至约210nM、约1pM至约200nM、约1pM至约190nM、约1pM至约180nM、约1pM至约170nM、约1pM至约160nM、约1pM至约150nM、约1pM至约140nM、约1pM至约130nM、约1pM至约120nM、约1pM至约110nM、约1pM至约100nM、约1pM至约95nM、约1pM至约90nM、约1pM至约85nM、约1pM至约80nM、约1pM至约75nM、约1pM至约70nM、约1pM至约65nM、约1pM至约60nM、约1pM至约55nM、约1pM至约50nM、约1pM至约45nM、约1pM至约40nM、约1pM至约35nM、约1pM至约30nM、约1pM至约25nM、约1pM至约20nM、约1pM至约15nM、约1pM至约10nM、约1pM至约5nM、约1pM至约2nM、约1pM至约1nM、约1pM至约950pM、约1pM至约900pM、约1pM至约850pM、约1pM至约800pM、约1pM至约750pM、约1pM至约700pM、约1pM至约650pM、约1pM至约600pM、约1pM至约550pM、约1pM至约500pM、约1pM至约450pM、约1pM至约400pM、约1pM至约350pM、约1pM至约300pM、约1pM至约250pM、约1pM至约200pM、约1pM至约150pM、约1pM至约100pM、约1pM至约90pM、约1pM至约80pM、约1pM至约70pM、约1pM至约60pM、约1pM至约50pM、约1pM至约40pM、约1pM至约30pM、约1pM至约20pM、约1pM至约10pM、约1pM至约5pM、约1pM至约4pM、约1pM至约3pM、约1pM至约2pM、约2pM至约5μM、约2pM至约2μM、约2pM至约1μM、约2pM至约500nM、约2pM至约250nM、约2pM至约240nM、约2pM至约230nM、约2pM至约220nM、约2pM至约210nM、约2pM至约200nM、约2pM至约190nM、约2pM至约180nM、约2pM至约170nM、约2pM至约160nM、约2pM至约150nM、约2pM至约140nM、约2pM至约130nM、约2pM至约120nM、约2pM至约110nM、约2pM至约100nM、约2pM至约95nM、约2pM至约90nM、约2pM至约85nM、约2pM至约80nM、约2pM至约75nM、约2pM至约70nM、约2pM至约65nM、约2pM至约60nM、约2pM至约55nM、约2pM至约50nM、约2pM至约45nM、约2pM至约40nM、约2pM至约35nM、约2pM至约30nM、约2pM至约25nM、约2pM至约20nM、约2pM至约15nM、约2pM至约10nM、约2pM至约5nM、约2pM至约2nM、约2pM至约1nM、约2pM至约950pM、约2pM至约900pM、约2pM至约850pM、约2pM至约800pM、约2pM至约750pM、约2pM至约700pM、约2pM至约650pM、约2pM至约600pM、约2pM至约550pM、约2pM至约500pM、约2pM至约450pM、约2pM至约400pM、约2pM至约350pM、约2pM至约300pM、约2pM至约250pM、约2pM至约200pM、约2pM至约150pM、约2pM至约100pM、约2pM至约90pM、约2pM至约80pM、约2pM至约70pM、约2pM至约60pM、约2pM至约50pM、约2pM至约40pM、约2pM至约30pM、约2pM至约20pM、约2pM至约10pM、约2pM至约5pM、约2pM至约4pM、约2pM至约3pM、约5pM至约5μM、约5pM至约2μM、约5pM至约1μM、约5pM至约500nM、约5pM至约250nM、约5pM至约240nM、约5pM至约230nM、约5pM至约220nM、约5pM至约210nM、约5pM至约200nM、约5pM至约190nM、约5pM至约180nM、约5pM至约170nM、约5pM至约160nM、约5pM至约150nM、约5pM至约140nM、约5pM至约130nM、约5pM至约120nM、约5pM至约110nM、约5pM至约100nM、约5pM至约95nM、约5pM至约90nM、约5pM至约85nM、约5pM至约80nM、约5pM至约75nM、约5pM至约70nM、约5pM至约65nM、约5pM至约60nM、约5pM至约55nM、

约5pM至约50nM、约5pM至约45nM、约5pM至约40nM、约5pM至约35nM、约5pM至约30nM、约5pM至约25nM、约5pM至约20nM、约5pM至约15nM、约5pM至约10nM、约5pM至约5nM、约5pM至约2nM、约5pM至约1nM、约5pM至约950pM、约5pM至约900pM、约5pM至约850pM、约5pM至约800pM、约5pM至约750pM、约5pM至约700pM、约5pM至约650pM、约5pM至约600pM、约5pM至约550pM、约5pM至约500pM、约5pM至约450pM、约5pM至约400pM、约5pM至约350pM、约5pM至约300pM、约5pM至约250pM、约5pM至约200pM、约5pM至约150pM、约5pM至约100pM、约5pM至约90pM、约5pM至约80pM、约5pM至约70pM、约5pM至约60pM、约5pM至约50pM、约5pM至约40pM、约5pM至约30pM、约5pM至约20pM、约5pM至约10pM、约10pM至约5μM、约10pM至约2μM、约10pM至约1μM、约10pM至约500nM、约10pM至约250nM、约10pM至约240nM、约10pM至约230nM、约10pM至约220nM、约10pM至约210nM、约10pM至约200nM、约10pM至约190nM、约10pM至约180nM、约10pM至约170nM、约10pM至约160nM、约10pM至约150nM、约10pM至约140nM、约10pM至约130nM、约10pM至约120nM、约10pM至约110nM、约10pM至约100nM、约10pM至约95nM、约10pM至约90nM、约10pM至约85nM、约10pM至约80nM、约10pM至约75nM、约10pM至约70nM、约10pM至约65nM、约10pM至约60nM、约10pM至约55nM、约10pM至约50nM、约10pM至约45nM、约10pM至约40nM、约10pM至约35nM、约10pM至约30nM、约10pM至约25nM、约10pM至约20nM、约10pM至约15nM、约10pM至约10nM、约10pM至约5nM、约10pM至约2nM、约10pM至约1nM、约10pM至约950pM、约10pM至约900pM、约10pM至约850pM、约10pM至约800pM、约10pM至约750pM、约10pM至约700pM、约10pM至约650pM、约10pM至约600pM、约10pM至约550pM、约10pM至约500pM、约10pM至约450pM、约10pM至约400pM、约10pM至约350pM、约10pM至约300pM、约10pM至约250pM、约10pM至约200pM、约10pM至约150pM、约10pM至约100pM、约10pM至约90pM、约10pM至约80pM、约10pM至约70pM、约10pM至约60pM、约10pM至约50pM、约10pM至约40pM、约10pM至约30pM、约10pM至约20pM、约15pM至约5μM、约15pM至约2μM、约15pM至约1μM、约15pM至约500nM、约15pM至约250nM、约15pM至约240nM、约15pM至约230nM、约15pM至约220nM、约15pM至约210nM、约15pM至约200nM、约15pM至约190nM、约15pM至约180nM、约15pM至约170nM、约15pM至约160nM、约15pM至约150nM、约15pM至约140nM、约15pM至约130nM、约15pM至约120nM、约15pM至约110nM、约15pM至约100nM、约15pM至约95nM、约15pM至约90nM、约15pM至约85nM、约15pM至约80nM、约15pM至约75nM、约15pM至约70nM、约15pM至约65nM、约15pM至约60nM、约15pM至约55nM、约15pM至约50nM、约15pM至约45nM、约15pM至约40nM、约15pM至约35nM、约15pM至约30nM、约15pM至约25nM、约15pM至约20nM、约15pM至约15nM、约15pM至约10nM、约15pM至约5nM、约15pM至约2nM、约15pM至约1nM、约15pM至约950pM、约15pM至约900pM、约15pM至约850pM、约15pM至约800pM、约15pM至约750pM、约15pM至约700pM、约15pM至约650pM、约15pM至约600pM、约15pM至约550pM、约15pM至约500pM、约15pM至约450pM、约15pM至约400pM、约15pM至约350pM、约15pM至约300pM、约15pM至约250pM、约15pM至约200pM、约15pM至约150pM、约15pM至约100pM、约15pM至约90pM、约15pM至约80pM、约15pM至约70pM、约15pM至约60pM、约15pM至约50pM、约15pM至约40pM、约15pM至约30pM、约15pM至约20pM、约20pM至约5μM、约20pM至约2μM、约20pM至约1μM、约20pM至约500nM、约20pM至约250nM、约20pM至约240nM、约20pM至约230nM、约20pM至约220nM、约20pM至约210nM、约20pM至约200nM、约20pM至约190nM、约20pM至约180nM、约20pM至约170nM、约20pM至约160nM、约20pM至约150nM、约20pM至约140nM、约20pM至约130nM、约20pM至约120nM、约20pM至约110nM、约20pM至约

100nM、约20pM至约95nM、约20pM至约90nM、约20pM至约85nM、约20pM至约80nM、约20pM至约75nM、约20pM至约70nM、约20pM至约65nM、约20pM至约60nM、约20pM至约55nM、约20pM至约50nM、约20pM至约45nM、约20pM至约40nM、约20pM至约35nM、约20pM至约30nM、约20pM至约25nM、约20pM至约20nM、约20pM至约15nM、约20pM至约10nM、约20pM至约5nM、约20pM至约2nM、约20pM至约1nM、约20pM至约950pM、约20pM至约900pM、约20pM至约850pM、约20pM至约800pM、约20pM至约750pM、约20pM至约700pM、约20pM至约650pM、约20pM至约600pM、约20pM至约550pM、约20pM至约500pM、约20pM至约450pM、约20pM至约400pM、约20pM至约350pM、约20pM至约300pM、约20pM至约250pM、约20pM至约20pM、约200pM至约150pM、约20pM至约100pM、约20pM至约90pM、约20pM至约80pM、约20pM至约70pM、约20pM至约60pM、约20pM至约50pM、约20pM至约40pM、约20pM至约30pM、约30pM至约5μM、约30pM至约2μM、约30pM至约1μM、约30pM至约500nM、约30pM至约250nM、约30pM至约240nM、约30pM至约230nM、约30pM至约220nM、约30pM至约210nM、约30pM至约200nM、约30pM至约190nM、约30pM至约180nM、约30pM至约170nM、约30pM至约160nM、约30pM至约150nM、约30pM至约140nM、约30pM至约130nM、约30pM至约120nM、约30pM至约110nM、约30pM至约100nM、约30pM至约95nM、约30pM至约90nM、约30pM至约85nM、约30pM至约80nM、约30pM至约75nM、约30pM至约70nM、约30pM至约65nM、约30pM至约60nM、约30pM至约55nM、约30pM至约50nM、约30pM至约45nM、约30pM至约40nM、约30pM至约35nM、约30pM至约30nM、约30pM至约25nM、约30pM至约20nM、约30pM至约15nM、约30pM至约10nM、约30pM至约5nM、约30pM至约2nM、约30pM至约1nM、约30pM至约950pM、约30pM至约900pM、约30pM至约850pM、约30pM至约800pM、约30pM至约750pM、约30pM至约700pM、约30pM至约650pM、约30pM至约600pM、约30pM至约550pM、约30pM至约500pM、约30pM至约450pM、约30pM至约400pM、约30pM至约350pM、约30pM至约300pM、约30pM至约250pM、约30pM至约200pM、约30pM至约150pM、约30pM至约100pM、约30pM至约90pM、约30pM至约80pM、约30pM至约70pM、约30pM至约60pM、约30pM至约50pM、约40pM至约5μM、约40pM至约2μM、约40pM至约1μM、约40pM至约500nM、约40pM至约250nM、约40pM至约240nM、约40pM至约230nM、约40pM至约220nM、约40pM至约210nM、约40pM至约200nM、约40pM至约190nM、约40pM至约180nM、约40pM至约170nM、约40pM至约160nM、约40pM至约150nM、约40pM至约140nM、约40pM至约130nM、约40pM至约120nM、约40pM至约110nM、约40pM至约100nM、约40pM至约95nM、约40pM至约90nM、约40pM至约85nM、约40pM至约80nM、约40pM至约75nM、约40pM至约70nM、约40pM至约65nM、约40pM至约60nM、约40pM至约55nM、约40pM至约50nM、约40pM至约45nM、约40pM至约40nM、约40pM至约35nM、约40pM至约30nM、约40pM至约25nM、约40pM至约30nM、约40pM至约15nM、约40pM至约10nM、约40pM至约5nM、约40pM至约2nM、约40pM至约1nM、约40pM至约950pM、约40pM至约900pM、约40pM至约850pM、约40pM至约800pM、约40pM至约750pM、约40pM至约700pM、约40pM至约650pM、约40pM至约600pM、约40pM至约550pM、约40pM至约500pM、约40pM至约450pM、约40pM至约400pM、约40pM至约350pM、约40pM至约300pM、约40pM至约250pM、约40pM至约200pM、约40pM至约150pM、约40pM至约100pM、约40pM至约90pM、约40pM至约80pM、约40pM至约70pM、约40pM至约60pM、约40pM至约50pM、约50pM至约5μM、约50pM至约2μM、约50pM至约1μM、约50pM至约500nM、约50pM至约250nM、约50pM至约240nM、约50pM至约230nM、约50pM至约220nM、约50pM至约210nM、约50pM至约200nM、约50pM至约190nM、约50pM至约180nM、约50pM至约170nM、约50pM至约160nM、约50pM

至约150nM、约50pM至约140nM、约50pM至约130nM、约50pM至约120nM、约50pM至约110nM、约50pM至约100nM、约50pM至约95nM、约50pM至约90nM、约50pM至约85nM、约50pM至约80nM、约50pM至约75nM、约50pM至约70nM、约50pM至约65nM、约50pM至约60nM、约50pM至约55nM、约50pM至约50nM、约50pM至约45nM、约50pM至约40nM、约50pM至约35nM、约50pM至约30nM、约50pM至约25nM、约50pM至约30nM、约50pM至约15nM、约50pM至约10nM、约50pM至约5nM、约50pM至约2nM、约50pM至约1nM、约50pM至约950pM、约50pM至约900pM、约50pM至约850pM、约50pM至约800pM、约50pM至约750pM、约50pM至约700pM、约50pM至约650pM、约50pM至约600pM、约50pM至约550pM、约50pM至约500pM、约50pM至约450pM、约50pM至约400pM、约50pM至约350pM、约50pM至约300pM、约50pM至约250pM、约50pM至约200pM、约50pM至约150pM、约50pM至约100pM、约50pM至约90pM、约50pM至约80pM、约50pM至约70pM、约50pM至约60pM、约60pM至约5μM、约60pM至约2μM、约60pM至约1μM、约60pM至约500nM、约60pM至约250nM、约60pM至约240nM、约60pM至约230nM、约60pM至约220nM、约60pM至约210nM、约60pM至约200nM、约60pM至约190nM、约60pM至约180nM、约60pM至约170nM、约60pM至约160nM、约60pM至约150nM、约60pM至约140nM、约60pM至约130nM、约60pM至约120nM、约60pM至约110nM、约60pM至约100nM、约60pM至约95nM、约60pM至约90nM、约60pM至约85nM、约60pM至约80nM、约60pM至约75nM、约60pM至约70nM、约60pM至约65nM、约60pM至约60nM、约60pM至约55nM、约60pM至约50nM、约60pM至约45nM、约60pM至约40nM、约60pM至约35nM、约60pM至约30nM、约60pM至约25nM、约60pM至约20nM、约60pM至约15nM、约60pM至约10nM、约60pM至约5nM、约60pM至约2nM、约60pM至约1nM、约60pM至约950pM、约60pM至约900pM、约60pM至约850pM、约60pM至约800pM、约60pM至约750pM、约60pM至约700pM、约60pM至约650pM、约60pM至约600pM、约60pM至约550pM、约60pM至约500pM、约60pM至约450pM、约60pM至约400pM、约60pM至约350pM、约60pM至约300pM、约60pM至约250pM、约60pM至约200pM、约60pM至约150pM、约60pM至约100pM、约60pM至约90pM、约60pM至约80pM、约60pM至约70pM、约70pM至约5μM、约70pM至约2μM、约70pM至约1μM、约70pM至约500nM、约70pM至约250nM、约70pM至约240nM、约70pM至约230nM、约70pM至约220nM、约70pM至约210nM、约70pM至约200nM、约70pM至约190nM、约70pM至约180nM、约70pM至约170nM、约70pM至约160nM、约70pM至约150nM、约70pM至约140nM、约70pM至约130nM、约70pM至约120nM、约70pM至约110nM、约70pM至约100nM、约70pM至约95nM、约70pM至约90nM、约70pM至约85nM、约70pM至约80nM、约70pM至约75nM、约70pM至约70nM、约70pM至约65nM、约70pM至约60nM、约70pM至约55nM、约70pM至约50nM、约70pM至约45nM、约70pM至约40nM、约70pM至约35nM、约70pM至约30nM、约70pM至约25nM、约70pM至约20nM、约70pM至约15nM、约70pM至约10nM、约70pM至约5nM、约70pM至约2nM、约70pM至约1nM、约70pM至约950pM、约70pM至约900pM、约70pM至约850pM、约70pM至约800pM、约70pM至约750pM、约70pM至约700pM、约70pM至约650pM、约70pM至约600pM、约70pM至约550pM、约70pM至约500pM、约70pM至约450pM、约70pM至约400pM、约70pM至约350pM、约70pM至约300pM、约70pM至约250pM、约70pM至约200pM、约70pM至约150pM、约70pM至约100pM、约70pM至约90pM、约70pM至约80pM、约80pM至约5μM、约80pM至约2μM、约80pM至约1μM、约80pM至约500nM、约80pM至约250nM、约80pM至约240nM、约80pM至约230nM、约80pM至约220nM、约80pM至约210nM、约80pM至约200nM、约80pM至约190nM、约80pM至约180nM、约80pM至约170nM、约80pM至约160nM、约80pM至约150nM、约80pM至约140nM、约80pM至约130nM、约80pM

至约120nM、约80pM至约110nM、约80pM至约100nM、约80pM至约95nM、约80pM至约90nM、约80pM至约85nM、约80pM至约80nM、约80pM至约75nM、约80pM至约70nM、约80pM至约65nM、约80pM至约60nM、约80pM至约55nM、约80pM至约50nM、约80pM至约45nM、约80pM至约40nM、约80pM至约35nM、约80pM至约30nM、约80pM至约25nM、约80pM至约20nM、约80pM至约15nM、约80pM至约10nM、约80pM至约5nM、约80pM至约2nM、约80pM至约1nM、约80pM至约950pM、约80pM至约900pM、约80pM至约850pM、约80pM至约800pM、约80pM至约750pM、约80pM至约700pM、约80pM至约650pM、约80pM至约600pM、约80pM至约550pM、约80pM至约500pM、约80pM至约450pM、约80pM至约400pM、约80pM至约350pM、约80pM至约300pM、约80pM至约250pM、约80pM至约200pM、约80pM至约150pM、约80pM至约100pM、约80pM至约90pM、约90pM至约5μM、约90pM至约2μM、约90pM至约1μM、约90pM至约500nM、约90pM至约250nM、约90pM至约240nM、约90pM至约230nM、约90pM至约220nM、约90pM至约210nM、约90pM至约200nM、约90pM至约190nM、约90pM至约180nM、约90pM至约170nM、约90pM至约160nM、约90pM至约150nM、约90pM至约140nM、约90pM至约130nM、约90pM至约120nM、约90pM至约110nM、约90pM至约100nM、约90pM至约95nM、约90pM至约90nM、约90pM至约85nM、约90pM至约80nM、约90pM至约75nM、约90pM至约70nM、约90pM至约65nM、约90pM至约60nM、约90pM至约55nM、约90pM至约50nM、约90pM至约45nM、约90pM至约40nM、约90pM至约35nM、约90pM至约30nM、约90pM至约25nM、约90pM至约30nM、约90pM至约15nM、约90pM至约10nM、约90pM至约5nM、约90pM至约2nM、约90pM至约1nM、约90pM至约950pM、约90pM至约900pM、约90pM至约850pM、约90pM至约800pM、约90pM至约750pM、约90pM至约700pM、约90pM至约650pM、约90pM至约600pM、约90pM至约550pM、约90pM至约500pM、约90pM至约450pM、约90pM至约400pM、约90pM至约350pM、约90pM至约300pM、约90pM至约250pM、约90pM至约200pM、约90pM至约150pM、约90pM至约100pM、约100pM至约30nM、约100pM至约25nM、约100pM至约5μM、约100pM至约2μM、约100pM至约1μM、约100pM至约500nM、约100pM至约250nM、约100pM至约240nM、约100pM至约230nM、约100pM至约220nM、约100pM至约210nM、约100pM至约200nM、约100pM至约190nM、约100pM至约180nM、约100pM至约170nM、约100pM至约160nM、约100pM至约150nM、约100pM至约140nM、约100pM至约130nM、约100pM至约120nM、约100pM至约110nM、约100pM至约100nM、约100pM至约95nM、约100pM至约90nM、约100pM至约85nM、约100pM至约80nM、约100pM至约75nM、约100pM至约70nM、约100pM至约65nM、约100pM至约60nM、约100pM至约55nM、约100pM至约50nM、约100pM至约45nM、约100pM至约40nM、约100pM至约35nM、约100pM至约30nM、约100pM至约15nM、约100pM至约10nM、约100pM至约5nM、约100pM至约2nM、约100pM至约1nM、约100pM至约950pM、约100pM至约900pM、约100pM至约850pM、约100pM至约800pM、约100pM至约750pM、约100pM至约700pM、约100pM至约650pM、约100pM至约600pM、约100pM至约550pM、约100pM至约500pM、约100pM至约450pM、约100pM至约400pM、约100pM至约350pM、约100pM至约300pM、约100pM至约250pM、约100pM至约200pM、约100pM至约150pM、约150pM至约5μM、约150pM至约2μM、约150pM至约1μM、约150pM至约500nM、约150pM至约250nM、约150pM至约240nM、约150pM至约230nM、约150pM至约220nM、约150pM至约210nM、约150pM至约200nM、约150pM至约190nM、约150pM至约180nM、约150pM至约170nM、约150pM至约160nM、约150pM至约150nM、约150pM至约140nM、约150pM至约130nM、约150pM至约120nM、约150pM至约110nM、约150pM至约100nM、约150pM至约95nM、约150pM至约90nM、约150pM至约85nM、约150pM至约80nM、约150pM至约75nM、约150pM

至约70nM、约150pM至约65nM、约150pM至约60nM、约150pM至约55nM、约150pM至约50nM、约150pM至约45nM、约150pM至约40nM、约150pM至约35nM、约150pM至约30nM、约150pM至约25nM、约150pM至约30nM、约150pM至约15nM、约150pM至约10nM、约150pM至约5nM、约150pM至约2nM、约150pM至约1nM、约150pM至约950pM、约150pM至约900pM、约150pM至约850pM、约150pM至约800pM、约150pM至约750pM、约150pM至约700pM、约150pM至约650pM、约150pM至约600pM、约150pM至约550pM、约150pM至约500pM、约150pM至约450pM、约150pM至约400pM、约150pM至约350pM、约150pM至约300pM、约150pM至约250pM、约150pM至约200pM、约200pM至约5μM、约200pM至约2μM、约200pM至约1μM、约200pM至约500nM、约200pM至约250nM、约200pM至约240nM、约200pM至约230nM、约200pM至约220nM、约200pM至约210nM、约200pM至约200nM、约200pM至约190nM、约200pM至约180nM、约200pM至约170nM、约200pM至约160nM、约200pM至约150nM、约200pM至约140nM、约200pM至约130nM、约200pM至约120nM、约200pM至约110nM、约200pM至约100nM、约200pM至约95nM、约200pM至约90nM、约200pM至约85nM、约200pM至约80nM、约200pM至约75nM、约200pM至约70nM、约200pM至约65nM、约200pM至约60nM、约200pM至约55nM、约200pM至约50nM、约200pM至约45nM、约200pM至约40nM、约200pM至约35nM、约200pM至约30nM、约200pM至约25nM、约200pM至约30nM、约200pM至约15nM、约200pM至约10nM、约200pM至约5nM、约200pM至约2nM、约200pM至约1nM、约200pM至约950pM、约200pM至约900pM、约200pM至约850pM、约200pM至约800pM、约200pM至约750pM、约200pM至约700pM、约200pM至约650pM、约200pM至约600pM、约200pM至约550pM、约200pM至约500pM、约200pM至约450pM、约200pM至约400pM、约200pM至约350pM、约200pM至约300pM、约200pM至约250pM、约300pM至约30nM、约300pM至约25nM、约300pM至约5μM、约300pM至约2μM、约300pM至约1μM、约300pM至约500nM、约300pM至约250nM、约300pM至约240nM、约300pM至约230nM、约300pM至约220nM、约300pM至约210nM、约300pM至约200nM、约300pM至约190nM、约300pM至约180nM、约300pM至约170nM、约300pM至约160nM、约300pM至约150nM、约300pM至约140nM、约300pM至约130nM、约300pM至约120nM、约300pM至约110nM、约300pM至约100nM、约300pM至约95nM、约300pM至约90nM、约300pM至约85nM、约300pM至约80nM、约300pM至约75nM、约300pM至约70nM、约300pM至约65nM、约300pM至约60nM、约300pM至约55nM、约300pM至约50nM、约300pM至约45nM、约300pM至约40nM、约300pM至约35nM、约300pM至约30nM、约300pM至约15nM、约300pM至约10nM、约300pM至约5nM、约300pM至约2nM、约300pM至约1nM、约300pM至约950pM、约300pM至约900pM、约300pM至约850pM、约300pM至约800pM、约300pM至约750pM、约300pM至约700pM、约300pM至约650pM、约300pM至约600pM、约300pM至约550pM、约300pM至约500pM、约300pM至约450pM、约300pM至约400pM、约300pM至约350pM、约400pM至约5μM、约400pM至约2μM、约400pM至约1μM、约400pM至约500nM、约400pM至约250nM、约400pM至约240nM、约400pM至约230nM、约400pM至约220nM、约400pM至约210nM、约400pM至约200nM、约400pM至约190nM、约400pM至约180nM、约400pM至约170nM、约400pM至约160nM、约400pM至约150nM、约400pM至约140nM、约400pM至约130nM、约400pM至约120nM、约400pM至约110nM、约400pM至约100nM、约400pM至约95nM、约400pM至约90nM、约400pM至约85nM、约400pM至约80nM、约400pM至约75nM、约400pM至约70nM、约400pM至约65nM、约400pM至约60nM、约400pM至约55nM、约400pM至约50nM、约400pM至约45nM、约400pM至约40nM、约400pM至约35nM、约400pM至约30nM、约400pM至约25nM、约400pM至约20nM、约400pM至约15nM、约400pM至约10nM、约400pM

至约5nM、约400pM至约2nM、约400pM至约1nM、约400pM至约950pM、约400pM至约900pM、约400pM至约850pM、约400pM至约800pM、约400pM至约750pM、约400pM至约700pM、约400pM至约650pM、约400pM至约600pM、约400pM至约550pM、约400pM至约500pM、约500pM至约5μM、约500pM至约2μM、约500pM至约1μM、约500pM至约500nM、约500pM至约250nM、约500pM至约240nM、约500pM至约230nM、约500pM至约220nM、约500pM至约210nM、约500pM至约200nM、约500pM至约190nM、约500pM至约180nM、约500pM至约170nM、约500pM至约160nM、约500pM至约150nM、约500pM至约140nM、约500pM至约130nM、约500pM至约120nM、约500pM至约110nM、约500pM至约100nM、约500pM至约95nM、约500pM至约90nM、约500pM至约85nM、约500pM至约80nM、约500pM至约75nM、约500pM至约70nM、约500pM至约65nM、约500pM至约60nM、约500pM至约55nM、约500pM至约50nM、约500pM至约45nM、约500pM至约40nM、约500pM至约35nM、约500pM至约30nM、约500pM至约25nM、约500pM至约20nM、约500pM至约15nM、约500pM至约10nM、约500pM至约5nM、约500pM至约2nM、约500pM至约1nM、约500pM至约950pM、约500pM至约900pM、约500pM至约850pM、约500pM至约800pM、约500pM至约750pM、约500pM至约700pM、约500pM至约650pM、约500pM至约600pM、约500pM至约550pM、约600pM至约5μM、约600pM至约2μM、约600pM至约1μM、约600pM至约500nM、约600pM至约250nM、约600pM至约240nM、约600pM至约230nM、约600pM至约220nM、约600pM至约210nM、约600pM至约200nM、约600pM至约190nM、约600pM至约180nM、约600pM至约170nM、约600pM至约160nM、约600pM至约150nM、约600pM至约140nM、约600pM至约130nM、约600pM至约120nM、约600pM至约110nM、约600pM至约100nM、约600pM至约95nM、约600pM至约90nM、约600pM至约85nM、约600pM至约80nM、约600pM至约75nM、约600pM至约70nM、约600pM至约65nM、约600pM至约60nM、约600pM至约55nM、约600pM至约50nM、约600pM至约45nM、约600pM至约40nM、约600pM至约35nM、约600pM至约30nM、约600pM至约25nM、约600pM至约20nM、约600pM至约15nM、约600pM至约10nM、约600pM至约5nM、约600pM至约2nM、约600pM至约1nM、约600pM至约950pM、约600pM至约900pM、约600pM至约850pM、约600pM至约800pM、约600pM至约750pM、约600pM至约700pM、约600pM至约650pM、约700pM至约5μM、约700pM至约2μM、约700pM至约1μM、约700pM至约500nM、约700pM至约250nM、约700pM至约240nM、约700pM至约230nM、约700pM至约220nM、约700pM至约210nM、约700pM至约200nM、约700pM至约190nM、约700pM至约180nM、约700pM至约170nM、约700pM至约160nM、约700pM至约150nM、约700pM至约140nM、约700pM至约130nM、约700pM至约120nM、约700pM至约110nM、约700pM至约100nM、约700pM至约95nM、约700pM至约90nM、约700pM至约85nM、约700pM至约80nM、约700pM至约75nM、约700pM至约70nM、约700pM至约65nM、约700pM至约60nM、约700pM至约55nM、约700pM至约50nM、约700pM至约45nM、约700pM至约40nM、约700pM至约35nM、约700pM至约30nM、约700pM至约25nM、约700pM至约20nM、约700pM至约15nM、约700pM至约10nM、约700pM至约5nM、约700pM至约2nM、约700pM至约1nM、约700pM至约950pM、约700pM至约900pM、约700pM至约850pM、约700pM至约800pM、约700pM至约750pM、约800pM至约5μM、约800pM至约2μM、约800pM至约1μM、约800pM至约500nM、约800pM至约250nM、约800pM至约240nM、约800pM至约230nM、约800pM至约220nM、约800pM至约210nM、约800pM至约200nM、约800pM至约190nM、约800pM至约180nM、约800pM至约170nM、约800pM至约160nM、约800pM至约150nM、约800pM至约140nM、约800pM至约130nM、约800pM至约120nM、约800pM至约110nM、约800pM至约100nM、约800pM至约95nM、约800pM至约90nM、约800pM至约85nM、约

800pM至约80nM、约800pM至约75nM、约800pM至约70nM、约800pM至约65nM、约800pM至约60nM、约800pM至约55nM、约800pM至约50nM、约800pM至约45nM、约800pM至约40nM、约800pM至约35nM、约800pM至约30nM、约800pM至约25nM、约800pM至约20nM、约800pM至约15nM、约800pM至约10nM、约800pM至约5nM、约800pM至约2nM、约800pM至约1nM、约800pM至约950pM、约800pM至约900pM、约800pM至约850pM、约900pM至约5μM、约900pM至约2μM、约900pM至约1μM、约900pM至约500nM、约900pM至约250nM、约900pM至约240nM、约900pM至约230nM、约900pM至约220nM、约900pM至约210nM、约900pM至约200nM、约900pM至约190nM、约900pM至约180nM、约900pM至约170nM、约900pM至约160nM、约900pM至约150nM、约900pM至约140nM、约900pM至约130nM、约900pM至约120nM、约900pM至约110nM、约900pM至约100nM、约900pM至约95nM、约900pM至约90nM、约900pM至约85nM、约900pM至约80nM、约900pM至约75nM、约900pM至约70nM、约900pM至约65nM、约900pM至约60nM、约900pM至约55nM、约900pM至约50nM、约900pM至约45nM、约900pM至约40nM、约900pM至约35nM、约900pM至约30nM、约900pM至约25nM、约900pM至约20nM、约900pM至约15nM、约900pM至约10nM、约900pM至约5nM、约900pM至约2nM、约900pM至约1nM、约900pM至约950pM、约1nM至约5μM、约1nM至约2μM、约1nM至约1μM、约1nM至约500nM、约1nM至约250nM、约1nM至约240nM、约1nM至约230nM、约1nM至约220nM、约1nM至约210nM、约1nM至约200nM、约1nM至约190nM、约1nM至约180nM、约1nM至约170nM、约1nM至约160nM、约1nM至约150nM、约1nM至约140nM、约1nM至约130nM、约1nM至约120nM、约1nM至约110nM、约1nM至约100nM、约1nM至约95nM、约1nM至约90nM、约1nM至约85nM、约1nM至约80nM、约1nM至约75nM、约1nM至约70nM、约1nM至约65nM、约1nM至约60nM、约1nM至约55nM、约1nM至约50nM、约1nM至约45nM、约1nM至约40nM、约1nM至约35nM、约1nM至约30nM、约1nM至约25nM、约1nM至约20nM、约1nM至约15nM、约1nM至约10nM、约1nM至约5nM、约2nM至约5μM、约2nM至约2μM、约2nM至约1μM、约2nM至约500nM、约2nM至约250nM、约2nM至约240nM、约2nM至约230nM、约2nM至约220nM、约2nM至约210nM、约2nM至约200nM、约2nM至约190nM、约2nM至约180nM、约2nM至约170nM、约2nM至约160nM、约2nM至约150nM、约2nM至约140nM、约2nM至约130nM、约2nM至约120nM、约2nM至约110nM、约2nM至约100nM、约2nM至约95nM、约2nM至约90nM、约2nM至约85nM、约2nM至约80nM、约2nM至约75nM、约2nM至约70nM、约2nM至约65nM、约2nM至约60nM、约2nM至约55nM、约2nM至约50nM、约2nM至约45nM、约2nM至约40nM、约2nM至约35nM、约2nM至约30nM、约2nM至约25nM、约2nM至约20nM、约2nM至约15nM、约2nM至约10nM、约2nM至约5nM、约4nM至约5μM、约4nM至约2μM、约4nM至约1μM、约4nM至约500nM、约4nM至约250nM、约4nM至约240nM、约4nM至约230nM、约4nM至约220nM、约4nM至约210nM、约4nM至约200nM、约4nM至约190nM、约4nM至约180nM、约4nM至约170nM、约4nM至约160nM、约4nM至约150nM、约4nM至约140nM、约4nM至约130nM、约4nM至约120nM、约4nM至约110nM、约4nM至约100nM、约4nM至约95nM、约4nM至约90nM、约4nM至约85nM、约4nM至约80nM、约4nM至约75nM、约4nM至约70nM、约4nM至约65nM、约4nM至约60nM、约4nM至约55nM、约4nM至约50nM、约4nM至约45nM、约4nM至约40nM、约4nM至约35nM、约4nM至约30nM、约4nM至约25nM、约4nM至约20nM、约4nM至约15nM、约4nM至约10nM、约4nM至约5nM、约5nM至约5μM、约5nM至约2μM、约5nM至约1μM、约5nM至约500nM、约5nM至约250nM、约5nM至约240nM、约5nM至约230nM、约5nM至约220nM、约5nM至约210nM、约5nM至约200nM、约5nM至约190nM、约5nM至约180nM、约5nM至约170nM、约5nM至约160nM、约5nM至约150nM、约5nM至约140nM、约5nM至约130nM、约5nM至约

120nM、约5nM至约110nM、约5nM至约100nM、约5nM至约95nM、约5nM至约90nM、约5nM至约85nM、约5nM至约80nM、约5nM至约75nM、约5nM至约70nM、约5nM至约65nM、约5nM至约60nM、约5nM至约55nM、约5nM至约50nM、约5nM至约45nM、约5nM至约40nM、约5nM至约35nM、约5nM至约30nM、约5nM至约25nM、约5nM至约20nM、约5nM至约15nM、约5nM至约10nM、约10nM至约5μM、约10nM至约2μM、约10nM至约1μM、约10nM至约500nM、约10nM至约250nM、约10nM至约240nM、约10nM至约230nM、约10nM至约220nM、约10nM至约210nM、约10nM至约200nM、约10nM至约190nM、约10nM至约180nM、约10nM至约170nM、约10nM至约160nM、约10nM至约150nM、约10nM至约140nM、约10nM至约130nM、约10nM至约120nM、约10nM至约110nM、约10nM至约100nM、约10nM至约95nM、约10nM至约90nM、约10nM至约85nM、约10nM至约80nM、约10nM至约75nM、约10nM至约70nM、约10nM至约65nM、约10nM至约60nM、约10nM至约55nM、约10nM至约50nM、约10nM至约45nM、约10nM至约40nM、约10nM至约35nM、约10nM至约30nM、约10nM至约25nM、约10nM至约20nM、约10nM至约15nM、约15nM至约5μM、约15nM至约2μM、约15nM至约1μM、约15nM至约500nM、约15nM至约250nM、约15nM至约240nM、约15nM至约230nM、约15nM至约220nM、约15nM至约210nM、约15nM至约200nM、约15nM至约190nM、约15nM至约180nM、约15nM至约170nM、约15nM至约160nM、约15nM至约150nM、约15nM至约140nM、约15nM至约130nM、约15nM至约120nM、约15nM至约110nM、约15nM至约100nM、约15nM至约95nM、约15nM至约90nM、约15nM至约85nM、约15nM至约80nM、约15nM至约75nM、约15nM至约70nM、约15nM至约65nM、约15nM至约60nM、约15nM至约55nM、约15nM至约50nM、约15nM至约45nM、约15nM至约40nM、约15nM至约35nM、约15nM至约30nM、约15nM至约25nM、约15nM至约20nM、约20nM至约5μM、约20nM至约2μM、约20nM至约1μM、约20nM至约500nM、约20nM至约250nM、约20nM至约240nM、约20nM至约230nM、约20nM至约220nM、约20nM至约210nM、约20nM至约200nM、约20nM至约190nM、约20nM至约180nM、约20nM至约170nM、约20nM至约160nM、约20nM至约150nM、约20nM至约140nM、约20nM至约130nM、约20nM至约120nM、约20nM至约110nM、约20nM至约100nM、约20nM至约95nM、约20nM至约90nM、约20nM至约85nM、约20nM至约80nM、约20nM至约75nM、约20nM至约70nM、约20nM至约65nM、约20nM至约60nM、约20nM至约55nM、约20nM至约50nM、约20nM至约45nM、约20nM至约40nM、约20nM至约35nM、约20nM至约30nM、约20nM至约25nM、约25nM至约5μM、约25nM至约2μM、约25nM至约1μM、约25nM至约500nM、约25nM至约250nM、约25nM至约240nM、约25nM至约230nM、约25nM至约220nM、约25nM至约210nM、约25nM至约200nM、约25nM至约190nM、约25nM至约180nM、约25nM至约170nM、约25nM至约160nM、约25nM至约150nM、约25nM至约140nM、约25nM至约130nM、约25nM至约120nM、约25nM至约110nM、约25nM至约100nM、约25nM至约95nM、约25nM至约90nM、约25nM至约85nM、约25nM至约80nM、约25nM至约75nM、约25nM至约70nM、约25nM至约65nM、约25nM至约60nM、约25nM至约55nM、约25nM至约50nM、约25nM至约45nM、约25nM至约40nM、约25nM至约35nM、约25nM至约30nM、约30nM至约5μM、约30nM至约2μM、约30nM至约1μM、约30nM至约500nM、约30nM至约250nM、约30nM至约240nM、约30nM至约230nM、约30nM至约220nM、约30nM至约210nM、约30nM至约200nM、约30nM至约190nM、约30nM至约180nM、约30nM至约170nM、约30nM至约160nM、约30nM至约150nM、约30nM至约140nM、约30nM至约130nM、约30nM至约120nM、约30nM至约110nM、约30nM至约100nM、约30nM至约95nM、约30nM至约90nM、约30nM至约85nM、约30nM至约80nM、约30nM至约75nM、约30nM至约70nM、约30nM至约65nM、约30nM至约60nM、约30nM至约55nM、约

30nM至约50nM、约30nM至约45nM、约30nM至约40nM、约30nM至约35nM、约40nM至约5μM、约40nM至约2μM、约40nM至约1μM、约40nM至约500nM、约40nM至约250nM、约40nM至约240nM、约40nM至约230nM、约40nM至约220nM、约40nM至约210nM、约40nM至约200nM、约40nM至约190nM、约40nM至约180nM、约40nM至约170nM、约40nM至约160nM、约40nM至约150nM、约40nM至约140nM、约40nM至约130nM、约40nM至约120nM、约40nM至约110nM、约40nM至约100nM、约40nM至约95nM、约40nM至约90nM、约40nM至约85nM、约40nM至约80nM、约40nM至约75nM、约40nM至约70nM、约40nM至约65nM、约40nM至约60nM、约40nM至约55nM、约40nM至约50nM、约40nM至约45nM、约50nM至约5μM、约50nM至约2μM、约50nM至约1μM、约50nM至约500nM、约50nM至约250nM、约50nM至约240nM、约50nM至约230nM、约50nM至约220nM、约50nM至约210nM、约50nM至约200nM、约50nM至约190nM、约50nM至约180nM、约50nM至约170nM、约50nM至约160nM、约50nM至约150nM、约50nM至约140nM、约50nM至约130nM、约50nM至约120nM、约50nM至约110nM、约50nM至约100nM、约50nM至约95nM、约50nM至约90nM、约50nM至约85nM、约50nM至约80nM、约50nM至约75nM、约50nM至约70nM、约50nM至约65nM、约50nM至约60nM、约50nM至约55nM、约60nM至约5μM、约60nM至约2μM、约60nM至约1μM、约60nM至约500nM、约60nM至约250nM、约60nM至约240nM、约60nM至约230nM、约60nM至约220nM、约60nM至约210nM、约60nM至约200nM、约60nM至约190nM、约60nM至约180nM、约60nM至约170nM、约60nM至约160nM、约60nM至约150nM、约60nM至约140nM、约60nM至约130nM、约60nM至约120nM、约60nM至约110nM、约60nM至约100nM、约60nM至约95nM、约60nM至约90nM、约60nM至约85nM、约60nM至约80nM、约60nM至约75nM、约60nM至约70nM、约60nM至约65nM、约70nM至约5μM、约70nM至约2μM、约70nM至约1μM、约70nM至约500nM、约70nM至约250nM、约70nM至约240nM、约70nM至约230nM、约70nM至约220nM、约70nM至约210nM、约70nM至约200nM、约70nM至约190nM、约70nM至约180nM、约70nM至约170nM、约70nM至约160nM、约70nM至约150nM、约70nM至约140nM、约70nM至约130nM、约70nM至约120nM、约70nM至约110nM、约70nM至约100nM、约70nM至约95nM、约70nM至约90nM、约70nM至约85nM、约70nM至约80nM、约70nM至约75nM、约80nM至约5μM、约80nM至约2μM、约80nM至约1μM、约80nM至约500nM、约80nM至约250nM、约80nM至约240nM、约80nM至约230nM、约80nM至约220nM、约80nM至约210nM、约80nM至约200nM、约80nM至约190nM、约80nM至约180nM、约80nM至约170nM、约80nM至约160nM、约80nM至约150nM、约80nM至约140nM、约80nM至约130nM、约80nM至约120nM、约80nM至约110nM、约80nM至约100nM、约80nM至约95nM、约80nM至约90nM、约80nM至约85nM、约90nM至约5μM、约90nM至约2μM、约90mM至约1μM、约90nM至约500nM、约90nM至约250nM、约90nM至约240nM、约90nM至约230nM、约90nM至约220nM、约90nM至约210nM、约90nM至约200nM、约90nM至约190nM、约90nM至约180nM、约90nM至约170nM、约90nM至约160nM、约90nM至约150nM、约90nM至约140nM、约90nM至约130nM、约90nM至约120nM、约90nM至约110nM、约90nM至约100nM、约90nM至约95nM、约100nM至约5μM、约100nM至约2μM、约100nM至约1μM、约100nM至约500nM、约100nM至约250nM、约100nM至约240nM、约100nM至约230nM、约100nM至约220nM、约100nM至约210nM、约100nM至约200nM、约100nM至约190nM、约100nM至约180nM、约100nM至约170nM、约100nM至约160nM、约100nM至约150nM、约100nM至约140nM、约100nM至约130nM、约100nM至约120nM、约100nM至约110nM、约110nM至约5μM、约110nM至约2μM、约110nM至约1μM、约110nM至约500nM、约110nM至约250nM、约110nM至约240nM、约110nM至约230nM、约110nM至约220nM、约110nM至约

210nM、约110nM至约200nM、约110nM至约190nM、约110nM至约180nM、约110nM至约170nM、约110nM至约160nM、约110nM至约150nM、约110nM至约140nM、约110nM至约130nM、约110nM至约120nM、约120nM至约5μM、约120nM至约2μM、约120nM至约1μM、约120nM至约500nM、约120nM至约250nM、约120nM至约240nM、约120nM至约230nM、约120nM至约220nM、约120nM至约210nM、约120nM至约200nM、约120nM至约190nM、约120nM至约180nM、约120nM至约170nM、约120nM至约160nM、约120nM至约150nM、约120nM至约140nM、约120nM至约130nM、约130nM至约5μM、约130nM至约2μM、约130nM至约1μM、约130nM至约500nM、约130nM至约250nM、约130nM至约240nM、约130nM至约230nM、约130nM至约220nM、约130nM至约210nM、约130nM至约200nM、约130nM至约190nM、约130nM至约180nM、约130nM至约170nM、约130nM至约160nM、约130nM至约150nM、约130nM至约140nM、约140nM至约5μM、约140nM至约2μM、约140nM至约1μM、约140nM至约500nM、约140nM至约250nM、约140nM至约240nM、约140nM至约230nM、约140nM至约220nM、约140nM至约210nM、约140nM至约200nM、约140nM至约190nM、约140nM至约180nM、约140nM至约170nM、约140nM至约160nM、约140nM至约150nM、约150nM至约5μM、约150nM至约2μM、约150nM至约1μM、约150nM至约500nM、约150nM至约250nM、约150nM至约240nM、约150nM至约230nM、约150nM至约220nM、约150nM至约210nM、约150nM至约200nM、约150nM至约190nM、约150nM至约180nM、约150nM至约170nM、约150nM至约160nM、约160nM至约5μM、约160nM至约2μM、约160nM至约1μM、约160nM至约500nM、约160nM至约250nM、约160nM至约240nM、约160nM至约230nM、约160nM至约220nM、约160nM至约210nM、约160nM至约200nM、约160nM至约190nM、约160nM至约180nM、约160nM至约170nM、约170nM至约5μM、约170nM至约2μM、约170nM至约1μM、约170nM至约500nM、约170nM至约250nM、约170nM至约240nM、约170nM至约230nM、约170nM至约220nM、约170nM至约210nM、约170nM至约200nM、约170nM至约190nM、约170nM至约180nM、约180nM至约5μM、约180nM至约2μM、约180nM至约1μM、约180nM至约500nM、约180nM至约250nM、约180nM至约240nM、约180nM至约230nM、约180nM至约220nM、约180nM至约210nM、约180nM至约200nM、约180nM至约190nM、约190nM至约5μM、约190nM至约2μM、约190nM至约1μM、约190nM至约500nM、约190nM至约250nM、约190nM至约240nM、约190nM至约230nM、约190nM至约220nM、约190nM至约210nM、约190nM至约200nM、约200nM至约5μM、约200nM至约2μM、约200nM至约1μM、约200nM至约500nM、约200nM至约250nM、约200nM至约240nM、约200nM至约230nM、约200nM至约220nM、约200nM至约210nM、约210nM至约5μM、约210nM至约2μM、约210nM至约1μM、约210nM至约500nM、约210nM至约250nM、约210nM至约240nM、约210nM至约230nM、约210nM至约220nM、约220nM至约5μM、约220nM至约2μM、约220nM至约1μM、约220nM至约500nM、约220nM至约250nM、约220nM至约240nM、约220nM至约230nM、约230nM至约5μM、约230nM至约2μM、约230nM至约1μM、约230nM至约500nM、约230nM至约250nM、约230nM至约240nM、约240nM至约5μM、约240nM至约2μM、约240nM至约1μM、约240nM至约500nM、约240nM至约250nM、约250nM至约5μM、约250nM至约2μM、约250nM至约1μM、约250nM至约500nM、约500nM至约5μM、约500nM至约2μM、约500nM至约1μM、约1μM至约5μM、约1μM至约2μM或约2μM至约5μM)。

[0442] 在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实施方案中,所述第一抗原结合结构域(以及任选地所述第二抗原结合结构域,如果存在的话)在约4.0至约6.5(例如,本文所述的该范围的任何子范围)的pH下的K_D可大于1nM(例如,介于约1nM至约1mM、约1nM至约900μM、约

1nM至约800μM、约1nM至约700μM、约1nM至约600μM、约1nM至约500μM、约1nM至约400μM、约1nM至约300μM、约1nM至约200μM、约1nM至约100μM、约1nM至约90μM、约1nM至约80μM、约1nM至约70μM、约1nM至约60μM、约1nM至约50μM、约1nM至约40μM、约1nM至约30μM、约1nM至约20μM、约1nM至约10μM、约1nM至约5μM、约1nM至约4μM、约1nM至约2μM、约1nM至约1μM、约1nM至约900nM、约1nM至约800nM、约1nM至约700nM、约1nM至约600nM、约1nM至约500nM、约1nM至约400nM、约1nM至约300nM、约1nM至约200nM、约1nM至约100nM、约1nM至约90nM、约1nM至约80nM、约1nM至约70nM、约1nM至约60nM、约1nM至约50nM、约1nM至约40nM、约1nM至约30nM、约2nM至约1mM、约2nM至约900μM、约2nM至约800μM、约2nM至约700μM、约2nM至约600μM、约2nM至约500μM、约2nM至约400μM、约2nM至约300μM、约2nM至约200μM、约2nM至约100μM、约2nM至约90μM、约2nM至约80μM、约2nM至约70μM、约2nM至约60μM、约2nM至约50μM、约2nM至约40μM、约2nM至约30μM、约2nM至约20μM、约2nM至约10μM、约2nM至约5μM、约2nM至约4μM、约2nM至约2μM、约2nM至约1μM、约2nM至约900nM、约2nM至约800nM、约2nM至约700nM、约2nM至约600nM、约2nM至约500nM、约2nM至约400nM、约2nM至约300nM、约2nM至约200nM、约2nM至约100nM、约2nM至约90nM、约2nM至约80nM、约2nM至约70nM、约2nM至约60nM、约2nM至约50nM、约2nM至约40nM、约2nM至约30nM、约5nM至约1mM、约5nM至约900μM、约5nM至约800μM、约5nM至约700μM、约5nM至约600μM、约5nM至约500μM、约5nM至约400μM、约5nM至约300μM、约5nM至约200μM、约5nM至约100μM、约5nM至约90μM、约5nM至约80μM、约5nM至约70μM、约5nM至约60μM、约5nM至约50μM、约5nM至约40μM、约5nM至约30μM、约5nM至约20μM、约5nM至约10μM、约5nM至约5μM、约5nM至约4μM、约5nM至约2μM、约5nM至约1μM、约5nM至约900nM、约5nM至约800nM、约5nM至约700nM、约5nM至约600nM、约5nM至约500nM、约5nM至约400nM、约5nM至约300nM、约5nM至约200nM、约5nM至约100nM、约5nM至约90nM、约5nM至约80nM、约5nM至约70nM、约5nM至约60nM、约5nM至约50nM、约5nM至约40nM、约5nM至约30nM、约10nM至约1mM、约10nM至约900μM、约10nM至约800μM、约10nM至约700μM、约10nM至约600μM、约10nM至约500μM、约10nM至约400μM、约10nM至约300μM、约10nM至约200μM、约10nM至约100μM、约10nM至约90μM、约10nM至约80μM、约10nM至约70μM、约10nM至约60μM、约10nM至约50μM、约10nM至约40μM、约10nM至约30μM、约10nM至约20μM、约10nM至约10μM、约10nM至约5μM、约10nM至约4μM、约10nM至约2μM、约10nM至约1μM、约10nM至约900nM、约10nM至约800nM、约10nM至约700nM、约10nM至约600nM、约10nM至约500nM、约10nM至约400nM、约10nM至约300nM、约10nM至约200nM、约10nM至约100nM、约10nM至约90nM、约10nM至约80nM、约10nM至约70nM、约10nM至约60nM、约10nM至约50nM、约10nM至约40nM、约10nM至约30nM、约20nM至约1mM、约20nM至约900μM、约20nM至约800μM、约20nM至约700μM、约20nM至约600μM、约20nM至约500μM、约20nM至约400μM、约20nM至约300μM、约20nM至约200μM、约20nM至约100μM、约20nM至约90μM、约20nM至约80μM、约20nM至约70μM、约20nM至约60μM、约20nM至约50μM、约20nM至约40μM、约20nM至约30μM、约20nM至约20μM、约20nM至约10μM、约20nM至约5μM、约20nM至约4μM、约20nM至约2μM、约20nM至约1μM、约20nM至约900nM、约20nM至约800nM、约20nM至约700nM、约20nM至约600nM、约20nM至约500nM、约20nM至约400nM、约20nM至约300nM、约20nM至约200nM、约20nM至约100nM、约20nM至约90nM、约20nM至约80nM、约20nM至约70nM、约20nM至约60nM、约20nM至约50nM、约20nM至约40nM、约20nM至约30nM;约1μM至约1mM、约1μM至约900μM、约1μM至约800μM、约1μM至约700μM、约1μM至约600μM、约1μM至约500μM、约1μM至约400μM、约1μM至约300μM、

约1μM至约200μM、约1μM至约100μM、约1μM至约90μM、约1μM至约80μM、约1μM至约70μM、约1μM至约60μM、约1μM至约50μM、约1μM至约40μM、约1μM至约30μM、约1μM至约20μM、约1μM至约10μM、约1μM至约5μM、约1μM至约4μM、约1μM至约3μM、约1μM至约2μM、约2μM至约1mM、约2μM至约900μM、约2μM至约800μM、约2μM至约700μM、约2μM至约600μM、约2μM至约500μM、约2μM至约400μM、约2μM至约300μM、约2μM至约200μM、约2μM至约100μM、约2μM至约90μM、约2μM至约80μM、约2μM至约70μM、约2μM至约60μM、约2μM至约50μM、约2μM至约40μM、约2μM至约30μM、约2μM至约20μM、约2μM至约10μM、约2μM至约5μM、约2μM至约4μM、约2μM至约3μM、约5μM至约1mM、约5μM至约900μM、约5μM至约800μM、约5μM至约700μM、约5μM至约600μM、约5μM至约500μM、约5μM至约400μM、约5μM至约300μM、约5μM至约200μM、约5μM至约100μM、约5μM至约90μM、约5μM至约80μM、约5μM至约70μM、约5μM至约60μM、约5μM至约50μM、约5μM至约40μM、约5μM至约30μM、约5μM至约20μM、约5μM至约10μM、约10μM至约1mM、约10μM至约900μM、约10μM至约800μM、约10μM至约700μM、约10μM至约600μM、约10μM至约500μM、约10μM至约400μM、约10μM至约300μM、约10μM至约200μM、约10μM至约100μM、约10μM至约90μM、约10μM至约80μM、约10μM至约70μM、约10μM至约60μM、约10μM至约50μM、约10μM至约40μM、约10μM至约30μM、约10μM至约20μM、约20μM至约1mM、约20μM至约900μM、约20μM至约800μM、约20μM至约700μM、约20μM至约600μM、约20μM至约500μM、约20μM至约400μM、约20μM至约300μM、约20μM至约200μM、约20μM至约100μM、约20μM至约90μM、约20μM至约80μM、约20μM至约70μM、约20μM至约60μM、约20μM至约50μM、约20μM至约40μM、约20μM至约30μM、约30μM至约1mM、约30μM至约900μM、约30μM至约800μM、约30μM至约700μM、约30μM至约600μM、约30μM至约500μM、约30μM至约400μM、约30μM至约300μM、约30μM至约200μM、约30μM至约100μM、约30μM至约90μM、约30μM至约80μM、约30μM至约70μM、约30μM至约60μM、约30μM至约50μM、约30μM至约40μM、约40μM至约1mM、约40μM至约900μM、约40μM至约800μM、约40μM至约700μM、约40μM至约600μM、约40μM至约500μM、约40μM至约400μM、约40μM至约300μM、约40μM至约200μM、约40μM至约100μM、约40μM至约90μM、约40μM至约80μM、约40μM至约70μM、约40μM至约60μM、约40μM至约50μM、约50μM至约1mM、约50μM至约900μM、约50μM至约800μM、约50μM至约700μM、约50μM至约600μM、约50μM至约500μM、约50μM至约400μM、约50μM至约300μM、约50μM至约200μM、约50μM至约100μM、约50μM至约90μM、约50μM至约80μM、约50μM至约70μM、约50μM至约60μM、约60μM至约1mM、约60μM至约900μM、约60μM至约800μM、约60μM至约700μM、约60μM至约600μM、约60μM至约500μM、约60μM至约400μM、约60μM至约300μM、约60μM至约200μM、约60μM至约100μM、约60μM至约90μM、约60μM至约80μM、约60μM至约70μM、约70μM至约1mM、约70μM至约900μM、约70μM至约800μM、约70μM至约700μM、约70μM至约600μM、约70μM至约500μM、约70μM至约400μM、约70μM至约300μM、约70μM至约200μM、约70μM至约100μM、约70μM至约90μM、约70μM至约80μM、约80μM至约1mM、约80μM至约900μM、约80μM至约800μM、约80μM至约700μM、约80μM至约600μM、约80μM至约500μM、约80μM至约400μM、约80μM至约300μM、约80μM至约200μM、约80μM至约100μM、约80μM至约90μM、约90μM至约1mM、约90μM至约900μM、约90μM至约800μM、约90μM至约700μM、约90μM至约600μM、约90μM至约500μM、约90μM至约400μM、约90μM至约300μM、约90μM至约200μM、约90μM至约100μM、约100μM至约1mM、约100μM至约900μM、约100μM至约800μM、约100μM至约700μM、约100μM至约600μM、约100μM至约500μM、约100μM至约400μM、约100μM至约300μM、约100μM至约200μM、约200μM至约1mM、约200μM至约900μM、约200μM至约800μM、约200μM至约700μM、约200μM至约

600μM、约200μM至约500μM、约200μM至约400μM、约200μM至约300μM、约300μM至约1mM、约300μM至约900μM、约300μM至约800μM、约300μM至约700μM、约300μM至约600μM、约300μM至约500μM、约300μM至约400μM、约400μM至约1mM、约400μM至约900μM、约400μM至约800μM、约400μM至约700μM、约400μM至约600μM、约400μM至约500μM、约500μM至约1mM、约500μM至约900μM、约500μM至约800μM、约500μM至约700μM、约500μM至约600μM、约600μM至约1mM、约600μM至约900μM、约600μM至约800μM、约600μM至约700μM、约700μM至约1mM、约700μM至约900μM、约700μM至约800μM、约800μM至约1mM、约800μM至约900μM或约900μM至约1mM)。

[0443] 本领域已知的多种不同方法可用于测定本文所述的任何抗原结合蛋白构建体的K_D值(例如,电泳迁移率变化测定法、过滤器结合测定法、表面等离子共振、生物分子结合动力学测定法、对抗原表达细胞的体外结合测定法等)。

[0444] 在一些实施方案中,本文所述的任何抗体的半衰期,抗体在体内的半衰期相对于对照抗体(例如,相同抗体,但不包括重链CH1-CH2-CH3中的氨基酸取代或插入或C_L结构域中的任何氨基酸取代)增加(例如,可检测的增加)。在一些实施方案中,一个或多个氨基酸取代可以增加本文所述的任何抗体的半衰期。可以增加抗体体内半衰期的氨基酸取代的非限制性实例包括在SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的氨基酸位置311处甲硫氨酸至亮氨酸的取代和氨基酸位置317处天冬酰胺至丝氨酸取代,和/或氨基酸位置135处甲硫氨酸至酪氨酸的取代、氨基酸位置137处丝氨酸至苏氨酸的取代,和在SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的氨基酸位置139处苏氨酸至谷氨酸的取代。在一些实施方案中,抗体的体内半衰期与对照抗体(例如,相同抗体但不包括重链的CH1-CH2-CH3中的氨基酸取代或插入或C_L结构域中的任何氨基酸取代)的半衰期相比增加(例如,可检测的增加)(例如,至少1%的增加、至少5%的增加、至少10%的增加、至少15%的增加、至少20%的增加、至少25%的增加、至少30%的增加、至少35%的增加、至少40%的增加、至少45%的增加、至少50%的增加、至少55%的增加、至少60%的增加、至少65%的增加、至少70%的增加、至少75%的增加、至少80%的增加、至少85%的增加、至少90%的增加、至少95%的增加、或至少99%的增加、或约1%的增加至约99%的增加、约1%的增加至约95%的增加、约1%的增加至约90%的增加、约1%的增加至约85%的增加、约1%的增加至约80%的增加、约1%的增加至约75%的增加、约1%的增加至约70%的增加、约1%的增加至约65%的增加、约1%的增加至约60%的增加、约1%的增加至约55%的增加、约1%的增加至约50%的增加、约1%的增加至约45%的增加、约1%的增加至约40%的增加、约1%的增加至约35%的增加、约1%的增加至约30%的增加、约1%的增加至约25%的增加、约1%的增加至约20%的增加、约1%的增加至约15%的增加、约1%的增加至约10%的增加、约1%的增加至约5%的增加、约5%的增加至约99%的增加、约5%的增加至约95%的增加、约5%的增加至约90%的增加、约5%的增加至约85%的增加、约5%的增加至约80%的增加、约5%的增加至约75%的增加、约5%的增加至约70%的增加、约5%的增加至约65%的增加、约5%的增加至约60%的增加、约5%的增加至约55%的增加、约5%的增加至约50%的增加、约5%的增加至约45%的增加、约5%的增加至约40%的增加、约5%的增加至约35%的增加、约5%的增加至约30%的增加、约5%的增加至约25%的增加、约5%的增加至约20%的增加、约5%的增加至约15%的增加、约5%的增加至约10%的增加、约10%的增加至约99%的增加、约10%的增加至约95%的增加、约10%的增加至约90%的增加、约10%的增加至约85%的增加、约10%的增加至约80%

的增加、约10％的增加至约75％的增加、约10％的增加至约70％的增加、约10％的增加至约65％的增加、约10％的增加至约60％的增加、约10％的增加至约55％的增加、约10％的增加至约50％的增加、约10％的增加至约45％的增加、约10％的增加至约40％的增加、约10％的增加至约35％的增加、约10％的增加至约30％的增加、约10％的增加至约25％的增加、约10％的增加至约20％的增加、约10％的增加至约15％的增加、约15％的增加至约99％的增加、约15％的增加至约95％的增加、约15％的增加至约90％的增加、约15％的增加至约85％的增加、约15％的增加至约80％的增加、约15％的增加至约75％的增加、约15％的增加至约70％的增加、约15％的增加至约65％的增加、约15％的增加至约60％的增加、约15％的增加至约55％的增加、约15％的增加至约50％的增加、约15％的增加至约45％的增加、约15％的增加至约40％的增加、约15％的增加至约35％的增加、约15％的增加至约30％的增加、约15％的增加至约25％的增加、约15％的增加至约20％的增加、约20％的增加至约99％的增加、约20％的增加至约95％的增加、约20％的增加至约90％的增加、约20％的增加至约85％的增加、约20％的增加至约80％的增加、约20％的增加至约75％的增加、约20％的增加至约70％的增加、约20％的增加至约65％的增加、约20％的增加至约60％的增加、约20％的增加至约55％的增加、约20％的增加至约50％的增加、约20％的增加至约45％的增加、约20％的增加至约40％的增加、约20％的增加至约35％的增加、约20％的增加至约30％的增加、约20％的增加至约25％的增加、约25％的增加至约99％的增加、约25％的增加至约95％的增加、约25％的增加至约90％的增加、约25％的增加至约85％的增加、约25％的增加至约80％的增加、约25％的增加至约75％的增加、约25％的增加至约70％的增加、约25％的增加至约65％的增加、约25％的增加至约60％的增加、约25％的增加至约55％的增加、约25％的增加至约50％的增加、约25％的增加至约45％的增加、约25％的增加至约40％的增加、约25％的增加至约35％的增加、约25％的增加至约30％的增加、约30％的增加至约99％的增加、约30％的增加至约95％的增加、约30％的增加至约90％的增加、约30％的增加至约85％的增加、约30％的增加至约80％的增加、约30％的增加至约75％的增加、约30％的增加至约70％的增加、约30％的增加至约65％的增加、约30％的增加至约60％的增加、约30％的增加至约55％的增加、约30％的增加至约50％的增加、约30％的增加至约45％的增加、约30％的增加至约40％的增加、约30％的增加至约35％的增加、约35％的增加至约99％的增加、约35％的增加至约95％的增加、约35％的增加至约90％的增加、约35％的增加至约85％的增加、约35％的增加至约80％的增加、约35％的增加至约75％的增加、约35％的增加至约70％的增加、约35％的增加至约65％的增加、约35％的增加至约60％的增加、约35％的增加至约55％的增加、约35％的增加至约50％的增加、约35％的增加至约45％的增加、约35％的增加至约40％的增加、约40％的增加至约99％的增加、约40％的增加至约95％的增加、约40％的增加至约90％的增加、约40％的增加至约85％的增加、约40％的增加至约80％的增加、约40％的增加至约75％的增加、约40％的增加至约70％的增加、约40％的增加至约65％的增加、约40％的增加至约60％的增加、约40％的增加至约55％的增加、约40％的增加至约50％的增加、约40％的增加至约45％的增加、约45％的增加至约99％的增加、约45％的增加至约95％的增加、约45％的增加至约90％的增加、约45％的增加至约85％的增加、约45％的增加至约80％的增加、约45％的增加至约75％的增加、约45％的增加至约70％的增加、约45％的增加至约65％的增加、约45％的增加至约60％的增加、约45％的增加至约55％的增加、约45％的

增加至约50％的增加、约50％的增加至约99％的增加、约50％的增加至约95％的增加、约50％的增加至约90％的增加、约50％的增加至约85％的增加、约50％的增加至约80％的增加、约50％的增加至约75％的增加、约50％的增加至约70％的增加、约50％的增加至约65％的增加、约50％的增加至约60％的增加、约50％的增加至约55％的增加、约55％的增加至约99％的增加、约55％的增加至约95％的增加、约55％的增加至约90％的增加、约55％的增加至约85％的增加、约55％的增加至约80％的增加、约55％的增加至约75％的增加、约55％的增加至约70％的增加、约55％的增加至约65％的增加、约55％的增加至约60％的增加、约60％的增加至约99％的增加、约60％的增加至约95％的增加、约60％的增加至约90％的增加、约60％的增加至约85％的增加、约60％的增加至约80％的增加、约60％的增加至约75％的增加、约60％的增加至约70％的增加、约60％的增加至约65％的增加、约65％的增加至约99％的增加、约65％的增加至约95％的增加、约65％的增加至约90％的增加、约65％的增加至约85％的增加、约65％的增加至约80％的增加、约65％的增加至约75％的增加、约65％的增加至约70％的增加、约70％的增加至约99％的增加、约70％的增加至约95％的增加、约70％的增加至约90％的增加、约70％的增加至约85％的增加、约70％的增加至约80％的增加、约70％的增加至约75％的增加、约75％的增加至约99％的增加、约75％的增加至约95％的增加、约75％的增加至约90％的增加、约75％的增加至约85％的增加、约75％的增加至约80％的增加、约80％的增加至约99％的增加、约80％的增加至约95％的增加、约80％的增加至约90％的增加、约80％的增加至约85％的增加、约85％的增加至约99％的增加、约85％的增加至约95％的增加、约85％的增加至约90％的增加、约90％的增加至约99％的增加、约90％的增加至约95％的增加、或约95％的增加至约99％的增加)。

[0445] 在本文所述的任何ABPC或抗体的一些实例中,所述ABPC的在体内的半衰期与对照ABPC(例如,本文所述的任何示例性对照ABPC)的半衰期相比下降(例如,可检测地下降)(例如,下降至少1％、下降至少5％、、下降至少10％、下降至少15％、下降至少20％、下降至少25％、下降至少30％、下降至少35％、下降至少40％、下降至少45％、下降至少50％、下降至少55％、下降至少60％、下降至少65％、下降至少70％、下降至少75％、下降至少80％、下降至少85％、下降至少90％、下降至少95％、或下降至少99％、或下降约1％至下降约99％、下降约1％至下降约95％、下降约1％至下降约90％、下降约1％至下降约85％、下降约1％至下降约80％、下降约1％至下降约75％、下降约1％至下降约70％、下降约1％至下降约65％、下降约1％至下降约60％、下降约1％至下降约55％、下降约1％至下降约50％、下降约1％至下降约45％、下降约1％至下降约40％、下降约1％至下降约35％、下降约1％至下降约30％、下降约1％至下降约25％、下降约1％至下降约20％、下降约1％至下降约15％、下降约1％至下降约10％、下降约1％至下降约5％、下降约5％至下降约99％、下降约5％至下降约95％、下降约5％至下降约90％、下降约5％至下降约85％、下降约5％至下降约80％、下降约5％至下降约75％、下降约5％至下降约70％、下降约5％至下降约65％、下降约5％至下降约60％、下降约5％至下降约55％、下降约5％至下降约50％、下降约5％至下降约45％、下降约5％至下降约40％、下降约5％至下降约35％、下降约5％至下降约30％、下降约5％至下降约25％、下降约5％至下降约20％、下降约5％至下降约15％、下降约5％至下降约10％、下降约10％至下降约99％、下降约10％至下降约95％、下降约10％至下降约90％、下降约10％至下降约85％、下降约10％至下降约80％、下降约10％至下降约75％、下降约10％至下降约70％、下

降约10％至下降约65％、下降约10％至下降约60％、下降约10％至下降约55％、下降约10％至下降约50％、下降约10％至下降约45％、下降约10％至下降约40％、下降约10％至下降约35％、下降约10％至下降约30％、下降约10％至下降约25％、下降约10％至下降约20％、下降约10％至下降约15％、下降约15％至下降约99％、下降约15％至下降约95％、下降约15％至下降约90％、下降约15％至下降约85％、下降约15％至下降约80％、下降约15％至下降约75％、下降约15％至下降约70％、下降约15％至下降约65％、下降约15％至下降约60％、下降约15％至下降约55％、下降约15％至下降约50％、下降约15％至下降约45％、下降约15％至下降约40％、下降约15％至下降约35％、下降约15％至下降约30％、下降约15％至下降约25％、下降约15％至下降约20％、下降约20％至下降约99％、下降约20％至下降约95％、下降约20％至下降约90％、下降约20％至下降约85％、下降约20％至下降约80％、下降约20％至下降约75％、下降约20％至下降约70％、下降约20％至下降约65％、下降约20％至下降约60％、下降约20％至下降约55％、下降约20％至下降约50％、下降约20％至下降约45％、下降约20％至下降约40％、下降约20％至下降约35％、下降约20％至下降约30％、下降约20％至下降约25％、下降约25％至下降约99％、下降约25％至下降约95％、下降约25％至下降约90％、下降约25％至下降约85％、下降约25％至下降约80％、下降约25％至下降约75％、下降约25％至下降约70％、下降约25％至下降约65％、下降约25％至下降约60％、下降约25％至下降约55％、下降约25％至下降约50％、下降约25％至下降约45％、下降约25％至下降约40％、下降约25％至下降约35％、下降约25％至下降约30％、下降约30％至下降约99％、下降约30％至下降约95％、下降约30％至下降约90％、下降约30％至下降约85％、下降约30％至下降约80％、下降约30％至下降约75％、下降约30％至下降约70％、下降约30％至下降约65％、下降约30％至下降约60％、下降约30％至下降约55％、下降约30％至下降约50％、下降约30％至下降约45％、下降约30％至下降约40％、下降约30％至下降约35％、下降约35％至下降约99％、下降约35％至下降约95％、下降约35％至下降约90％、下降约35％至下降约85％、下降约35％至下降约80％、下降约35％至下降约75％、下降约35％至下降约70％、下降约35％至下降约65％、下降约35％至下降约60％、下降约35％至下降约55％、下降约35％至下降约50％、下降约35％至下降约45％、下降约35％至下降约40％、下降约40％至下降约99％、下降约40％至下降约95％、下降约40％至下降约90％、下降约40％至下降约85％、下降约40％至下降约80％、下降约40％至下降约75％、下降约40％至下降约70％、下降约40％至下降约65％、下降约40％至下降约60％、下降约40％至下降约55％、下降约40％至下降约50％、下降约40％至下降约45％、下降约45％至下降约99％、下降约45％至下降约95％、下降约45％至下降约90％、下降约45％至下降约85％、下降约45％至下降约80％、下降约45％至下降约75％、下降约45％至下降约70％、下降约45％至下降约65％、下降约45％至下降约60％、下降约45％至下降约55％、下降约45％至下降约50％、下降约50％至下降约99％、下降约50％至下降约95％、下降约50％至下降约90％、下降约50％至下降约85％、下降约50％至下降约80％、下降约50％至下降约75％、下降约50％至下降约70％、下降约50％至下降约65％、下降约50％至下降约60％、下降约50％至下降约55％、下降约55％至下降约99％、下降约55％至下降约95％、下降约55％至下降约90％、下降约55％至下降约85％、下降约55％至下降约80％、下降约55％至下降约75％、下降约55％至下降约70％、下降约55％至下降约65％、下降约55％至下降约60％、下降约60％至下降约99％、下降约60％至下降约95％、下

降约60％至下降约90％、下降约60％至下降约85％、下降约60％至下降约80％、下降约60％至下降约75％、下降约60％至下降约70％、下降约60％至下降约65％、下降约65％至下降约99％、下降约65％至下降约95％、下降约65％至下降约90％、下降约65％至下降约85％、下降约65％至下降约80％、下降约65％至下降约75％、下降约65％至下降约70％、下降约70％至下降约99％、下降约70％至下降约95％、下降约70％至下降约90％、下降约70％至下降约85％、下降约70％至下降约80％、下降约70％至下降约75％、下降约75％至下降约99％、下降约75％至下降约95％、下降约75％至下降约90％、下降约75％至下降约85％、下降约75％至下降约80％、下降约80％至下降约99％、下降约80％至下降约95％、下降约80％至下降约90％、下降约80％至下降约85％、下降约85％至下降约99％、下降约85％至下降约95％、下降约85％至下降约90％、下降约90％至下降约99％、下降约90％至下降约95％、或下降约95％至下降约99％)。

[0446] 缀合

[0447] 在一些实施方案中,本文提供的ABPC或抗体可以与药物(例如,化学治疗药物、小分子)、毒素或放射性同位素缀合。药物、毒素和放射性同位素(例如,已知可用于治疗癌症)的非限制性实例是本领域已知的。

[0448] 在一些实施方案中,本文所述的任何ABPC或抗体的至少一个多肽经由可裂解接头与毒素、放射性同位素或药物缀合。在一些实施方案中,可裂解接头包括蛋白酶裂解位点。在一些实施方案中,可裂解接头一旦通过靶哺乳动物细胞转运至溶酶体或晚期内体,就可在ABPC或抗体上裂解。在一些实施方案中,接头的裂解在功能上活化药物或毒素。

[0449] 在一些实施方案中,本文所述的任何ABPC或抗体的至少一个多肽经由非裂解接头与毒素、放射性同位素或药物缀合。在一些实施方案中,缀合的毒素、放射性同位素或药物在ABPC或抗体的溶酶体和/或晚期内体降解期间释放。

[0450] 可裂解接头的非限制性实例包括:腙接头、肽接头、二硫化物接头和硫醚接头。参见,例如,Carter等人,Cancer J.14(3):154-169,2008;Sanderson等人,Clin.Cancer Res.11(2Pt1):843-852,2005;Chari等人,Acc.Chem.Res.41(1):98-107,2008;Oflazoglu等人,Clin.Cancer Res.14(19):6171-6180,2008;和Lu等人,Int.J.Mol.Sci.17(4):561,2016。

[0451] 非裂解接头的非限制性实例包括:马来酰亚胺烷烃接头和马来酰亚胺环己烷接头(MMC)(参见例如,McCombs等人,AAPS J.17(2):339-351,2015中描述的那些)。

[0452] 在一些实施方案中,本文所述的任何ABPC或抗体对靶哺乳动物细胞有细胞毒性或细胞抑制性。

[0453] 在一些实施方案中,本文提供的抗体可包含一个或多个氨基酸取代以提供(例如,缀合至药物、毒素、放射性同位素的)缀合位点。在一些实施方案中,本文提供的抗体可以具有一个缀合位点。在一些实施方案中,本文所述的抗体可以具有两个缀合位点。在一些实施方案中,本文提供的抗体可以具有三个或更多个缀合位点。产生缀合位点(例如,“三铰链”缀合位点)的氨基酸取代的非限制性实例描述于美国专利申请2017/0348429中,其全文以引用方式并入本文。例如,SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的氨基酸位置105处的赖氨酸至半胱氨酸的取代以及氨基酸位置106和108处的苏氨酸缺失可以在本文所述的任何抗体中提供“三铰链(triple hinge)”缀合位点。在一些实施方案中,在SEQ ID NO:351或SEQ ID

NO:352的氨基酸位置1处丙氨酸至半胱氨酸的取代可为本文所述的任何抗体提供缀合位点。在一些实施方案中,在SEQ ID NO:353的氨基酸位置98处缬氨酸至半胱氨酸的取代可为本文所述的任何抗体提供缀合位点。

[0454] 天然存在的半胱氨酸氨基酸也可提供缀合(例如缀合至药物、毒素、放射性同位素)。在一些实施方案中,本文提供的抗体可以具有在一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)天然存在的缀合位点处缀合的药物、毒素或放射性同位素。在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或352的氨基酸位置103处的半胱氨酸为天然存在的缀合位点。在一些实施方案中,SEQ ID NO:351或352的氨基酸位置109处的半胱氨酸为天然存在的缀合位点。在一些实施方案中,SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:6的氨基酸位置112处的半胱氨酸是天然存在的缀合位点。在一些实施方案中,SEQ ID NO:353的氨基酸位置107处的半胱氨酸是天然存在的缀合位点。

[0455] 在一些实施方案中,本文提供的抗体可具有在一个或多个(例如,两个、三个或四个)天然存在的缀合位点处缀合的药物、毒素或放射性同位素,所述缀合位点为例如SEQ ID NO:351或SEQ ID NO:352的氨基酸位置103处的半胱氨酸、氨基酸位置109处的半胱氨酸和/或氨基酸位置112处的半胱氨酸和/或SEQ ID NO:353的氨基酸位置107处的半胱氨酸。在一些实施方案中,本文提供的抗体可以具有在一个或多个(例如,两个、三个或四个)天然存在的缀合位点和一个或多个(例如,两个或三个)工程化的缀合位点(例如,通过氨基酸取代、缺失、添加等工程化的)处缀合的药物、毒素或放射性同位素。

[0456] 通过工程化半胱氨酸的缀合利用本领域已知的方法实现。简言之,通过用还原剂处理制备含半工程化胱氨酸的抗体用于缀合,所述还原剂例如三(2-羧乙基)膦(TCEP)、二硫苏糖醇(DTT)或2-巯基乙醇(BME)。在还原反应中,还原剂与抗体中的二硫键断开链间二硫键,并从工程化半胱氨酸中除去二硫键。通过将溶液暴露于空气或氧化剂如脱氢抗坏血酸实现的任选的再氧化步骤允许链间二硫键的重新形成,留下具有硫醇盐反应性基团的工程化半胱氨酸。与连接基-有效负载上的马来酰亚胺官能团的缀合,马来酰亚胺-vc-MMAE,通过与有效负载在缓冲溶液中反应来实现,所述缓冲溶液含有共溶剂,例如乙醇、二甲基乙酰胺(DMA)或二甲亚砜(DMSO)。通过尺寸排阻色谱法或选择性过滤方法,如切向流过滤来纯化粗制的缀合抗体溶液。在该步骤中,从反应混合物中除去残留的未反应的有效负载、还原剂和氧化剂,并且可以将缀合的ADC产物转移到所需的配制缓冲液中。

[0457] 通过铰链半胱氨酸的缀合通过类似的方法,使用具有或不具有另外的工程化半胱氨酸缀合位点的抗体来实现。简言之,通过用还原剂处理制备用于缀合的抗体,所述还原剂例如三(2-羧乙基)膦(TCEP)或二硫苏糖醇(DTT)。还原剂的还原强度和浓度选择为使得一些或所有链间二硫键被还原,留下游离半胱氨酸用于缀合。溶液可以在过量还原剂存在下直接缀合。与连接基-有效负载上的马来酰亚胺官能团的缀合,马来酰亚胺-vc-MMAE,通过与有效负载在缓冲溶液中反应来实现,所述缓冲溶液含有共溶剂,例如乙醇、二甲基乙酰胺(DMA)或二甲亚砜(DMSO)。未反应的接头-有效负载可以通过加入牺牲性硫醇盐分子如乙酰半胱氨酸而变得无反应性。粗制的缀合抗体溶液可以通过本领域已知的方法进一步纯化,包括疏水相互作用色谱法、离子交换色谱法或混合模式色谱法如陶瓷羟基磷灰石色谱法。色谱级分的分离允许选择期望的抗体与有效载荷的比率,并除去未反应的抗体、蛋白质聚集体和片段以及有效载荷相关的反应副产物。纯化的抗体药物缀合物可以进一步纯化,并

且通过尺寸排阻色谱法或选择性过滤方法,例如切向流过滤。在该步骤中,缀合的ADC产物也可被转移到所需的配制缓冲液中。

[0458] 在一些实例中,可制备抗体缀合物,其包含通过缬氨酸-瓜氨酸(vc)接头(下文,LRRC15-IgG-DC)与一甲基澳瑞他汀E(MMAE)连接的抗体。抗体与vcMMAE的缀合开始于LRRC15-IgG的部分减少随后是与马来酰亚胺基己酰基-Val-Cit-PABC-MMAE(vcMMAE)反应。通过添加TCEP(TCEP:mAb的摩尔当量为2:1)随后在4℃下过夜孵育使LRRC15-IgG(10mg/mL)部分减少。然后将还原反应物温热至25℃。为了缀合所有硫醇,添加vcMMAE达到1:10的最终vcMMAE:还原Cys摩尔比。缀合反应在10%v/v的二甲基乙酰胺(DMA)的存在下进行并且使其在25℃下进行60分钟。

[0459] 在一些实例中,制备抗体缀合物(ADC),所述ADC包括通过缬氨酸-瓜氨酸(vc)接头(下文被称为LRRC15-IgG-DC)与一甲基澳瑞他汀E(MMAE)连接的本文所述的LRRC15结合性IgG(下文被称为LRRC15-IgG)。抗体与vcMMAE的缀合开始于LRRC15-IgG的部分减少随后是与马来酰亚胺基己酰基-Val-Cit-PABC-MMAE(vcMMAE)反应。通过添加DTT(DTT:mAb的摩尔当量为100:1)随后在25℃下过夜孵育使LRRC15-IgG(10mg/mL)减少。然后通过暴露于DHAA(DHAA:mAb的摩尔当量为10:1)再氧化还原的LRRC15-IgG(10mg/mL),随后在25℃孵育2小时。为了缀合所有硫醇,将vcMMAE以最终vcMMAE:mAb摩尔比为4:1来添加。缀合反应在10%v/v的DMA的存在下进行并且使其在25℃下进行3小时。

[0460] 抗原结合蛋白构建体或抗体在细胞中的表达

[0461] 本文还提供了生成表达ABPC或抗体(例如,本文所述的任何ABPC或抗体)的重组细胞的方法,该方法包括将编码ABPC或抗体的核酸引入细胞中以产生重组细胞;并且在足以ABPC或抗体表达的条件下培养该重组细胞。在一些实施方案中,引入步骤包括将包括编码ABPC或抗体的核酸的表达载体引入细胞中以产生重组细胞。

[0462] 本文所述的任何ABPC或抗体可以由任何细胞,例如真核细胞或原核细胞产生。如本文所用,术语“真核细胞”是指具有不同膜结合的细胞核的细胞。此类细胞可包括例如哺乳动物(例如,啮齿动物、非人灵长类动物或人)、昆虫、真菌或植物细胞。在一些实施例中,真核细胞是酵母细胞,诸如酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)。在一些实施例中,真核细胞是高等真核生物细胞,诸如哺乳动物、禽类、植物或昆虫细胞。如本文所用,术语“原核细胞”是指没有不同膜结合的细胞核的细胞。在一些实施例中,原核细胞是细菌细胞。

[0463] 培养细胞的方法是本领域熟知的。细胞可以在体外维持在有利于增殖、分化和生长的条件下。简言之,可以通过使细胞(例如,任何细胞)与包含支持细胞活力和生长的必需生长因子和补充剂的细胞培养基接触来培养细胞。

[0464] 将核酸和表达载体引入细胞(例如,真核细胞)中的方法是本领域已知的。可用于将核酸引入细胞中的方法的非限制性实例包括脂质转染、转染、电穿孔、显微注射、磷酸钙转染、基于树状大分子的转染、阳离子型聚合物转染、细胞挤压、超声处理、光学转染、impalection、流体动力学递送、磁转染、病毒转导(例如,腺病毒和慢病毒转导)和纳米颗粒转染。

[0465] 本文提供的方法进一步包括使用本领域熟知的技术(例如,硫酸铵沉淀、聚乙二醇沉淀、离子交换色谱法(阴离子或阳离子)、基于疏水相互作用的色谱法、金属亲和色谱法、配体亲和色谱法和尺寸排阻色谱法)从细胞(例如,真核细胞)中分离ABPC。

[0466] 亲合力

[0467] 抗体及其抗原结合片段是多价的,因此包含一个以上的结合位点。通常,抗体在其结合位点的总结合强度的量度被称为亲合力。通常,术语“亲合力倍数”和“选择性”可以指抗体的亲和力和抗体的亲合力之间的倍数差异,例如当测量抗体在具有高靶表达的细胞系(亲合力;例如癌细胞,例如SAOS-2细胞)上的总结合强度与抗体在具有低靶表达的细胞系(亲和力,例如非癌细胞,例如G-292细胞)上的总结合强度相比时所看到的。通常,亲合力由四个因素决定:结合亲和力(例如,在单个结合位点处的结合强度);化合价(例如,结合位点的总数);结构排列(例如,抗原和抗体的结构);和抗原密度(例如,每个细胞的抗原数量)。

[0468] 本文提供了降低患有癌症的受试者中发展成转移的风险或降低发展成另外的转移的风险的方法,其中所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何一种抗体或本文所述的任何一种药物组合物施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。在一些实施方案中,本文所述的抗体与非癌细胞相比可具有至少新的至少5%、至少10%、至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%、至少105%、至少110%、至少115%、至少120%、至少125%、至少130%、至少135%、至少140%、至少145%、至少150%、至少155%、至少160%、至少165%、至少170%、至少175%、至少180%、至少185%、至少190%、至少195%、或至少200%、或至少205%、至少210%、至少215%、至少220%、至少225%、至少230%、至少235%、至少240%、至少245%、至少250%、至少255%、至少260%、至少265%、至少270%、至少275%、至少280%、至少285%、至少290%、至少295%、至少300%、至少305%、至少310%、至少315%、至少320%、至少325%、至少330%、至少335%、至少340%、至少345%、至少350%、至少355%、至少360%、至少365%、至少370%、至少375%、至少380%、至少385%、至少390%、至少395%或至少400%的癌细胞选择性增加。

[0469] 治疗方法

[0470] 本文提供了治疗癌症的方法,所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何药物组合物或本文所述的任何ABPC或抗体施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。

[0471] 本文还提供了减小受试者中的肿瘤体积的方法,其中所述肿瘤的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何药物组合物或本文所述的任何ABPC或抗体施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症的特征在于具有所述癌细胞群体。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,至少一个(例如,1、2、3、4或5个)肿瘤(例如,实体瘤)或肿瘤位置(例如,转移位点)的体积与施用ABPC或抗体之前所述至少一个肿瘤(例如,实体瘤)的大小相比减小(例如,可检测地减小减少)至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少8%、至少10%、至少12%、至少14%、至少16%、至少18%、至少20%、至少22%、至少24%、至少26%、至少28%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%)。

[0472] 本文还提供了在受试者中的癌细胞中诱导细胞死亡的方法,其中所述癌细胞表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位,其中所述方法包括将治疗有效量的本文所述的任何药物组合物或本文所述的任何ABPC或抗体施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症被表征为具有所述癌细胞群体。在一些实施方案中,所诱导的细胞死亡是坏死。在一些实施方案中,所诱导的细胞死亡是凋亡。

[0473] 在本文所述的任何方法的一些实施例中,所述癌症是原发性肿瘤。

[0474] 在本文所述的任何方法的一些实施例中,所述癌症为转移。

[0475] 在本文所述的任何方法的一些实施例中,所述癌症是非T细胞浸润肿瘤。在本文所述的任何方法的一些实施例中,所述癌症是T细胞浸润肿瘤。

[0476] 本文提供了降低患有癌症的受试者中发展成转移的风险或降低发展成另外的转移的风险的方法,其中所述癌症的特征在于具有表面上有呈递的LRRC15或LRRC15的表位的癌细胞群体,所述方法包括:将治疗有效量的本文所述的任何药物组合物或本文所述的任何ABPC或抗体施用于鉴定为患有癌症的受试者,所述癌症被表征为具有所述癌细胞群体。在一些实施方案中,与患有类似癌症,但未施用治疗或施用不包括施用本文所述的任何ABPC或抗体的治疗的受试者的风险相比,发展成转移的风险或发展成另外的转移的风险降低(例如,可检测地降低)至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少8%、至少10%、至少12%、至少14%、至少16%、至少18%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。

[0477] 在本文所述的任何方法的一些实施例中,所述癌症是非T细胞浸润肿瘤。在本文所述的任何方法的一些实施例中,所述癌症是T细胞浸润肿瘤。在本文所述的任何方法的一些实施方案中,细胞区室是内体/溶酶体途径的一部分。在本文所述的任何方法的一些实施例中,细胞区室是核内体。

[0478] 术语“受试者”是指任何哺乳动物。在一些实施例中,受试者或“适合治疗的受试者”可以是犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马科动物(例如,马)、绵羊科动物、牛科动物、猪科动物、山羊科动物、灵长类动物,例如猿猴(例如,猴(例如,狨猴、狒狒)或类人猿(例如,大猩猩、黑猩猩、红毛猩猩或长臂猿)或人;或啮齿动物(例如,小鼠、豚鼠、仓鼠或大鼠)。在一些实施例中,受试者或“适合治疗的受试者”可以是非人哺乳动物,特别是可以采用常规用作证明在人(例如,鼠科动物、兔科动物、猪科动物、犬科动物或灵长类动物)中的治疗功效的模型的哺乳动物。

[0479] 如本文所用,治疗包括降低患有癌症(例如,本文所述的任何癌症)的患者中癌症的一种或多种(例如,两种、三种、四种或五种)体征或症状的数量、频率或严重程度。例如,治疗可以在患有癌症的受试者中降低癌症进展,降低癌症的严重程度,或降低癌症复发的风险。

[0480] 本文提供了抑制受试者(例如,本文所述的任何受试者)中的实体瘤生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的任何ABPC或抗体或本文所述的任何药物组合物(例如,与治疗之前受试者中的实体瘤的生长或接受不同治疗或未接受治疗的不同受试者中的类似实体瘤的生长相比)。

[0481] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,实体瘤的生长是实体瘤的初级生长。

在本文所述的任何方法的一些实施例中,实体瘤的生长是实体瘤的复发性生长。在本文所述的任何方法的一些实施例中,实体瘤的生长是实体瘤的转移性生长。在一些实施方案中,治疗引起受试者中的实体瘤的生长(例如,与治疗之前受试者中的实体瘤的生长或接受不同治疗或未接受治疗的不同受试者中的类似实体瘤的生长相比)下降约1%至下降约99%(或本文所述的该范围的任何子范围)。可以通过多种不同的成像方法,例如正电子发射断层扫描、X射线计算机断层扫描、计算机轴向断层扫描和磁共振成像来评估受试者中的实体瘤的生长。

[0482] 本文还提供了降低鉴定为患有癌症(例如,本文所述的任何示例性癌症)的受试者中在一段时间内发展成转移的风险或发展成另外的转移的风险的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的任何蛋白质或本文所述的任何药物组合物(例如,与患有类似癌症且接受不同治疗或未接受治疗的受试者相比)。在本文所述的任何方法的一些实施例中,转移或另外的转移是向骨、淋巴结、脑、肺、肝、皮肤、胸壁(包括骨、软骨和软组织)、腹腔、对侧乳腺、软组织、肌肉、骨髓、卵巢、肾上腺和胰腺的一种或多种转移。

[0483] 在本文所述的方法中的任何方法的一些实施例中,时间段为约1个月至约3年(例如,约1个月至约2.5年、约1个月至约2年、约2个月至约1.5年、约1个月至约1年、约1个月至约10个月、约1个月至约8个月、约1个月至约6个月、约1个月至约5个月、约1个月至约4个月、约1个月至约3个月、约1个月至约2个月、约2个月至约3年、约2个月至约2.5年、约2个月至约2年、约2个月至约1.5年、约2个月至约1年、约2个月至约10个月、约2个月至约8个月、约2个月至约6个月、约2个月至约5个月、约2个月至约4个月、约2个月至约3个月、约3个月至约3年、约3个月至约2.5年、约3个月至约2年、约3个月至约1.5年、约3个月至约1年、约3个月至约10个月、约3个月至约8个月、约3个月至约6个月、约3个月至约5个月、约3个月至约4个月、约4个月至约3年、约4个月至约2.5年、约4个月至约2年、约4个月至约1.5年、约4个月至约1年、约4个月至约10个月、约4个月至约8个月、约4个月至约6个月、约4个月至约5个月、约5个月至约3年、约5个月至约2.5年、约5个月至约2年、约5个月至约1.5年、约5个月至约1年、约5个月至约10个月、约5个月至约8个月、约5个月至约6个月、约6个月至约3年、约6个月至约2.5年、约6个月至约2年、约6个月至约1.5年、约6个月至约1年、约6个月至约10个月、约6个月至约8个月、约8个月至约3年、约8个月至约2.5年、约8个月至约2年、约8个月至约1.5年、约8个月至约1年、约8个月至约10个月、约10个月至约3年、约10个月至约2.5年、约10个月至约2年、约10个月至约1.5年、约10个月至约1年、约1年至约3年、约1年至约2.5年、约1年至约2年、约1年至约1.5年、约1.5年至约3年、约1.5年至约2.5年、约1.5年至约2年、约2年至约3年、约2年至约2.5年或约2.5年至约3年)。

[0484] 在一些实施例中,例如与患有类似癌症,接受不同治疗或未接受治疗的受试者中的风险相比,鉴定为患有癌症的受试者中在一段时间内发生或发生另外的转移的风险降低约1%至约99%(例如,或本文所述的该范围的任何子范围)。

[0485] 癌症的非限制性实例包括:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓样白血病(AML)、肾上腺皮质癌、肛门癌、附件癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、脑肿瘤、胆道癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma)、原发原因不明的癌、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、导管癌、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、

食管癌、鼻腔神经胶质瘤、纤维组织细胞瘤、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、眼癌、生殖细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、头颈癌、毛细胞白血病、肝细胞癌、组织细胞增多病、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病、嘴唇和口腔癌、肝癌、原位小叶癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、恶性纤维组织细胞瘤、黑色素瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、隐性原发性转移性鳞状颈部癌、牵涉NUT基因的中线呼吸道癌、口腔癌、多发性内分泌肿瘤综合征、多发性骨髓瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、鼻腔和鼻旁鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂和输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样瘤、唾液腺癌、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓瘤、胃癌、T细胞淋巴瘤、畸胎瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌和威尔姆斯瘤(Wilms'tumor)。癌症的其他实例是本领域已知的。

[0486] 在一些实施方案中,进一步向患者施用一种或多种附加治疗剂(例如,化学治疗剂、重组细胞因子或白细胞介素蛋白、激酶抑制剂和检查点抑制剂中的一种或多种)。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂在与本文所述的任何ABPC或抗体施用于患者大致相同的时间施用于患者。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂在本文所述的任何ABPC或抗体施用于患者之后施用于患者。在一些实施方案中,所述一种或多种附加治疗剂在本文所述的任何ABPC或抗体施用于患者之前施用于患者。

[0487] 在本文所述的任何方法的一些实施方案中,癌症是实体癌(例如,乳腺癌、前列腺癌或非小细胞肺癌)。

[0488] 组合物

[0489] 本文还提供了包括本文所述的任何ABPC或抗体中的至少一种的组合物(例如,药物组合物)。在一些实施方案中,所述组合物(例如,药物组合物)可以置于无菌小瓶或预装注射器中。

[0490] 在一些实施例中,所述组合物(例如,药物组合物)配制用于不同的施用途径(例如,静脉内、皮下、肌内或肿瘤内)。在一些实施例中,所述组合物(例如,药物组合物)可以包括药学上可接受的载剂(例如,磷酸盐缓冲盐水)。可以根据例如:患者需要和耐受的剂量和频率给予受试者本文所述的任何药物组合物的单次或多次施用。药物组合物的剂量应提供足够量的ABPC或抗体以有效地治疗或改善病状、疾病或症状。

[0491] 本文还提供了治疗患有癌症(例如,本文所述的任何癌症)的受试者的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文提供的任何组合物或药物组合物中的至少一种。

[0492] 试剂盒

[0493] 本文还提供了包括本文所述的任何ABPC或抗体、本文所述的任何组合物或本文所述的任何药物组合物的试剂盒。在一些实施方案中,所述试剂盒可包括用于进行本文所述的任何方法的说明书。在一些实施例中,所述试剂盒可包括至少一个剂量的本文所述的任何组合物(例如,药物组合物)。在一些实施例中,所述试剂盒可提供用于施用本文所述的任何药物组合物的注射器。

[0494] 蛋白构建体

[0495] 还提供了蛋白构建体(PC),其包含:第一抗原结合结构域,所述第一抗原结合结构域能够与在靶哺乳动物细胞的表面上呈递的LRRC15或LRRC15的表位特异性结合,其中:(a)所述第一抗原结合结构域在约7.0至约8.0(或本文所述的此范围的任何子范围)的pH下的解离速率比在约4.0至约6.5(或本文所述的此范围的任何子范围)的pH下的解离速率快;和/或(b)所述第一抗原结合结构域在约7.0至约8.0(或此范围的任何子范围)的pH下的解离常数(K_D)比在约4.0至约6.5的pH下的K_D大。

[0496] 本文还提供了包括本文所述的任何PC的药物组合物。本文还提供了治疗有需要的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所述的任何PC。

[0497] 改善抗原结合性蛋白构建体的pH依赖性的方法

[0498] 本文还提供了改善抗原结合性蛋白构建体的pH依赖性的方法,所述方法包括提供包括抗原结合结构域的起始抗原结合性蛋白构建体,并将一个或多个组氨酸氨基酸取代引入所述起始抗原结合性蛋白构建体中的抗原结合结构域的一个或多个CDR中,其中所述方法引起具有以下一项或两项的抗原结合性蛋白构建体的生成:(a)与起始抗原结合性蛋白构建体相比,所述抗原结合结构域在约4.0至约6.5的pH下的解离速率与在约7.0至约8.0的pH下的解离速率的比率增加(例如,增加至少0.1倍至增加约100倍,或本文所述的该范围的任何子范围),和(b)与起始抗原结合性蛋白构建体相比,所述抗原结合结构域在约4.0至约6.5的pH下的解离常数(K_D)与在约7.0至约8.0的pH下的K_D的比率增加(例如,增加至少0.1倍至增加约100倍,或本文所述的该范围的任何子范围)。

[0499] 本发明在以下实施例中进一步描述,这些实施例不限制权利要求中所描述的本发明的范围。

[0500] 实施例

[0501] 实施例1.LRRC15结合因子的产生以及pH结合依赖性的工程化

[0502] 使用两种方法产生对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC。在第一种方法中,将针对LRRC15的公开的单克隆抗体用作用于引入额外突变的起始模板,所述额外突变允许对与LRRC15的pH依赖性结合进行工程化和i)增强缀合的毒素的内溶酶体累积,以及ii)增强LRRC15再循环到细胞表面。第二种方法涉及通过抗体展示方法从天然文库或具有限定的CDR组成的文库中发现对LRRC15有特异性的新生ABPC,以及在被设计用于选择对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的条件下进行筛选。在任一情况下,组氨酸残基在工程化pH依赖性结合蛋白中都起重要作用。

[0503] 由于组氨酸残基的pKa为6.0,因此在低于6.5的pH下组氨酸残基至少部分质子化。因此,如果抗原结合结构域中的组氨酸侧链参加与其抗原的静电结合相互作用,则其将开始在等于或低于6.5的pH下转变为带正电荷。基于抗原表位的相应电荷和与抗原表位的相互作用,这可减弱或增强在低于6.5的pH下相互作用的结合亲和力。因此,组氨酸向抗体或其它结合因子文库(例如,scFv文库)中的抗体互补决定区(CDR)中的系统引入,可以用于鉴定将影响抗原结合结构域与抗原在较低pH值下的相互作用的取代。因此第一种方法牵涉公开的单克隆抗体的可变区序列的组氨酸扫描,以鉴定pH依赖性变体。

[0504] 多种LRRC15结合性单克隆抗体已在文献中描述,并且可以用作用于对pH依赖性结合进行工程化的模板,Purcell等人“LRRC15是抗体-药物缀合物的新间充质蛋白和基质靶

点”,《癌症研究》78(14):4059-4072(2018)。简言之,对于抗体序列的子集,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)“具有免疫学意义的蛋白质的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”(DIANE出版公司(DIANE publishing)))和IMGT(Lefranc MP(1999)“IMGT对免疫球蛋白、T细胞受体和Ig样结构域的独特编号(The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains)”《免疫学家(The Immunologist)》7,132-136)中描述的方法来鉴定每条链中的CDR,并且对于每个CDR,落入Kabat和IMGT CDR定义中的任一个或两个的残基被称为CDR残基。为了对pH依赖性序列变体进行工程化,用组氨酸系统性取代重链和/或轻链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个。在起始CDR残基为组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。使用本领域已知的方法,通过将Expi293细胞与a)一个重链或轻链序列变体,和b)对应的起始ABPC(例如,起始LRRC15结合性单克隆抗体)轻链或重链共转染,生成在重链/轻链CDR中具有仅一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达期之后,收集、定量细胞培养上清液,并且使用生物膜干涉技术(BLI)或本领域已知的其它方法评价变体的pH依赖性。简言之,将细胞培养上清液相对于50μg/mL的抗体表达水平归一化,并且捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×动力学缓冲液(福特生物科学公司(Forte Bio))建立基线,并且使传感器在pH 7.4的1×PBS中与100nM的LRRC15缔合300秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 5.5或pH 7.4的1×PBS,持续300-500秒。检查起始ABPC抗体和每个相应抗体变体在pH 5.5和pH7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.5下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.5下抗体变体本身和起始ABPC相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择在pH 5.5下显示出解离增强或在pH 7.4下显示出解离减少或两者的变体以供进一步分析。还注意到,虽然一些组氨酸和丙氨酸突变消除了LRRC15结合,但其它突变则耐受,LRRC15结合动力学的变化很小(例如,KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化。特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的组氨酸变体和丙氨酸变体以可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。选择用于进一步分析的变体以较大规模表达,并使用蛋白A亲和色谱法纯化。在pH 5.5和pH 7.4下使用Biacore(GE Healthcare)测量纯化的起始ABPC和变体抗体的结合动力学(kon和koff)。抗体解离速率的比率(在pH 7.4下的koff除以在pH 5.5下的koff)也用作pH依赖性结合的定量评估;类似地,在pH 5.5和pH 7.4下按照koff除以kon来计算解离常数KD,并且抗体解离常数的比率(在pH 7.4下的KD除以在pH 5.5下的KD)也用作pH依赖性的定量评估。选择解离速率小于起始ABPC的解离速率和/或解离常数比率小于起始ABPC的解离常数比率的抗体用于组合取代的进一步评估。也可以组合有利的组氨酸和/或丙氨酸氨基酸位置以增强pH依赖性;这可以通过例如组合性或合理地组合给定重链或轻链上单独改善pH依赖性的组氨酸和/或丙氨酸取代来完成,例如通过组合性或合理地组合经修饰的重链和轻链,使得两条链上都存在组氨酸和/或丙氨酸取代,或其组合。使用本文所述的方法和方案或本领域已知的其它方法和方案,生成并测试/分析此类组合变体的差异性pH依赖性。选择具有最低解离速率比率和/或解离常数比率的抗体变体作为候选物以供进一步分析(下文被称为“对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC”)。

[0505] 用于选择对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的第二种方法涉及筛选文库以鉴定

对LRRC15有特异性的新生pH依赖性ABPC或可以用作如本文所述的用于对pH依赖性结合进行工程化的模板的ABPC。可以使用两种类型的文库以进行这些选择:原初噬菌体/酵母展示抗体文库(例如Fab、scFv、VHH、VL或本领域已知的其它文库)或其中CDR已突变以表达氨基酸残基的子集的噬菌体/酵母展示文库。使用本领域已知的方法,针对可溶性重组LRRC15胞外结构域筛选文库,对在pH 5.0下弱结合(例如,从珠粒洗脱)且在pH 7.4下强结合(例如,与珠结合)的变体进行正向选择。进行三轮选择。使用ELISA,针对与人LRRC15以及食蟹猴LRRC15和小鼠LRRC15的结合或通过流式细胞分析中的平均荧光强度筛选最后一轮结合因子。如果期望具有食蟹猴或鼠交叉反应性的更多结合因子,则相反可以对食蟹猴LRRC15或鼠LRRC15进行最后一轮选择。将选定的结合蛋白亚克隆到哺乳动物表达载体中,并且在Expi293细胞中表达为完全IgG蛋白或Fc融合物。如本文所述进行BLI分析以选择pH依赖性结合因子变体并使用Biacore确认。

[0506] 实施例2.体外证明在暴露于对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC之后相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC与LRRC15的pH依赖性结合、LRRC15的pH依赖性释放、LRRC15+细胞中增强的内溶酶体递送以及LRRC15+细胞中增加的LRRC15抗原密度.

[0507] 如本文所讨论的,对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC表现出在酸性pH(例如,pH 5.0、pH 5.5)下LRRC15结合下降,但在较高pH(例如,pH7.4)下结合增强的期望性质,所述期望性质增强了所述pH工程化ABPC在生理条件下在内溶酶体中的累积。

[0508] 与细胞上的LRRC15的pH依赖性结合

[0509] 为了证明对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC在中性pH下与细胞表面LRRC15结合,进行了细胞表面结合测定。将一组为LRRC15+的人细胞组装(例如,ATCC:U118-MG目录号HTB-15,ATCC:PANC-1目录号CRL-1469,ATCC:RPMI-7951目录号HTB-66)。鉴定和量化给定细胞系的基因表达(例如,LRRC15)的方法是本领域已知的并且包含例如查阅癌细胞系百科全书(Cancer Cell Line Encyclopedia,CCLE;https://portals.broadinstitute.org/ccle)以确定给定基因在肿瘤细胞系中的表达水平和/或突变状态)、rtPCR、微阵列或RNA-Seq分析或用本领域已知的抗体(例如,重组抗LRRC15抗体,abcam目录号ab150376,克隆EPR8188(2);Hi-Affi™重组兔抗LRRC15单克隆抗体,创新生物实验室(Creative Biolabs)目录号MOR-2090,LRRC15的克隆号DS2090AB)进行细胞染色。将细胞以每孔大约5-10,000个接种在150μL pH7.4培养基中并在37℃下以1pM到1μM的几个剂量(例如,两倍连续稀释)与以下抗体之一一起孵育5分钟:对LRRC15有特异性的已知对照ABPC(例如,抗体、沙马妥单抗、hu139.10、huAD208.4.1、huAD208.12.1、1-13C3或1-19G12)、对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC、适当的阴性同种型对照mAb(例如,Biolegend经纯化的人IgG1同种型对照重组抗体,目录号403501)。在开始实验之前,使用本领域已知的方法验证所有抗体的结合性质。5分钟孵育之后,将细胞用4%甲醛固定(在室温下20分钟)并与适当的荧光团标记的第二抗体(例如,ThermoFisher小鼠抗人IgG1 Fc第二抗体Alexa Fluor 488,目录号A-10631)一起孵育,持续60分钟。用一系列PBS洗涤液洗涤未结合的试剂,并且使用共聚焦显微术对细胞板进行成像。在对图像进行分析时,可以在与对LRRC15有特异性的已知对照ABPC以及对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC结合的细胞的表面上观察到显著荧光,但对于同种型阴性对照可以观察到很少的表面结合。为了分离pH对表面结合的影响,将同一实验重复两次,其中第一抗体孵育在连续降低的pH(例如,pH 6.5和5.5和5.0)下发生。对所得共聚焦显微术

图像的分析可以显示出除了同种型阴性对照之外,在与所测试的所有mAb结合的细胞的表面上有显著荧光,并且对于对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC,这种荧光随着pH降低而降低。可替代地,使用本领域已知的方法通过流式细胞术分析细胞的平均荧光强度。通过本领域已知的非线性回归方法(例如,斯卡查德作图(Scatchard plot))确定在所分析的抗体的中性pH下细胞上的解离常数KD。总的来说,结果可以显示,pH工程化过程引起对LRRC15有特异性的在其结合性质方面为pH依赖性的pH工程化ABPC的产生,并且相较于更具酸性的pH,所述ABPC在中性pH下更有效地结合。评估对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的pH依赖性的其它方法是本领域已知的,并且包含例如使用流式细胞术以测量ABPC表面结合。

[0510] 细胞上的LRRC15的pH依赖性释放

[0511] 为了证明对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC能够在中性pH下结合之后在低pH下释放LRRC15,使用本领域已知的方法(例如,Gera N.(2012)《公共科学图书馆:综合(PLoS ONE)》7(11):e48928中大致描述的)进行以上所述的细胞表面结合测定的变体。简言之,收获适当的LRRC15+细胞系(传代数少于25),并且将其以每孔50,000个细胞铺板在U形底96孔微型板中。测试三个条件:在pH 7.4下结合和二次染色,在pH 5.0下结合和二次染色和在pH 7.4下结合,接着在pH 5.0下释放30分钟并且在pH 7.4下二次染色。测试对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC以及对LRRC15有特异性的对照ABPC两者。根据所测试的条件,在pH 7.4或5.0下,用200μL的FACS缓冲液(1x PBS,含3%胎牛血清)洗涤细胞两次。将纯化的蛋白质样品稀释到适当pH的FACS缓冲液中并添加到细胞中,并使其在冰上结合一小时。在用一抗孵育之后,如前将pH 7.4和pH 5.0条件洗涤两次,然后将100μl二次大鼠抗人Fc AF488(BioLegend 410706)或其它适当抗体(1:50稀释)或抗Myc-Tag小鼠mAb-AF488(Cell Signaling Technologies 2279S)(1:50稀释)添加在适当pH的FACS缓冲液中,并且在冰上孵育30分钟。将pH 5.0释放条件用pH 7.4的FACS缓冲液洗涤两次,然后重悬于100μl的pH 5.0的FACS缓冲液中,并且在冰上孵育30分钟,接着如针对其它条件所述的那样在pH 7.4的FACS缓冲液中进行二次染色。如前将板洗涤两次并且重悬于在适当FACS缓冲液中的1%多聚甲醛中,以使它们固定用于流式细胞术分析。在流式细胞仪(Accuri C6,BD Biosciences)上对所有条件进行读数。作为FL1信号(作为平均荧光强度)相对于单独的二次染色的转变观察到结合。在对数据进行分析时,可以确定对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC以及对LRRC15有特异性的对照ABPC两者在中性pH下与LRRC15+细胞的表面有效结合,但是对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC在pH 5.0下结合不良;类似地,可以确定对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC在pH 7.4下有效结合,但然后在pH 5.0下释放/不结合LRRC15。

[0512] 相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC(pHrodo)增强的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC在LRRC15+细胞中的内溶酶体递送

[0513] 为了验证和证明对LRRC15有特异性的ABPC实现了在细胞摄取后的内溶酶体定位,使用本领域已知的方法(例如,Mahmutefendic等人,《国际生物化学与细胞生物学杂志(Int.J.Biochem.Cell Bio.)》,2011)进行内化测定。简言之,如本文所述,使用本领域已知的方法组装一组高度表达LRRC15的人细胞。将细胞铺板,用PBS洗涤三次,并在37℃下于中性pH的培养基中孵育60分钟,培养基中添加了浓度为每毫升2微克的对LRRC15有特异性的已知对照ABPC(例如,如本文所述)、对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC和适当的阴性同种型对照mAb(例如,如本文所述)。在细胞子集中,使用本领域已知的方法进行抗体内化和内

体定位的验证;例如,将细胞在如本文所述的4%甲醛中固定,使用TWEEN 20或本领域已知的其它方法渗透化(Jamur MC等人(2010)Permeabilization of cell membranes,Methods Mol Biol.588:63-6),另外用内体标志物,例如荧光RAB11抗体(RAB11抗体,Alexa Fluor 488,3H18L5,ABfinity™兔单克隆抗体)染色,用适当的荧光标记的抗人第二抗体(例如,如本文所述)染色,并且如本文所述,使用共聚焦荧光显微镜术进行成像。对共聚焦图像的分析可以用于显示对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC以及对LRRC15有特异性的对照ABPC两者均被内化并在内溶酶体中累积。

[0514] 为了证明对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC实现了相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC的增强的内溶酶体累积,使用对LRRC15有特异性的已知对照ABPC(例如,如本文所述的)以及对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC两者进行基于pHrodo的内化测定。该测定利用pHrodo™iFL(P36014,ThermoFisher),一种荧光随着pH降低而增加,使其在中性pH下细胞外部的荧光水平低于其在内溶酶体的酸性pH环境内部的荧光水平的染料。简言之,将适当的LRRC15+细胞系(少于25次传代)悬浮在其推荐的培养基中(例如,通过细胞库或细胞库数据库ATCC、DSMZ或ExPASy Cellosaurus),并以2,000,000个细胞/mL,每孔1mL的密度铺板在24孔板中。在将细胞保持在冰上的同时,将1mL的2×pHrodo iFL标记的抗体(根据制造商的说明书制备)添加到每个孔中,将孔移取/混合五次,并且将板在冰上在避光环境中孵育45分钟。还将相同但单独的板在冰上孵育,冰意指为非内化阴性对照。在这样孵育后,将实验板移动到37℃培养箱,将阴性对照板保持在冰上以减缓或阻断内化,并且在指定时间点取样以产生内化时间过程。将样品置于U形底96孔板中,并且通过添加200μL/孔的冰冷FACS缓冲液淬灭内化。将板以2000xg旋转2分钟,重悬于200μL冰冷FACS缓冲液中,再次旋转,并再次重悬于FACS缓冲液中。最后,将样品上样到流式细胞仪中,使用与pHrodo iFL红色染料的激励和发射最大值一致的激励波长和发射波长(分别为566nm和590nm)读出细胞pHrodo荧光。在完成流式细胞术实验和对数据的分析后,可以观察到,用对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC处理的细胞具有相对于对LRRC15有特异性的已知对照ABPC更高的pHrodo iFL信号,这表明对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC实现了相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC增强的内溶酶体累积。

[0515] 可替代地,为了证明对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC实现了相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC增强的内溶酶体累积,进行上述实验的变型。将LRRC15+细胞铺板,用PBS洗涤三次并且在37℃下于中性pH的培养基中孵育60分钟,培养基中添加了浓度为2μg/mL的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC或对LRRC15有特异性的对照ABPC。孵育后,将细胞用PBS洗涤三次,固定并渗透化,并用一组适当选择的结合晚期内体标志物以及溶酶体的抗体(例如,RAB7和LAMP1;Cell Signaling Technology,内体标志物抗体取样试剂盒#12666;AbCam,抗LAMP2抗体[GL2A7],ab13524)染色。在一抗染色后,用荧光标记的二抗的适当混合物(例如,山羊抗人IgG(H&L)二抗(Alexa Fluor 647)目录号A-21445和Abcam山羊抗兔IgG H&L(Alexa Fluor 488)目录号ab150077)染色,并且使用共聚焦荧光显微镜术成像,并且对来自LRRC15特异性抗体和内体标志物的信号的共同定位区域进行可视化和定量。在数据分析后,可以揭示,与用对LRRC15有特异性的对照ABPC处理的孔相比,在用对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC处理的孔中内溶酶体和LRRC15特异性抗体信号的共同定位增加,并且由此可以证明相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC,对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC实现增

强的内溶酶体累积。

[0516] 与对LRRC15有特异性的对照ABPC相比,暴露于对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC之后LRRC15+细胞中的LRRC15抗原密度增加

[0517] 为了证明用对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC对细胞进行处理不引起暴露于对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的细胞的表面上的LRRC15的水平的可检测到的降低,或所述处理引起暴露于对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的细胞的表面上的LRRC15的水平的降低相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC较少,使用流式细胞术进行了抗原密度研究。简言之,在100μL培养基中,将4.0×10^5个表达LRRC15的细胞按孔铺板在96孔板中。用滴度为1pM到1μM的:i)对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC,ii)对LRRC15有特异性的第一对照ABPC,iii)适当同种型对照以及iv)未经处理的对照对细胞进行处理。将细胞在37℃下孵育2小时,此时将所有细胞用200nM对LRRC15有特异性的荧光团标记的第二对照ABPC(例如,如本文所述)在4℃下孵育30分钟,所述第二对照ABPC具有与对LRRC15有特异性的第一对照ABPC或对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC不同的表位(如通过例如关于细胞的竞争性结合研究所确定的)。在这30分钟孵育之后,使用例如流式细胞术,使用本领域的普通技术人员已知的方法读出所有细胞的平均荧光强度(MFI)。并行地,使用可商购的量化试剂盒(例如,BD Biosciences PE藻红蛋白荧光定量试剂盒,目录号340495)生成可以用于对经处理的细胞的表面上的LRRC15随MFI而变化的存在进行量化的定量标准曲线;所述定量标准曲线通过遵循制造商的说明书而产生。确定细胞表面上的LRRC15的绝对数的其它方法是本领域已知的并且包含例如使用放射性同位素标记的试剂。在对数据进行分析时,可以揭示在至少一个抗体浓度下,用对LRRC15有特异性的对照ABPC处理的细胞经历其表面上的LRRC15的水平的降低,而用对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC处理的细胞经历相对于同种型对照和未经处理的对照两者显著更小的降低或完全无降低。

[0518] 实施例3.对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC和对照ABPC与细胞毒性药物缀合

[0519] 制备抗原结合性蛋白构建体缀合物(ADC),所述ADC包括通过缬氨酸-瓜氨酸(vc)接头(下文被称为LRRC15-IgG-DC)与一甲基澳瑞他汀E(MMAE)连接的本文所述的LRRC15结合性IgG(下文被称为LRRC15-IgG)。抗原结合性蛋白构建体与vcMMAE的缀合开始于LRRC15-IgG的部分减少随后是与马来酰亚胺基己酰基-Val-Cit-PABC-MMAE(vcMMAE)反应。通过添加TCEP(TCEP:mAb的摩尔当量为2:1)随后在0℃下过夜孵育使LRRC15-IgG(20mg/mL)部分减少。然后将还原反应物温热至20℃。为了缀合所有硫醇,添加vcMMAE达到1:15的最终vcMMAE:还原Cys摩尔比。缀合反应在10%v/v的DMSO的存在下进行并且使其在20℃下进行60分钟。

[0520] 在缀合反应之后,添加过量的游离N(乙酰基)-半胱氨酸(2个当量相对于vcMMAE电荷)以淬灭未反应的vcMMAE以生成Cys-Val-Cit-MMAE加合物。允许Cys淬灭反应在20℃下进行大约30分钟。如下纯化Cys淬灭反应混合物。上述缀合方法还可用于将马来酰亚胺己酰基一甲基澳瑞他汀F(mcMMAF)缀合至抗原结合性蛋白构建体。

[0521] 使用分批纯化方法对LRRC15-IgG-DC进行纯化。用适量的经水洗涤的Bu-HIC树脂(ToyoPearl;Tosoh Biosciences)处理反应混合物,即向混合物中添加七个重量的树脂。将树脂/反应混合物搅拌适当时间,并且通过分析疏水相互作用色谱法监测药物缀合物产物的去除,并通过粗聚丙烯过滤器过滤,并且用两个床体积的缓冲液(0.28M氯化钠、7mM磷酸

钾,pH 7)洗涤。将合并的滤液和冲洗液合并并且通过HIC HPLC分析产物概况。合并的滤液和冲洗液用10倍透析体积的15nM组氨酸缓冲液通过超滤/渗滤(UF/DF)进行缓冲液交换到15mM组氨酸(pH 6)中。

[0522] 可以使用类似方案将如SG3249和SGD-1910等DNA毒素与LRRC15-IgG缀合(参见Tiberghien AC等人(2016)“Tesirine(临床抗体)-药物缀合物吡咯并苯并二氮杂二聚体有效荷载的设计和合成(Design and Synthesis of Tesirine,aClinical Antibody-Drug Conjugate Pyrrolobenzodiazepine Dimer Payload)”,《ACS药物化学快报(ACS Med Chem Lett)》7:983-987)。简言之,对于SG3249,将LRRC15-IgG(15mg,100纳摩尔)稀释到13.5mL含有10mM硼酸钠pH 8.4、2.5mM EDTA和1.11mg/mL最终抗体浓度的还原缓冲液中。添加10mM TCEP溶液(1.5摩尔当量/抗体,150纳摩尔,15微升),并将还原混合物在+37℃下于培养箱中加热1.5小时。在冷却至室温后,作为DMSO溶液(5摩尔当量/抗体,500纳摩尔,于1.5mL DMSO中)添加SG3249。将溶液在室温下混合1.25小时,然后通过添加N-乙酰半胱氨酸(1微摩尔,100微升,10mM)猝灭缀合,并使用装满了Superdex 200PG的GE Healthcare HiLoadTM 26/600柱注入到AKTA™Pure FPLC中,并用2.6mL/min无菌过滤的磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗脱。将对应于LRRC15-IgG-DC单体峰的级分池化,使用15mL Amicon Ultracell 50KDa MWCO旋转过滤器浓缩,分析并进行无菌过滤。在Shimadzu Prominence系统上使用Phenomenex Aeris 3.6u XB-C18 150×2.1mm柱,用一定梯度的水和乙腈洗脱,在280nm和330nm下对LRRC15-IgG-DC还原样品(SG3249特异性)进行的UHPLC分析可以显示出轻链和重链的混合物与几个SG3249分子附接,这与每个抗体1个到4个SG3249分子的药物/抗体比率(DAR)一致。在Shimadzu Prominence系统上使用Phenomenex Yarra3u SEC-3000 300mm×4.60mm柱,用含有200mM磷酸钾pH 6.95、250mM氯化钾和10%异丙醇(v/v)的经无菌过滤的SEC缓冲液洗脱,在280nm下对LRRC15-IgG-DC样品进行的UHPLC分析可以显示出单体纯度超过90%,未检测到杂质。UHPLC SEC分析允许确定大于30%的最终LRRC15-IgG-DC产率。

[0523] 可替代地,经由赖氨酸残基将毒素缀合至抗体的方法是本领域已知的(例如,参见Catcott KC等人(2016)Microscale screening of antibody libraries as maytansinoid antibody-drug conjugates,MAbs 8:513-23)。另外,与上文类似的方法可用于将药物和毒素经二硫键缀合至非IgG形式,诸如Vh-Fc。

[0524] 实施例4.证明在LRRC15+细胞中相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC ADC的增强的细胞毒性

[0525] 对一组表达多种抗原密度(例如,本文所述)的LRRC15+细胞系和使用本文所述的方法选择的LRRC15-细胞系(例如,ATCC:HCT116目录号CLL-247EMT),以及任选地,表达转基因LRRC15的细胞,例如用LRRC15使用本领域已知的方法转染的HEK293细胞(例如,Expi293™表达系统试剂盒ThermoFisher目录号:A14635),单独评价对LRRC15有特异性的pH工程化ADC(例如,pH工程化LRRC15-IgG-DC)和对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC(例如,对照ABPC LRRC15-IgG-DC)两者的细胞毒活性。出于验证的目的,在使用之前,使用本领域已知的方法,例如qPCR、流式细胞术、mRNA RPKM,和使用本领域已知的抗LRRC15抗体(例如,本文所述)进行抗体染色,接着使用荧光显微术、免疫组织化学法、流式细胞术、ELISA或本领域已知的其它方法进行染色可视化,测试所有细胞系的LRRC15的表达。为了评价化合物的细胞毒性,将细胞以大约10-40,000个/孔接种在150微升培养基中,然后在测定开始时用1pM至1

μM分级剂量的化合物处理,一式四份。在添加测试化合物后进行细胞毒性测定96小时。在孵育的最后4至6小时期间,向每个孔中添加五十微升的刃天青染料,以评估培养结束时的活细胞。使用分别535nm和590nm的激发波长和发射波长通过荧光光谱法确定染料减少。对于分析,将经处理的细胞的刃天青减少程度与未处理的对照细胞的程度进行比较,并且确定细胞毒性百分比。可替代地,使用WST-8试剂盒根据制造商的说明书(例如,Dojindo Molecular Technologies目录号CCK-8)测量细胞毒性。使用本领域已知的曲线拟合方法计算观察到半最大杀时的浓度IC50。在对数据进行分析时,可以确定对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC ADC和对照ABPC ADC对一种或多种LRRC15+细胞系有显著细胞毒性,但对LRRC15-细胞具有较低毒性。还可以确定,对LRRC15有特异性的pH工程化ADC相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC对一种或多种LRRC15+细胞系更具细胞毒性,这是因为:a)其在一种或多种浓度下显示出更大的杀伤深度,或者b)其显示出更低的IC50,或者c)其显示出在中性pH下在细胞上的解离常数KD(如本文所述)除以其在那些相同细胞上的IC50的更大比率。

[0526] 另外,可以在二次ADC测定中测量对LRRC15有特异性的ABPC的细胞毒活性。二次ADC测定是本领域已知的(例如,Moradec目录号αHFc-NC-MMAF和目录号αHFc-CL-MMAE,以及相关制造商的说明书)。简言之,除了用对LRRC15有特异性的ADC取代对LRRC15有特异性的ABPC之外,如前一段落中那样进行测定,并且为了评价化合物的细胞毒性,将细胞以每孔大约10-40,000个接种在150微升培养基中,然后在测定开始时用1pM到1μM分级剂量的对LRRC15有特异性的ABPC进行处理(培养基中的最终浓度,已经与培养基中100nM最终浓度的Moradec目录号αHFc-NC-MMAF二次ADC试剂预混合并且在将混合物添加到培养基之前,在37℃下预孵育30分钟),一式四份。

[0527] 通过采用以下方案的细胞增殖测定,另外测量对LRRC15有特异性的pH工程化ADC和对LRRC15缀合物有特异性的对照ABPC ADC,以及对LRRC15有特异性的ABPC在二次ADC测定中的细胞毒性(普洛麦格公司(Promega Corp.)《技术简报(Technical Bulletin)TB288;Mendoza等人,《癌症研究》62:5485-5488,2002):

[0528] 1.将100微升含有约104个细胞(例如,本文所述的LRRC15+细胞)的细胞培养物于培养基中的等分试样沉积在96孔不透明有壁的板的每个孔中。

[0529] 2.制备含有培养基且不含细胞的对照孔。

[0530] 3.将对LRRC15有特异性的ADC以1pM-1uM的浓度范围添加到实验孔中并孵育1-5天。可替代地,在二次ADC测定中,将100nM二次ADC试剂(培养基中的最终浓度,Moradec目录号αHFc-NC-MMAF)和1pM-1uM(培养基中的最终浓度)浓度范围的对LRRC15有特异性的ABPC预混合并且在37℃下预孵育30分钟,然后将混合物添加到培养基中,并且孵育1-5天。

[0531] 4.将板平衡至室温大约30分钟。

[0532] 5.添加与每孔中存在的细胞培养基体积相等的体积的CellTiter-Glo试剂。

[0533] 6.将内容物在轨道振荡器上混合2分钟以诱导细胞裂解。

[0534] 7.将板在室温下孵育10分钟以稳定发光信号。

[0535] 8.将发光作为RLU=相对发光单位在图中记录和报告。

[0536] 实施例5.证明在LRRC15+细胞中相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC ADC的增强的毒素释出

[0537] 对LRRC15有特异性的pH工程化ADC(例如,pH工程化LRRC15-IgG-DC)也可以展示出相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC(例如,对照ABPC LRRC15-IgG-DC)在LRRC15+细胞中增加的毒素释出。在用如本文所述的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC ADC和对照ABPC ADC对LRRC15+细胞进行处理之后,使用LC-MS/MS方法来对经处理的LRRC15+细胞中未缀合(即,释出的)MMAE进行定量(Singh,A.P.和Shah,D.K.《药物代谢与处置(Drug Metabolism and Disposition)》45.11(2017):1120-1132)。使用具有电喷射间期和三重四极质谱仪的LC-MS/MS系统。对于MMAE的检测,使用XBridge BEH Amide柱(Waters,Milford,MA),其流动相A为水(含5mM甲酸铵和0.1%甲酸)而流动相B为95:5乙腈/水(其中0.1%甲酸和1mM甲酸铵),使用在40℃下流速为0.25mL/分钟的梯度。色谱运行的总持续时间为12分钟,其中监测两次MRM扫描(718.5/686.5和718.5/152.1amu)。将氘代(d8)MMAE(MCE MedChem Express,Monmouth Junction,NJ)用作内标。首先,通过将每种药物标准品的峰面积除以内标获得的峰面积来推导出用于定量生物样品中未缀合的MMAE的方程。然后根据标准品浓度绘制所得峰面积比,并使用线性回归将数据点拟合为曲线。将三个QC样品包括在标准曲线的低、中和高范围中,以评估所开发的标准曲线的预测能力。然后使用获得的标准曲线推断生物样品中MMAE的观测浓度。为了测量MMAE浓度,将经过处理的细胞样品沉淀并在新鲜培养基中重构至25万个细胞/100μL的最终浓度。用d8-MMAE(1ng/mL)对样品进行加标,然后通过添加2倍体积的冰冷甲醇进行细胞裂解,接着在-20℃下冻融循环45分钟。通过在4℃下以13,000rpm将样品离心15分钟,接着收集上清液,获得最终细胞裂解产物。对于标准品和QC样品的制备,在类似于上面提到的细胞裂解的程序之前,用已知浓度的MMAE和内标(d8-MMAE)对新鲜细胞悬浮液(25万个/100μl)进行加标。然后将所得细胞裂解物蒸发并重组在流动相B中,然后注射到LC-MS/MS中。观察到未缀合的MMAE在用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC处理的LRRC15+细胞的裂解物中的浓度比在用对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC处理的LRRC15+细胞中的浓度大。

[0538] 对于微管蛋白抑制性毒素,还通过监测细胞活力和细胞周期阶段评估了毒素释出。将约2.0×10^5个LRRC15+细胞铺板在96孔平底板中并用如本文所述的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC ADC和对照ABPC ADC进行处理。处理后,将细胞转移到96圆底板中,并且将板以400rcf离心2分钟以倾析上清液。用活/死eFluor 660对倾析的细胞染色。然后将细胞离心并用FACS缓冲液(含2% FBS的PBS)洗涤,之后用BD Cycletest™Plus DNA试剂盒(目录号340242)分析细胞周期分布。简言之,将细胞重悬于76ul溶液A中并在室温下孵育10分钟。然后添加61μL溶液B,并且将细胞在室温下再孵育10分钟。最后,添加61μL冷溶液C,并且将细胞再次在室温下孵育10分钟。在最后一个孵育步骤之后立即通过流式细胞术(不洗涤)以10μL/秒的流速分析细胞。在暴露于对LRRC15有特异性的pH工程化ADC的情况下可以观察到相较于对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC增加的G2/M期阻滞。

[0539] 对于损伤DNA的毒素(例如,吡咯并苯二氮卓或"PBD"),通过测量磷酸化组蛋白H2AX(γH2AX)来评估DNA损伤。H2AX通常响应于DNA双链断裂而磷酸化;然而,由于用DNA交联毒素诸如PBD或顺铂处理也可以观察到γH2AX水平增加(Huang,X.等人2004,Cytometry Part A 58A,99-110)。将LRRC15+细胞用如本文所述的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC ADC和对照ABPC ADC进行处理。处理后,用PBS冲洗细胞,然后在0℃下在PBS中的1%无甲醇甲醛(Polysciences,Warrington,PA)中悬浮固定15分钟。在-20℃下将细胞重悬于70%乙

醇中至少2小时。然后将细胞在PBS中洗涤两次并且悬浮于在1％(w/v)的BSA(Sigma)的PBS溶液中的0.2％ Triton X-100(Sigma)中30分钟以阻抑非特异性抗体结合。将细胞再次离心(200g,5分钟)并且将细胞沉淀悬浮于100μL含有1:800稀释的抗组蛋白γH2AX多克隆抗体(Trevigen,Gaithersburg,MD)的1％ BSA中。然后将细胞在4℃下孵育过夜,用PBS洗涤两次,并且于室温下在黑暗中重悬于100μL的1:30稀释的FITC缀合的猪抗兔免疫球蛋白的F(ab')2片段(DAKO,Carpinteria,CA)中30分钟。然后在室温下将细胞用溶解在含有100μg/mL无DNA酶的RNA酶A(Sigma)的PBS中的5μg/mL的PI(Molecular Probes,Eugene,OR)复染20分钟。使用本领域已知的方法,使用流式细胞术测量FITCγH2AX信号和PI复染剂的细胞荧光。当将处于细胞周期的同一阶段内的细胞进行比较(基于DNA含量)时,可以观察到经处理的LRRC15+细胞具有相对于未经处理的LRRC15+细胞(其充当基线)增加的FITCγH2AX信号。此外,可以观察到用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC处理的LRRC15+细胞具有相较于用对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC处理的细胞超过基线的γH2AX水平的更大增加。除γH2AX测定法外,DNA交联可以用Comet测定法更直接地评估(Chandna,S.(2004)Cytometry 61A,127-133)。

[0540] 另外,如本文所公开的,可以使用本实施例中的方法,不直接缀合,通过进行二次ADC测定,而不使用一次缀合ADC来测定pH工程化ABPC和对照ABPC。

[0541] 实施例6.在荷瘤动物中,与对LRRC15有特异性的对照ABPC相比,对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的半衰期降低的证明

[0542] 在荷瘤动物中相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC或对LRRC15无特异性的ABPC,由本发明描述的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC令人惊讶的方面之一可以是其促进内体或溶酶体内ABPC与LRRC15的解离增加,导致血清半衰期降低的能力。为了证明这些特性,使用对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC和对LRRC15有特异性的对照ABPC,使用本领域已知的方法(例如,Gupta,P.等人(2016),mAbs,8:5,991-997)在小鼠和/或猴中进行一系列动物研究。简言之,为了进行小鼠研究,通过尾静脉向两组异种移植有LRRC15+细胞系(例如,本文所述)的NOD SCID小鼠(例如杰克逊实验室(Jackson Labs)NOD.CB17-Prkdcscid/J储存号:001303)施用对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC或对LRRC15有特异性的对照ABPC的单次静脉内团注(例如,5mg/kg)。异种移植的小鼠通过使100-500万个LRRC15+细胞在体外生长并且皮下接种到小鼠右侧制备。肿瘤在300mm3时大小匹配。肿瘤的长度(L)和宽度(W)的测量经由电子卡尺进行并且根据以下公式计算体积:V＝L×W^2/2。在以下时间点中的每个时间点经由眶后放血从每组收集血样:15分钟、30分钟、1小时、8小时、24小时和3天、7天、10天、14天、17天、21天和28天。对样品进行加工以收集血清,并且使用ELISA或本领域已知的其它方法(例如,PAC测定法或MAC测定法;Fischer,S.K.等人(2012),mAbs,4:5,623-631,利用例如抗人Fc抗体Jackson ImmunoResearch Labs,目录号109-006-006)来定量抗体浓度。根据时间推移绘制对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC和对LRRC15有特异性的对照ABPC的抗体浓度。在对数据进行分析时,可以观察到,对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC具有相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC显著更短的血清半衰期,由此证明了对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的pH依赖性能够促进相对于与同一抗原结合但在其pH依赖性方面不同的其它相似结合因子(例如,对LRRC15有特异性的对照ABPC)在核内体或溶酶体内增强的解离。如果对LRRC15有特异性的pH工程化和对照ABPC与LRRC15的小鼠同源物有交叉反应性,则可

以用非异种移植小鼠重复类似实验。

[0543] 另外,可以使用上述方法,通过将对LRRC15有特异性的pH工程化和对照ABPC ADC替换对LRRC15有特异性的pH工程化和对照ABPC(即,在如本文所述缀合至药物或毒素之后研究ABPC)来评估对LRRC15有特异性的pH工程化和对照ABPC ADC的半衰期。

[0544] 实施例7.对LRRC15有特异性的pH工程化ADC相对于对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC在小鼠异种移植模型中增加的效力

[0545] 对LRRC15有特异性的pH工程化ADC针对LRRC15+肿瘤的增强的抗肿瘤活性可以在LRRC15+细胞的皮下异种移植模型中得到证明。对于实验,使100-500万个LRRC15+细胞在体外生长并且每只小鼠皮下接种到雌性免疫缺陷型(例如,SCID-Beige或NOD scid)小鼠的右侧中。肿瘤在100-200mm3时大小匹配,并且经腹膜内(IP)给药(每～4-7天1剂,总共～2-6剂)。肿瘤的长度(L)和宽度(W)的测量经由电子卡尺进行并且根据以下公式计算体积:V=L×W^2/2。通过尾静脉施用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC或对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC的团注(例如,5mg/kg)。在施用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC的情况下,肿瘤生长抑制(TGI)和肿瘤生长延迟(TGD)以及存活率相较于以同一方案施用对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC得到显著改善。

[0546] 任选地,在处死动物中确定肿瘤细胞向各组织的扩散。根据Schneider,T.等人,Clin.Exp.Metas.19(2002)571-582测量转移。简言之,收获组织并且通过实时PCR定量人Alu序列。通过实时PCR定量的较高人DNA水平对应于较高转移水平。相较于以同一方案用对LRRC15有特异性的对照ABPC ADC治疗的小鼠,人Alu序列的水平(与肿瘤细胞侵入到次级组织相关)在用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC治疗的动物体内显著较低,这对应于转移减少。可替代地,在LRRC15+患者来源的异种移植模型(例如,可从查尔斯河实验室公司(Charles River Laboratories)获得)中可以显示出对LRRC15有特异性的pH工程化ADC的增强的抗肿瘤活性。

[0547] 实施例8.产生pH工程化双特异性LRRC15双特异性ABPC和证明相较于对照双特异性ABPC的示例性性质

[0548] 为了产生具有改良的毒性和内化性质的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC,构建了与LRRC15上的两个不同表位结合的双特异性抗体。本领域已知,双互补位抗体可以显示出增加的抗原依赖性内化,因此可用于诸如抗体-药物缀合物的应用(例如,参见Li等人(2016)A Biparatopic HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate Induces Tumor Regression in Primary Models Refractory to or Ineligible for HER2-Targeted Therapy,Cancer Cell 29:117-29)。简言之,使用来自各自与LRRC15上的不与另一表位重叠的不同表位结合的两种不同的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC的轻链/重链对组装对LRRC15有特异性的pH工程化LRRC15×LRRC15双特异性、双互补位ABPC。例如,使用本文所述的方法或本领域的普通技术人员已知的其它方法,发现一组与非重叠性表位结合的对LRRC15有特异性的pH工程化ABPC。简言之,基于结合因子与LRRC15上基本上不同的表位结合来选择两种结合因子,如通过例如Abdiche YN等人(2009)“探索使用Octet,ProteOn和Biacore生物传感器的阻断试验(Exploring blocking assays using Octet,ProteOn,and Biacore biosensors)”,《分析生物化学(Anal Biochem)》386:172-80中的结合竞争测定确定的。可替代地,简言之,如本文所述,将用对LRRC15有特异性的第一ABPC转染的细胞的细

胞培养上清液相对于50μg/mL的抗体表达水平归一化,并且捕获在抗人Fc传感器(福特生物科学公司)上。使用1×动力学缓冲液(福特生物科学公司)建立基线,并且使传感器与50nM含LRRC15的1×PBS(已经混合并且在37℃下与对LRRC15有特异性的第二ABPC转染上清液或对LRRC15有特异性的第一ABPC转染上清液预孵育30分钟,两种转染上清液都相对于50ug/mL归一化)在pH 7.4下缔合300秒以生成缔合曲线。如果存在对LRRC15有特异性的第二ABPC时的缔合速率显著快于存在对LRRC15有特异性的第一ABPC时的缔合速率(如通过仪器软件计算,或如随时间推移通过缔合水平升高所见),则认为对LRRC15有特异性的第二ABPC结合LRRC15的非重叠表位。任选地,针对与表达LRRC15的细胞上的表位结合时的内化特性筛选每种抗体,并且选择良好内化抗体。用于确定存在于细胞表面上的分子的内化速率的测定法是本领域已知的。参见,例如,Wiley等人(1991)J.Biol.Chem.266:11083-11094;及Sorkin和Duex(2010)Curr.Protoc.Cell Biol.Chapter,Unit-15.14;Vainshtein等人(2015)Pharm Res.32:286-299.一经选择,为两条臂合成具有用于重链和轻链配对的工程化突变的重链和轻链构建体(Spiess等人,"Alternative molecular formats and therapeutic applications of bispecific antibodies,"2015)。对LRRC15有特异性的双特异性ABPC通过对应重链和轻链质粒在例如Expi293细胞中的共表达产生。收获细胞培养上清液并经受蛋白质A纯化。通过如离子交换色谱法、疏水相互作用色谱法和混合模式色谱法等额外纯化步骤将对LRRC15有特异性的异源二聚化ABPC与同源二聚化物种分离。将经纯化的对LRRC15有特异性的pH工程化LRRC15×LRRC15双特异性、双互补位ABPC通过质谱法表征以确认同源二聚化物种的纯度和不存在,并且通过尺寸排阻色谱法表征以确认单体抗原结合性蛋白构建体物种的存在。对于产物抗体,通过Biacore分析确认与LRRC15的结合。双特异性抗体产生的其它方法是本领域已知的,并且也可以用于产生双特异性抗体,例如本文所述的对LRRC15有特异性的LRRC15×LRRC15双特异性、双互补位ABPC(例如,Labrijn等人(2014)"用于产生稳定的双特异性IgG1的受控Fab组交换(Controlled Fab-arm exchange for the generation of stable bispecific IgG1)"《自然-实验室指南(Nature Protocols)》9:2450-2463,访问http://www.nature.com/nprot/journal/v9/n10/abs/nprot.2014.169.html),如对本领域的普通技术人员将显而易见的。可替代地,代替对LRRC15有特异性的LRRC15×LRRC15 ABPC,可以使用对本领域的技术人员显而易见的类似方法构建对LRRC15有特异性的pH工程化LRRC15×结合因子ABPC,其中结合因子是本领域已公开的或使用像本文的那些方法或本领域已知的那些方法(例如,基于展示或基于免疫的方法)的方法发现的任何抗体。

[0549] 接下来,可以使用本文所述的方法证明对LRRC15有特异性的pH工程化LRRC15 x LRRC15 ABPC的示例性特性,其中适当的对照是对LRRC15有特异性的对照ABPC单特异性或双特异性ABPC。简言之,可以证实与对照相比,对LRRC15有特异性的的pH工程化LRRC15 x LRRC15 ABPC:a)以pH依赖性方式与细胞结合,例如,在中性pH下结合但在酸性pH下不结合,并且b)以pH依赖性方式从细胞释放,例如在中性pH下结合并且在酸性pH下释放,以及c)显示出在LRRC15+细胞中增强的内溶酶体累积,并且d)在暴露于LRRC15+细胞之后显示出增加的LRRC15抗原密度,以及e)当与毒素缀合时,显示出对LRRC15+细胞增加的细胞毒性并且f)当与毒素缀合时,当与LRRC15+细胞一起孵育时显示出增加的毒素释出,以及g)在相关动物模型中暴露于LRRC15抗原时显示出降低的半衰期并且h)当与毒素缀合时,在LRRC15+细胞

的小鼠异种移植模型中显示出增加的功效。类似地,可以使用本文所述的方法证明对LRRC15有特异性的pH工程化LRRC15 x BINDER ABPC的示例性特性,其中适当的对照是对LRRC15有特异性的对照ABPC LRRC15 x BINDER双特异性ABPC。

[0550] 实施例9.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0551] 多种LRRC15结合性单克隆抗体已在文献中描述,并且可以用作用于对pH依赖性结合进行工程化的模板(Purcell等人"LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates(LRRC15是抗体-药物缀合物的新间充质蛋白和基质靶点)",Cancer Res.,78(14):4059-4072(2018))。我们选择沙马妥单抗(重链SEQ ID NO:1,轻链SEQ ID NO:2)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代重链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT0964-MYT1003)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析定量(图1),并且在Octet RED 384仪器上使用生物膜干涉技术(BLI)评价该变体的pH依赖性。简言之,将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1x PBST中。这导致16.4μg/mL的高浓度、3.1μg/mL的低浓度和9.6μg/mL的平均浓度。然后将所产生的稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05%Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于1×PBST pH 7.4,持续180秒。在整个单独条件下,使用1×PBST pH 5.4重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图2所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链变体用于进一步分析(例如,MYT0971、MYT0972、MYT0974、MYT0976、MYT0981、MYT0983、MYT0994、MYT0996、MYT0997、MYT1001、MYT1002、MYT1003)。还注意到,虽然一些组氨酸和丙氨酸突变使LRRC15结合消除(例如,MYT0973、MYT0991、MYT0993、MYT0995、MYT0998、MYT0999、MYT1000),但其他突变则耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT0964、MYT0965、MYT0966、MYT0967、MYT0968、MYT0969、MYT0970、MYT0975、MYT0977、MYT0978、MYT0979、MYT0980、MYT0982、MYT0984、MYT0985、MYT0986、MYT0987、MYT0988、MYT0989、MYT0990)。

[0552] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的变体以重链中可耐受

广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0553] 通过使用本领域已知的方法转染细胞产生先前参考的绝对抗体抗原。在允许充分蛋白质表达之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE(图43)色谱法的分析进行量化,并且通过序贯蛋白A亲和色谱法、阳离子交换色谱法和尺寸排阻色谱法进行纯化。绝对抗体抗原为LRRC15的双特异性Fc融合蛋白,其中一条链含有杵臼小鼠Fc区,而第二条链为与LRCC15融合从而产生具有与小鼠Fc融合的一价LRRC15的总体抗原的互补杵臼小鼠Fc区。

[0554] 实施例10.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0555] 多种LRRC15结合性单克隆抗体已在文献中描述,并且可以用作用于对pH依赖性结合进行工程化的模板(Purcell等人"LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates(LRRC15是抗体-药物缀合物的新间充质蛋白和基质靶点)",Cancer Res.,78(14):4059-4072(2018))。我们选择沙马妥单抗(重链SEQ ID NO:1,轻链SEQ ID NO:2)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定轻链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代轻链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT2726-MYT2752)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种轻链序列变体和b)相应的起始ABPC重链共转染来生成轻链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图4)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图5所示的显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(相较于起始ABPC)的轻链变体以供进一步分析(例如,MYT2734、MYT2736、MYT2737、MYT2738、MYT2744、MYT2745、MYT2747、MYT2748、MYT2749和MYT2751)。还注意到,虽然一些组氨酸和丙氨酸突变

消除了LRRC15结合(例如,MYT2746),但其它突变耐受,LRRC15结合动力学(例如,MYT2726、MYT2727、MYT2728、MYT2729、MYT2730、MYT2731、MYT2732、MYT2733、MYT2735、MYT2739、MYT2740、MYT2741、MYT2742、MYT2743、MYT2750和MYT2752)具有很少变化(例如,解离常数KD或解离速率变化小于1倍)或无变化。

[0556] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的组氨变体以轻链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0557] 实施例11.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0558] 多种LRRC15结合性单克隆抗体已在文献中描述,并且可以用作用于对pH依赖性结合进行工程化的模板(Purcell等人"LRRC15 Is a Novel Mesenchymal Protein and Stromal Target for Antibody-Drug Conjugates(LRRC15是抗体-药物缀合物的新间充质蛋白和基质靶点)",Cancer Res.,78(14):4059-4072(2018))。我们选择沙马妥单抗(重链SEQ ID NO:1,轻链SEQ ID NO:2)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,将先前已在实施例9中选择用于进一步分析的重链CDR内的单独氨基酸突变系统性组合,一次两个或更多个(MYT2722-MYT2725)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链组合序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中有两个或更多个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析定量(图7),并且在Octet RED 96e仪器上使用生物膜干涉技术(BLI)评价该变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05%Tween20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图8所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链组合变体用于进一步分析(例如,MYT2722、MYT2723、MYT2724和MYT2725)。

[0559] 实施例12.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0560] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的"Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use"US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择hu139.10(重链SEQ ID NO:84,轻链SEQ ID NO:85)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代重链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT3253-MYT3292)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图10)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED e96仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于1×PBST pH 7.4,持续300秒。在整个单独条件下,使用1×PBST pH 5.4重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图11所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链变体用于进一步分析(例如,MYT3254、MYT3256、MYT3259、MYT3262、MYT3263、MYT3267、MYT3271、MYT3281、MYT3282、MYT3283、MYT3285、MYT3287和MYT3288)。还注意到,虽然一些组氨酸和丙氨酸突变使LRRC15结合消除(例如,MYT3284),但其他突变则耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT3253、MYT3255、MYT3257、MYT3258、MYT3264、MYT3268、MYT3270、MYT3272、MYT3273、MYT3274、MYT3275、MYT3276、MYT3277、MYT3278和MYT3292)。

[0561] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的变体以重链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0562] 实施例13.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0563] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结

合的模板(Gish K等人的“Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use”US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择hu139.10(重链SEQ ID NO:84,轻链SEQ ID NO:85)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)″The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains″The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定轻链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代轻链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT3293-MYT3324)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种轻链序列变体和b)相应的起始ABPC重链共转染来生成轻链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图13)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05%Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图14所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的轻链变体用于进一步分析(例如,MYT3298、MYT3300、MYT3301、MYT3303、MYT3305、MYT3306、MYT3307、MYT3309、MYT3310、MYT3314、MYT3315、MYT3317、MYT3318、MYT3319和MYT3322)。还注意到,一些组氨酸和丙氨酸突变耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT3293、MYT3294、MYT3295、MYT3296、MYT3297、MYT3299、MYT3302、MYT3304、MYT3308、MYT3311、MYT3312、MYT3313、MYT3316、MYT3320、MYT3321和MYT3324)。

[0564] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的组氨变体以轻链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0565] 实施例14.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0566] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的“Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use”US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择hu139.10(重链SEQ ID NO:84,轻

链SEQ ID NO:85)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,将先前已在实施例12中选择用于进一步分析的重链CDR内的单独氨基酸突变系统性组合,一次两个或更多个(MYT4161-MYT4164)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链组合序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中有两个或更多个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图16)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图17所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链组合变体用于进一步分析(例如,MYT4163)。

[0567] 实施例15.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0568] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的"Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use"US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择hu139.10(重链SEQ ID NO:84,轻链SEQ ID NO:85)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定轻链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,将先前已在实施例13中选择用于进一步分析的轻链CDR内的单独氨基酸突变系统性组合,一次两个或更多个(MYT4165-MYT4174)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种轻链组合序列变体和b)相应的起始ABPC重链共转染来生

成轻链CDR中有两个或更多个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图19)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(例如,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(例如,koff值更低)。选择如图20所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的轻链组合变体用于进一步分析(例如,MYT4166、MYT4167、MYT4168、MYT4169、MYT4170、MYT4171、MYT4172、MYT4173和MYT4174)。

[0569] 实施例16.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0570] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的"Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use"US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择huAD208.4.1(重链SEQ ID NO:178,轻链SEQ ID NO:179)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代重链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT3326-MYT3367)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析定量(图22),并且在Octet RED 96e仪器上使用生物膜干涉技术(BLI)评价该变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号

T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于1×PBST pH 7.4,持续300秒。在整个单独条件下,使用1×PBST pH 5.4重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图23所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链变体用于进一步分析(MYT3336、MYT3341、MYT3345、MYT3346和MYT3365)。还注意到,一些组氨酸和丙氨酸突变耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT3326、MYT3327、MYT3328、MYT3329、MYT3330、MYT3331、MYT3332、MYT3333、MYT3334、MYT3335、MYT3337、MYT3338、MYT3339、MYT3340、MYT3342、MYT3343、MYT3344、MYT3347、MYT3348、MYT3349、MYT3350、MYT3351、MYT3352、MYT3353、MYT3354、MYT3355、MYT3356、MYT3357、MYT3358、MYT3359、MYT3360、MYT3361、MYT3362和MYT3364)。

[0571] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的变体以重链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0572] 实施例17.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0573] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的"Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use"US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择huAD208.4.1(重链SEQ ID NO:178,轻链SEQ ID NO:179)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定轻链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代轻链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT3369-MYT3398)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种轻链序列变体和b)相应的起始ABPC重链共转染来生成轻链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析定量(图25),并且在Octet RED 96e仪器上使用生物膜干涉技术(BLI)评价该变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05%Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔

合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图26所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的轻链变体用于进一步分析(例如,MYT3370、MYT3371、MYT3373、MYT3374、MYT3376、MYT3381、MYT3382、MYT3387、MYT3389、MYT3392、MYT3393、MYT3394和MYT3398)。还注意到,一些组氨酸和丙氨酸突变耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT3369、MYT3372、MYT3375、MYT3377、MYT3378、MYT3379、MYT3380、MYT3383、MYT3384、MYT3385、MYT3386、MYT3388、MYT3390、MYT3391、MYT3395、MYT3396和MYT3397)。

[0574] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的组氨变体以轻链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0575] 实施例18.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0576] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的"Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use"US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择huAD208.4.1(重链SEQ ID NO:178,轻链SEQ ID NO:179)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,将先前已在实施例16中选择用于进一步分析的重链CDR内的单独氨基酸突变系统性组合,一次两个或更多个(MYT4385-MYT4388)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链组合序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中有两个或更多个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析定量(图28),并且在Octet RED 96e仪器上使用生物膜干涉技术(BLI)评价该变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 7.4的1×PBST,持续300-600秒。

在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图29所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链组合变体用于进一步分析(例如,MYT4385、MYT4386、MYT4387、MYT4388)。

[0577] 实施例19.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0578] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的"Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use"US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择huAD208.4.1(重链SEQ ID NO:178,轻链SEQ ID NO:179)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定轻链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,将先前已在实施例17中选择用于进一步分析的轻链CDR内的单独氨基酸突变系统性组合,一次两个或更多个(MYT4390-MYT4399)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种轻链组合序列变体和b)相应的起始ABPC重链共转染来生成轻链CDR中有两个或更多个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图31)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH 7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05%Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于pH 7.4的1×PBST,持续300-600秒。在单独的条件下,使用pH 5.4的1×PBST重复基线、缔合和解离。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(例如,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(例如,koff值更低)。选择如图32所示的显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(相较于起始ABPC)的轻链组合变体以供进一步分析(例如,MYT4391、MYT4392、MYT4396、MYT4397、MYT4398和MYT4399)。

[0579] 实施例20.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0580] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结合的模板(Gish K等人的“Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use”US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择huAD208.12.1(重链SEQ ID NO:272,轻链SEQ ID NO:273)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)″The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains″The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定重链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代重链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT4090-MYT4133)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种重链序列变体和b)相应的起始ABPC轻链共转染来生成重链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图34)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于1×PBST pH 7.4或pH 5.4,持续300-600秒。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图35所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH 7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的重链变体用于进一步分析(例如,MYT4091、MYT4094、MYT4096、MYT4115、MYT4116、MYT4121和MYT4131)。还注意到,虽然一些组氨酸和丙氨酸突变使LRRC15结合消除(例如,MYT4102、MYT4103、MYT4120、MYT4122、MYT4123、MYT4125、MYT4126、MYT4127、MYT4128、MYT4129、MYT4130和MYT4132),但其他突变则耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT4090、MYT4092、MYT4093、MYT4095、MYT4097、MYT4098、MYT4099、MYT4100、MYT4101、MYT4104、MYT4105、MYT4106、MYT4107、MYT4108、MYT4109、MYT4110、MYT4111、MYT4112、MYT4113、MYT4114、MYT4124和MYT4133)。

[0581] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的变体以重链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0582] 实施例21.pH工程化LRRC15 ABPC的构建和筛选

[0583] 多种LRRC15结合单克隆抗体在文献中已有描述,并且可以用作工程化pH依赖性结

合的模板(Gish K等人的“Anti-huLRRC15 Antibody Drug Conjugates and Methods for their Use”US Patent 10,195,209B2(2019))。我们选择huAD208.12.1(重链SEQ ID NO:272,轻链SEQ ID NO:273)作为经由组氨酸扫描进行pH工程化LRRC15结合性单克隆抗体。简言之,使用Kabat等人(Kabat等人(1992)Sequences of Proteins of Immunological Interest,DIANE publishing)和IMGT(Lefranc MP(1999)"The IMGT unique numbering for Immunoglobulins,T cell receptors and Ig-like domains"The Immunologist 7,132-136)描述的方法鉴定轻链中的CDR,并且对于每个CDR,属于Kabat和IMGT CDR定义中的任一者或两者的残基称为CDR残基。为了产生pH依赖性序列变体,用组氨酸系统性取代轻链CDR内的单独氨基酸残基,一次一个(MYT4134-MYT4160)。在起始CDR残基是组氨酸的情况下,组氨酸突变为丙氨酸。通过使用本领域已知的方法,将Expi293细胞用a)一种轻链序列变体和b)相应的起始ABPC重链共转染来生成轻链CDR中仅有一个组氨酸或丙氨酸突变的抗体变体。在允许蛋白质表达四天之后,收集细胞培养上清液,通过SDS-PAGE分析(图37)进行量化,并且使用生物层干涉测量术(BLI)在Octet RED 96e仪器上评价所述变体的pH依赖性。简言之,基于通过对SDS-PAGE凝胶的目视检查确定的变体定性表达水平来稀释细胞培养上清液,对于高表达因子将5μL细胞培养上清液稀释到195μL的pH 7.4的1×PBST中,对于中等表达因子将25μL细胞培养上清液稀释到175μL的pH 7.4的1×PBST中,并且对于低表达因子将100μL细胞培养上清液稀释到100μL的pH7.4的1×PBST中以上样到传感器尖端上。然后将稀释的上清液捕获在抗人Fc传感器(Forte Bio)上。使用1×PBST(50mM磷酸钾缓冲液+150mM NaCl+0.05% Tween 20)pH 7.4建立基线,并且使传感器与50nM的含LRRC15(重组LRRC-15异源二聚化小鼠Fc融合,Absolute Antibody Pr00374,批号T1931B03)的1×PBST pH 7.4缔合120秒以生成缔合曲线。在解离阶段,将传感器上的抗体-抗原复合物暴露于1×PBST pH 7.4或pH 5.4,持续300-600秒。检查起始ABPC抗体(无取代)和每个相应抗体变体在pH 5.4和pH 7.4下的缔合和解离阶段曲线,以根据两项标准提供信息:a)与起始ABPC(无取代)相比,由于组氨酸或丙氨酸取代在pH 5.4下的解离增强(即,koff值更高);和b)与在pH 5.4下抗体变体本身和起始ABPC(无取代)相比,在pH 7.4下的解离减少(即,koff值更低)。选择如图38所示显示出在pH 5.4下解离增强或在pH7.4下解离减少或两种情况(与起始ABPC相比)的轻链变体用于进一步分析(例如,MYT4137、MYT4138、MYT4139、MYT4141、MYT4142、MYT4152、MYT4155和MYT4156)。还注意到,虽然一些组氨酸和丙氨酸突变使LRRC15结合消除(例如,MYT4143、MYT4145、MYT4154、MYT4157、MYT4158、MYT4159和MYT4160),但其他突变则耐受,LRRC15结合动力学变化很小(例如,解离常数KD或解离速率的变化小于1倍)或无变化(例如,MYT4134、MYT4135、MYT4136、MYT4140、MYT4144、MYT4146、MYT4147、MYT4148、MYT4149、MYT4150、MYT4151和MYT4153)。

[0584] 特别是因为组氨酸是大的带正电荷的氨基酸,这些无变化的组氨变体以轻链中可耐受广泛突变并且产生具有不同序列但相似结合特性的抗体的位置而闻名,这是在其它方面并不明显的名称。

[0585] 实施例22.表征抗LRRC15 mAb的结合亲和力

[0586] 在U-87MG(LRRC15+)细胞上测量来自实施例9的选定LRRC15pH工程化抗体变体的结合亲和力。将100,000个U-87MG细胞(ATCC HTB-14)按孔接种在96孔深孔板中。以1:3稀释将沙马妥单抗和pH工程化抗体变体在冰冷FC缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS)、pH 7.4+2mM乙

二胺四乙酸(EDTA)+2％(v/v)HI FBS)中连续稀释。将板以2,000RPM旋转2分钟,去除上清液,并且在范围为60nM到1pM的最终浓度的情况下将100μL经稀释的抗体添加到每个孔中,并且在4℃下孵育2小时。孵育后,将细胞以2000rpm旋转2分钟,并且丢弃上清液。将细胞用500μL的冰冷FC缓冲液洗涤两次并用100μL的FC缓冲液重悬。然后将细胞从深孔板转移到96孔圆底板,以2000rpm旋转2分钟并且与100μL的10μg/mL Alexa Fluor 488缀合的山羊抗人IgG第二抗体(ThermoFisher Scientific,A11013)一起孵育30分钟。孵育后,将细胞用FC缓冲液洗涤并重悬于100μL的FC缓冲液中以在BD Accuri C6流式细胞仪上进行读数。背景减去在每个样品的每种浓度下的平均荧光强度并如图40所示绘制。假设米曼氏结合动力学(Michaelis-Menten binding kinetics),通过GraphPad Prism测量结合亲和力作为解离常数KD。MYT0971显示出在pM范围内与U-87MG细胞上的细胞表面LRRC15的高亲和力结合,这证实了通过pH工程化产生的变体可以保留相较于其对应起始ABPC(例如,沙马妥单抗)功能上适当的亲和力。选择解离常数KD小于100nM的变体用于进一步分析。

[0587] 实施例23.表征pH工程化抗LRRC15 ABPC的细胞内化和内溶酶体递送

[0588] 对来自实施例9、10、13、16、17、20和21的选定抗LRRC15pH工程化抗体变体在U-87MG细胞(LRRC15+)中的内化和内溶酶体递送进行分析。收集U-87MG细胞(ATCC HTB-14)并将其重悬于EMEM培养基(ATCC 30-2003)加10％ GenClone热灭活胎牛血清(HI FBS)(杰纳西科学公司(Genesee Scientific);25-514H)中。使用台盼蓝染色和Countess II FL自动细胞计数仪(Thermofisher;AMQAF1000)确定细胞计数。然后将细胞稀释到2,000,000个细胞/mL,并将50μl/孔接种到96孔平底细胞培养板(Genesee Scientific;25-109)中。将抗LRRC15pH工程化抗体变体、起始ABPC抗体、对照IgG1同种型对照(BP0297,Bioxcell公司)和媒剂对照在天然培养基中稀释,随后1:1与3×摩尔比Zenon pHrodo iFL人IgG标记试剂(赛默飞世尔公司(ThermoFisher);Z25611)混合。将混合物在室温下孵育20分钟,随后加入1:1的细胞至终体积为100μL。将细胞、抗LRRC15抗体变体和Zenon pHrodo iFL人IgG标记试剂的混合物在37℃、5％ CO2下孵育,持续24小时。孵育后,向每个孔添加100μL冰冷流式细胞术(FC)缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS),pH 7.4+2mM乙二胺四乙酸(EDTA)+2％(v/v)HI FBS。然后将细胞在4℃下以2000rpm旋转2分钟,用200μL冰冷FC缓冲液洗涤并重悬于100μL冰冷FC缓冲液中。使用BD Accuri C6流式细胞仪检测平均绿色荧光强度。使用Flowjo分析软件对数据进行分析。pHrodo绿为pH敏感型染料,其在核内体和溶酶体的低pH环境中发荧光,且因此可以用于对抗体内化和内溶酶体递送进行量化。抗LRRC15起始ABPC的和变体在25nM下在U-87MG(LRRC15+)细胞中的内化和内溶酶体递送在图41中被示出为通过pHrodo绿平均荧光强度测量。几种pH工程化抗LRRC15抗体变体显示出相对于其对应起始ABPC抗体增加的平均荧光强度,这证明了在较低pH下增加的解离使细胞内部的内化和内溶酶体递送增强,如通过相较于IgG1同种型对照增加的荧光或增加的荧光示出的。将每个条顶部的每种pH工程化抗LRRC15抗体变体的增加的内溶酶体递送按以下比率定量:然后将变体的平均荧光强度减去IgG对照的平均荧光强度整体除以变体的对应起始ABPC的平均荧光强度减去IgG对照的平均荧光强度。例如,MYT0971、MYT0983、MYT0997和MYT2737,即沙马妥单抗的抗体变体,显示出相对于沙马妥单抗(MYT0963)增加的内化和内溶酶体递送。例如,MYT3310、MYT3315和MYT3322,即hu139.10的抗体变体,显示出相对于hu139.10(MYT3252)增加的内化和内溶酶体递送。例如,MYT3336、MYT3370、MYT3376和MYT3381,即huAD208.4.1的抗体变体,显示出

相对于huAD208.4.1(MYT3325)增加的内化和内溶酶体递送。例如,MYT4095、MYT4099、MYT4115、MYT4133、MYT4137、MYT4140和MYT4155,即huAD208.12.1的抗体变体,显示出相对于huAD208.12.1(MYT3179)增加的内化和内溶酶体递送。

[0589] 选择具有相对于其起始ABPC抗体增加的平均荧光强度的此类pH工程化抗MET抗体变体以供进一步分析。

[0590] 实施例24.抗LRRC15 mAb的热稳定性

[0591] 通过使用差示扫描量热法(DSF)测量蛋白质解链温度(Tm)。DSF通过测量当蛋白质由于加热而解折叠时来自分子Sypro Orange(Thermo Scientific目录号S6650)的荧光信号而使蛋白质解折叠可视化。当蛋白质解折叠时,它将更多亲水性区域暴露于Sypro Orange染料,该染料转而与这些亲水性区域结合,导致信号增加。计算蛋白质的Tm作为解折叠转变的半最大值,并且可以通过绘制Sypro Orange信号的第一导数并找到该导数图的局部最大值而可视化。将20μL含蛋白质样品的1×PBS,pH 7.4与5μL的25×Sypro Orange主混合物混合,得到5×Sypro Orange的最终浓度。将样品添加到96孔PCR板(Thermo Scientific目录号AB-2400/W)中并用光学盖(Thermo Scientific目录号4360954)密封。将PCR板插入实时PCR机(Thermo Scientific Quant Studio 3)并且使板温稳定在25℃下3分钟,然后以0.2℃的增量升温至95℃,在测量Sypro Orange信号之前稳定1秒。用于来自实施例9的选择抗LRRC15起始ABPC和变体的熔融温度(Tm)值在图42中示出。变体显示出与起始ABPC相似的熔融温度值,这证实了通过pH工程化产生的变体可以保留相较于其对应起始ABPC功能上适当的热稳定性。具有大于或等于其对应起始ABPC(例如,沙马妥单抗)的熔融温度减去10℃的熔融温度的变体,因此被选择用于进一步分析。

[0592] 本文的发现与其它抗原诸如CLEC12a和两个其它靶上的类似工程化大不相同,其中每个靶标的多个变体显示出在低pH下解离增强,然而尽管这些变体具有有利的pH依赖性结合特性(这些变体特异性结合CLEC12a和两个其它靶标),但是与相应的起始ABPC(例如,起始抗体)相比,它们在细胞内化和内溶酶体递送方面具有小于10%的增加。这些变体(特异性结合CLEC12a和两个其他靶标)也具有与相应的起始ABPC(例如,起始抗体)相似的生物物理特性(例如,抗体表达、热稳定性、在pH 7.4下的亲和力等),证实这并非是测试的变体的生物物理特性(即,与pH 5.4下解离增强无关的生物物理特性)所特有的。

[0593] 实施例25.pH工程化抗体的选择性结合亲和力的改善

[0594] 通过FACS分析对具有LRRC15表达范围的细胞系进行LRRC15特异性的pH工程抗体的亲和力的测量;SAOS-2、U118-MG、G-292。选择用于本研究的细胞系从商业来源获得,并使用制造商推荐的条件培养。所有细胞系在接受后培养,以相似的传代数扩增并冷冻保存,用于亲和力实验。简言之,在100μL培养基中,将1.0x10^5个表达LRRC15的细胞按孔铺板在96孔板中。用200μL pH 7.4的FACS缓冲液(1×PBS,含3%胎牛血清)洗涤细胞两次。将纯化的蛋白质样品稀释到pH 7.4的FACS缓冲液中,滴定从100nM到1pM,并加入到细胞中,在使其在冰上结合2小时。与第一抗体孵育后,将细胞洗涤两次,然后将100μl稀释为1:200的第二山羊抗人AF488(IgG交叉吸附的多克隆第二抗体)加入FACS缓冲液pH 7.4中,并在冰上孵育1小时。将板洗涤两次。用流式细胞仪(Accuri C6,BD Biosciences)对结合进行读数。作为FL1信号(作为平均荧光强度)相对于单独的二次染色的转变观察到结合。

[0595] 与表达高水平LRRC15的SAOS-2细胞结合的亲本抗体和表达较低水平LRRC15(例

如,比SAOS-2细胞低的水平)的G-292细胞显示相似的亲和力。选择对LRRC15特异性的pH工程化抗体可与具有较高LRRC15表达水平的靶细胞SAOS-2比与具有较低LRRC15表达的靶细胞G-292更强地结合。因此,pH工程化抗体构建体可以在其亲合力方面与亲本化合物区分,预期在治疗LRRC15过表达恶性肿瘤中,这可以转化为对高表达靶细胞的选择性增加,而所选抗体与正常组织的结合减少。

[0596] 实施例26.与非荷瘤动物中LRRC15特异性对照ADC相比,LRRC15特异性pH工程化ADC的增加的半衰期

[0597] 本文所述LRRC15特异性的pH工程化ADC的另一方面可为其在非荷瘤动物中相对于LRRC15特异性的对照抗体ADC促进血清半衰期增加的能力。为了证明这些特性,使用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC和对LRRC15有特异性的对照抗体ADC,使用本领域已知的方法(例如,Gupta,P.等人(2016),mAbs,8:5,991-997)在食蟹猴中进行一系列动物研究。以2-5mg/kg的剂量,经由隐静脉注射向雌性猴(每个试验品3只)施用对LRRC15有特异性的pH工程化ADC和对LRRC15有特异性的对照抗体ADC的推注。可替代地,在一组几只猴中施用几个不同剂量的LRRC15结合蛋白。在以下时间点通过外周静脉或股静脉收集血液样品:给药前、给药后15分钟、12小时、2天、3天、4天、7天、10天、14天、17天、21天和28天。使用本领域已知的方法(例如ELISA)分析血样中对LRRC15有特异性的pH工程化ADC或对LRRC15有特异性的对照抗体ADC的存在。

[0598] 根据时间推移绘制对LRRC15有特异性的pH工程化ADC和对LRRC15有特异性的对照抗体ADC的抗体浓度。通过分析数据,可以观察到对LRRC15有特异性的pH工程化ADC相对于对LRRC15有特异性的对照抗体ADC具有显著更长的血清半衰期,从而证明改善的血清稳定性和暴露特征。

[0599] 其他实施方案

[0600] 应当理解,尽管已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但是前述描述旨在说明而不限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书的范围限定。其它方面、优势和修改在以下权利要求的范围内。

[0601] 序列附录

[0602] >沙马妥单抗IgG的重链(SEQ ID NO:1)

[0603] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0604] >沙马妥单抗IgG的轻链(SEQ ID NO:2)

[0605] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0606] >沙马妥单抗的重链CDR1(SEQ ID NO:3)

[0607] GYKFSSYWIE

[0608] >沙马妥单抗的重链CDR2(SEQ ID NO:4)

[0609] EILPGSDTTNYNEKFKD

[0610] >沙马妥单抗的重链CDR3(SEQ ID NO:5)

[0611] ARDRGNYRAWFGY

[0612] >沙马妥单抗的轻链CDR1(SEQ ID NO:6)

[0613] RASQDISNYLN

[0614] >沙马妥单抗的轻链CDR2(SEQ ID NO:7)

[0615] YTSRLHS

[0616] >沙马妥单抗的轻链CDR3(SEQ ID NO:8)

[0617] QQGEALPWT

[0618] >成熟人LRRC15(SEQ ID NO:9)

[0619] MPLKHYLLLLVGCQAWGAGLAYHGCPSECTCSRASQVECTGARIVAVPTPLPWNAMSLQILNTHITELN
ESPFLNISALIALRIEKNELSRITPGAFRNLGSLRYLSLANNKLQVLPIGLFQGLDSLESLLLSSNQLLQIQPAHFS
QCSNLKELQLHGNHLEYIPDGAFDHLVGLTKLNLGKNSLTHISPRVFQHLGNLQVLRLYENRLTDIPMGTFDGLVNL
QELALQQNQIGLLSPGLFHNNHNLQRLYLSNNHISQLPPSVFMQLPQLNRLTLFGNSLKELSPGIFGPMPNLRELWL
YDNHISSLPDNVFSNLRQLQVLILSRNQISFISPGAFNGLTELRELSLHTNALQDLDGNVFRMLANLQNISLQNNRL
RQLPGNIFANVNGLMAIQLQNNQLENLPLGIFDHLGKLCELRLYDNPWRCDSDILPLRNWLLLNQPRLGTDTVPVCF
SPANVRGQSLIIINVNVAVPSVHVPEVPSYPETPWYPDTPSYPDTTSVSSTTELTSPVEDYTDLTTIQVTDDRSVWG
MTQAQSGLAIAAIVIGIVALACSLAACVGCCCCKKRSQAVLMQMKAPNEC

[0620] >编码成熟人LRRC15的cDNA(SEQ ID NO:10)

[0621] ATGCCACTGAAGCATTATCTCCTTTTGCTGGTGGGCTGCCAAGCCTGGGGTGCAGGGTTGGCCTACCAT
GGCTGCCCTAGCGAGTGTACCTGCTCCAGGGCCTCCCAGGTGGAGTGCACCGGGGCACGCATTGTGGCAGTGCCCAC
CCCTCTGCCCTGGAACGCCATGAGCCTGCAGATCCTCAACACGCACATCACTGAACTCAATGAGTCCCCGTTCCTCA
ATATCTCAGCCCTCATCGCCCTGAGGATTGAGAAGAATGAGCTGTCGCGCATCACGCCTGGGGCCTTCCGAAACCTG
GGCTCGCTGCGCTATCTCAGCCTCGCCAACAACAAGCTGCAGGTTCTGCCCATCGGCCTCTTCCAGGGCCTGGACAG
CCTCGAGTCTCTCCTTCTGTCCAGTAACCAGCTGTTGCAGATCCAGCCGGCCCACTTCTCCCAGTGCAGCAACCTCA
AGGAGCTGCAGTTGCACGGCAACCACCTGGAATACATCCCTGACGGAGCCTTCGACCACCTGGTAGGACTCACGAAG
CTCAATCTGGGCAAGAATAGCCTCACCCACATCTCACCCAGGGTCTTCCAGCACCTGGGCAACCTCCAGGTCCTCCG
GCTGTATGAGAACAGGCTCACGGATATCCCCATGGGCACTTTTGATGGGCTTGTTAACCTGCAGGAACTGGCTCTGC
AGCAGAACCAGATTGGACTGCTCTCCCCTGGTCTCTTCCACAACAACCACAACCTCCAGAGACTCTACCTGTCCAAC
AACCACATCTCCCAGCTGCCACCCAGCGTCTTCATGCAGCTGCCCCAGCTCAACCGTCTTACTCTCTTTGGGAATTC
CCTGAAGGAGCTCTCTCCGGGGATCTTCGGGCCCATGCCCAACCTGCGGGAGCTTTGGCTCTATGACAACCACATCT
CTTCTCTACCCGACAATGTCTTCAGCAACCTCCGCCAGTTGCAGGTCCTGATTCTTAGCCGCAATCAGATCAGCTTC
ATCTCCCCGGGTGCCTTCAACGGGCTAACGGAGCTTCGGGAGCTGTCCCTCCACACCAACGCACTGCAGGACCTGGA
CGGGAACGTCTTCCGCATGTTGGCCAACCTGCAGAACATCTCCCTGCAGAACAACCGCCTCAGACAGCTCCCAGGGA
ATATCTTCGCCAACGTCAATGGCCTCATGGCCATCCAGCTGCAGAACAACCAGCTGGAGAACTTGCCCCTCGGCATC
TTCGATCACCTGGGGAAACTGTGTGAGCTGCGGCTGTATGACAATCCCTGGAGGTGTGACTCAGACATCCTTCCGCT
CCGCAACTGGCTCCTGCTCAACCAGCCTAGGTTAGGGACGGACACTGTACCTGTGTGTTTCAGCCCAGCCAATGTCC
GAGGCCAGTCCCTCATTATCATCAATGTCAACGTTGCTGTTCCAAGCGTCCATGTCCCCGAGGTGCCTAGTTACCCA
GAAACACCATGGTACCCAGACACACCCAGTTACCCTGACACCACATCCGTCTCTTCTACCACTGAGCTAACCAGCCC
TGTGGAAGACTACACTGATCTGACTACCATTCAGGTCACTGATGACCGCAGCGTTTGGGGCATGACCCAGGCCCAGA
GCGGGCTGGCCATTGCCGCCATTGTAATTGGCATTGTCGCCCTGGCCTGCTCCCTGGCTGCCTGCGTCGGCTGTTGC
TGCTGCAAGAAGAGGAGCCAAGCTGTCCTGATGCAGATGAAGGCACCCAATGAGTGT

[0622] >LRRC15的细胞外结构域(SEQ ID NO:11)

[0623] YHGCPSECTCSRASQVECTGARIVAVPTPLPWNAMSLQILNTHITELNESPFLNISALIALRIEKNELS RITPGAFRNLGSLRYLSLANNKLQVLPIGLFQGLDSLESLLLSSNQLLQIQPAHFSQCSNLKELQLHGNHLEYIPDG AFDHLVGLTKLNLGKNSLTHISPRVFQHLGNLQVLRLYENRLTDIPMGTFDGLVNLQELALQQNQIGLLSPGLFHNN HNLQRLYLSNNHISQLPPSVFMQLPQLNRLTLFGNSLKELSPGIFGPMPNLRELWLYDNHISSLPDNVFSNLRQLQV LILSRNQISFISPGAFNGLTELRELSLHTNALQDLDGNVFRMLANLQNISLQNNRLRQLPGNIFANVNGLMAIQLQN NQLENLPLGIFDHLGKLCELRLYDNPWRCDSDILPLRNWLLLNQPRLGTDTVPVCFSPANVRGQSLIIINVNVAVPS VHVPEVPSYPETPWYPDTPSYPDTTSVSSTTELTSPVEDYTDLTTIQVTDDRSVWGMTQAQSG

[0624] >编码LRRC15的细胞外结构域的cDNA(SEQ ID NO:12)

[0625] TACCATGGCTGCCCTAGCGAGTGTACCTGCTCCAGGGCCTCCCAGGTGGAGTGCACCGGGGCACGCATT GTGGCAGTGCCCACCCCTCTGCCCTGGAACGCCATGAGCCTGCAGATCCTCAACACGCACATCACTGAACTCAATGA GTCCCCGTTCCTCAATATCTCAGCCCTCATCGCCCTGAGGATTGAGAAGAATGAGCTGTCGCGCATCACGCCTGGGG CCTTCCGAAACCTGGGCTCGCTGCGCTATCTCAGCCTCGCCAACAACAAGCTGCAGGTTCTGCCCATCGGCCTCTTC CAGGGCCTGGACAGCCTCGAGTCTCTCCTTCTGTCCAGTAACCAGCTGTTGCAGATCCAGCCGGCCCACTTCTCCCA GTGCAGCAACCTCAAGGAGCTGCAGTTGCACGGCAACCACCTGGAATACATCCCTGACGGAGCCTTCGACCACCTGG TAGGACTCACGAAGCTCAATCTGGGCAAGAATAGCCTCACCCACATCTCACCCAGGGTCTTCCAGCACCTGGGCAAC CTCCAGGTCCTCCGGCTGTATGAGAACAGGCTCACGGATATCCCCATGGGCACTTTTGATGGGCTTGTTAACCTGCA GGAACTGGCTCTGCAGCAGAACCAGATTGGACTGCTCTCCCCTGGTCTCTTCCACAACAACCACAACCTCCAGAGAC TCTACCTGTCCAACAACCACATCTCCCAGCTGCCACCCAGCGTCTTCATGCAGCTGCCCCAGCTCAACCGTCTTACT CTCTTTGGGAATTCCCTGAAGGAGCTCTCTCCGGGGATCTTCGGGCCCATGCCCAACCTGCGGGAGCTTTGGCTCTA TGACAACCACATCTCTTCTCTACCCGACAATGTCTTCAGCAACCTCCGCCAGTTGCAGGTCCTGATTCTTAGCCGCA ATCAGATCAGCTTCATCTCCCCGGGTGCCTTCAACGGGCTAACGGAGCTTCGGGAGCTGTCCCTCCACACCAACGCA CTGCAGGACCTGGACGGGAACGTCTTCCGCATGTTGGCCAACCTGCAGAACATCTCCCTGCAGAACAACCGCCTCAG ACAGCTCCCAGGGAATATCTTCGCCAACGTCAATGGCCTCATGGCCATCCAGCTGCAGAACAACCAGCTGGAGAACT TGCCCCTCGGCATCTTCGATCACCTGGGGAAACTGTGTGAGCTGCGGCTGTATGACAATCCCTGGAGGTGTGACTCA GACATCCTTCCGCTCCGCAACTGGCTCCTGCTCAACCAGCCTAGGTTAGGGACGGACACTGTACCTGTGTGTTTCAG CCCAGCCAATGTCCGAGGCCAGTCCCTCATTATCATCAATGTCAACGTTGCTGTTCCAAGCGTCCATGTCCCCGAGG TGCCTAGTTACCCAGAAACACCATGGTACCCAGACACACCCAGTTACCCTGACACCACATCCGTCTCTTCTACCACT GAGCTAACCAGCCCTGTGGAAGACTACACTGATCTGACTACCATTCAGGTCACTGATGACCGCAGCGTTTGGGGCAT GACCCAGGCCCAGAGCGGG

[0626] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#1的重链(SEQ ID NO:13)

[0627] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASHYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0628] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#2的重链(SEQ ID NO:14)

[0629] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGHKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0630] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#3的重链(SEQ ID NO:15)

[0631] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYHFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0632] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#4的重链(SEQ ID NO:16)

[0633] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKHSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0634] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#5的重链(SEQ ID NO:17)

[0635] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFHSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0636] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#6的重链(SEQ ID NO:18)

[0637] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSHYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0638] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#7的重链(SEQ ID NO:19)

[0639] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSHWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0640] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#8的重链(SEQ ID NO:20)

[0641] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYHIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0642] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#9的重链(SEQ ID NO:21)

[0643] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0644] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#10的重链(SEQ ID NO:22)

[0645] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIHWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0646] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#11的重链(SEQ ID NO:23)

[0647] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGHILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0648] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#12的重链(SEQ ID NO:24)

[0649] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEHLPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0650] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#13的重链(SEQ ID NO:25)

[0651] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEIHPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0652] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#14的重链(SEQ ID NO:26)

[0653] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILHGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0654] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#15的重链(SEQ ID NO:27)

[0655] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPHSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0656] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#16的重链(SEQ ID NO:28)

[0657] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGHDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0658] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#17的重链(SEQ ID NO:29)

[0659] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSHTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0660] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#18的重链(SEQ ID NO:30)

[0661] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDHTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTL

[0662] VTVSS

[0663] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#19的重链(SEQ ID NO:31)

[0664] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTHNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0665] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#20的重链(SEQ ID NO:32)

[0666] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0667] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#21的重链(SEQ ID NO:33)

[0668] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNHNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0669] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#22的重链(SEQ ID NO:34)

[0670] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYHEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0671] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#23的重链(SEQ ID NO:35)

[0672] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNHKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0673] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#24的重链(SEQ ID NO:36)

[0674] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEHFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0675] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#25的重链(SEQ ID NO:37)

[0676] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKHKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0677] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#26的重链(SEQ ID NO:38)

[0678] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFHDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0679] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#27的重链(SEQ ID NO:39)

[0680] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKHRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0681] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#28的重链(SEQ ID NO:40)

[0682] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCHRDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0683] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#29的重链(SEQ ID NO:41)

[0684] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCAHDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0685] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#30的重链(SEQ ID NO:42)

[0686] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARHRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0687] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#31的重链(SEQ ID NO:43)

[0688] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0689] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#32的重链(SEQ ID NO:44)

[0690] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRHNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0691] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#33的重链(SEQ ID NO:45)

[0692] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGHYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0693] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#34的重链(SEQ ID NO:46)

[0694] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0695] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#35的重链(SEQ ID NO:47)

[0696] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYHAWFGYWGQGTLVTVSS

[0697] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#36的重链(SEQ ID NO:48)

[0698] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRHWFGYWGQGTLVTVSS

[0699] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#37的重链(SEQ ID NO:49)

[0700] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAHFGYWGQGTLVTVSS

[0701] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#38的重链(SEQ ID NO:50)

[0702] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWHGYWGQGTLVTVSS

[0703] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#39的重链(SEQ ID NO:51)

[0704] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFHYWGQGTLVTVSS

[0705] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#40的重链(SEQ ID NO:52)

[0706] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGHWGQGTLVTVSS

[0707] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#1的轻链(SEQ ID NO:53)DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCHASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALP WTFGGGTKVEIK

[0708] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#2的轻链(SEQ ID NO:54)

[0709] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRHSQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0710] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#3的轻链(SEQ ID NO:55)

[0711] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAHQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0712] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#4的轻链(SEQ ID NO:56)

[0713] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASHDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0714] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#5的轻链(SEQ ID NO:57)

[0715] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0716] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#6的轻链(SEQ ID NO:58)

[0717] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDHSNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0718] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#7的轻链(SEQ ID NO:59)

[0719] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIHNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0720] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#8的轻链(SEQ ID NO:60)

[0721] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISHYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0722] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#9的轻链(SEQ ID NO:61)

[0723] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNHLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0724] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#10的轻链(SEQ ID NO:62)

[0725] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYHNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0726] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#11的轻链(SEQ ID NO:63)

[0727] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLHWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0728] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#12的轻链(SEQ ID NO:64)

[0729] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0730] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#13的轻链(SEQ ID NO:65)

[0731] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYHSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0732] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#14的轻链(SEQ ID NO:66)

[0733] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTHRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0734] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#15的轻链(SEQ ID NO:67)

[0735] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSHLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0736] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#16的轻链(SEQ ID NO:68)

[0737] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRHHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0738] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#17的轻链(SEQ ID NO:69)

[0739] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLASGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0740] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#18的轻链(SEQ ID NO:70)

[0741] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHHGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0742] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#19的轻链(SEQ ID NO:71)

[0743] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCHQGEALPWTFGGGTKVEIK

[0744] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#20的轻链(SEQ ID NO:72)

[0745] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQHGEALPWTFGGGTKVEIK

[0746] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#21的轻链(SEQ ID NO:73)

[0747] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQHEALPWTFGGGTKVEIK

[0748] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#22的轻链(SEQ ID NO:74)

[0749] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGHALPWTFGGGTKVEIK

[0750] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#23的轻链(SEQ ID NO:75)

[0751] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEHLPWTFGGGTKVEIK

[0752] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#24的轻链(SEQ ID NO:76)

[0753] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEAHPWTFGGGTKVEIK

[0754] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#25的轻链(SEQ ID NO:77)

[0755] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALHWTFGGGTKVEIK

[0756] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#26的轻链(SEQ ID NO:78)

[0757] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPHTFGGGTKVEIK

[0758] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#27的轻链(SEQ ID NO:79)

[0759] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWHFGGGTKVEIK

[0760] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#1的重链组合(SEQ ID NO:80)

[0761] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRAT FTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0762] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#2的重链组合(SEQ ID NO:81)

[0763] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0764] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#3的重链组合(SEQ ID NO:82)

[0765] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0766] >沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体#4的重链组合(SEQ ID NO:83)

[0767] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWHEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTHYNEKFKDRATFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNHRAWFGYWGQGTLVTVSS

[0768] >hu139.10 IgG的重链(SEQ ID NO:84)

[0769] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0770] >hu139.10 IgG的轻链(SEQ ID NO:85)

[0771] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0772] >hu139.10的重链CDR1(SEQ ID NO:86)

[0773] GFSLTSYGVH

[0774] >hu139.10的重链CDR2(SEQ ID NO:87)

[0775] VIWAGGSTNYNSALMS

[0776] >hu139.10的重链CDR3(SEQ ID NO:88)

[0777] ATHMITEDYYGMDY

[0778] >hu139.10的轻链CDR1(SEQ ID NO:89)

[0779] KSSQSLLNSRTRKNYLA

[0780] >hu139.10的轻链CDR2(SEQ ID NO:90)

[0781] WASTRES

[0782] >hu139.10的轻链CDR3(SEQ ID NO:91)

[0783] KQSYNLPT

[0784] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#1的重链(SEQ ID NO:92)

[0785] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSHFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0786] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#2的重链(SEQ ID NO:93)

[0787] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGHSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0788] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#3的重链(SEQ ID NO:94)

[0789] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFHLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0790] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#4的重链(SEQ ID NO:95)

[0791] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSHTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0792] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#5的重链(SEQ ID NO:96)

[0793] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLHSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0794] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#6的重链(SEQ ID NO:97)

[0795] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTHYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0796] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#7的重链(SEQ ID NO:98)

[0797] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSHGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0798] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#8的重链(SEQ ID NO:99)

[0799] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYHVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0800] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#9的重链(SEQ ID NO:100)

[0801] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGHHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0802] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#10的重链(SEQ ID NO:101)

[0803] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVAWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0804] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#11的重链(SEQ ID NO:102)

[0805] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGHIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0806] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#12的重链(SEQ ID NO:103)

[0807] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVHWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0808] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#13的重链(SEQ ID NO:104)

[0809] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIHAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0810] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#14的重链(SEQ ID NO:105)

[0811] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWHGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0812] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#15的重链(SEQ ID NO:106)

[0813] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAHGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0814] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#16的重链(SEQ ID NO:107)

[0815] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGHSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0816] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#17的重链(SEQ ID NO:108)

[0817] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGHTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0818] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#18的重链(SEQ ID NO:109)

[0819] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSHNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0820] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#19的重链(SEQ ID NO:110)

[0821] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTHYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0822] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#20的重链(SEQ ID NO:111)

[0823] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNHNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0824] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#21的重链(SEQ ID NO:112)

[0825] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYHSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0826] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#22的重链(SEQ ID NO:113)

[0827] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNHALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0828] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#23的重链(SEQ ID NO:114)

[0829] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSHLMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0830] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#24的重链(SEQ ID NO:115)

[0831] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSAHMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0832] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#25的重链(SEQ ID NO:116)

[0833] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALHSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0834] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#26的重链(SEQ ID NO:117)

[0835] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMHRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0836] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#27的重链(SEQ ID NO:118)

[0837] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCHTHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0838] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#28的重链(SEQ ID NO:119)

[0839] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCAHHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0840] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#29的重链(SEQ ID NO:120)

[0841] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0842] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#30的重链(SEQ ID NO:121)

[0843] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHHITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0844] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#31的重链(SEQ ID NO:122)

[0845] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMHTEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0846] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#32的重链(SEQ ID NO:123)

[0847] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMIHEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0848] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#33的重链(SEQ ID NO:124)

[0849] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITHDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0850] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#34的重链(SEQ ID NO:125)

[0851] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEHYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0852] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#35的重链(SEQ ID NO:126)

[0853] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDHYGMDYWGQGTTVTVSS

[0854] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#36的重链(SEQ ID NO:127)

[0855] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYHGMDYWGQGTTVTVSS

[0856] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#37的重链(SEQ ID NO:128)

[0857] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYHMDYWGQGTTVTVSS

[0858] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#38的重链(SEQ ID NO:129)

[0859] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGHDYWGQGTTVTVSS

[0860] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#39的重链(SEQ ID NO:130)

[0861] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMHYWGQGTTVTVSS

[0862] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#40的重链(SEQ ID NO:131)

[0863] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDHWGQGTTVTVSS

[0864] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#1的轻链(SEQ ID NO:132)

[0865] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCHSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0866] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#2的轻链(SEQ ID NO:133)

[0867] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKHSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0868] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#3的轻链(SEQ ID NO:134)

[0869] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSHQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0870] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#4的轻链(SEQ ID NO:135)

[0871] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSHSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0872] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#5的轻链(SEQ ID NO:136)

[0873] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQHLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0874] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#6的轻链(SEQ ID NO:137)

[0875] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSHLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0876] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#7的轻链(SEQ ID NO:138)

[0877] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLHNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0878] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#8的轻链(SEQ ID NO:139)

[0879] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLHSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0880] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#9的轻链(SEQ ID NO:140)

[0881] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNHRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0882] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#10的轻链(SEQ ID NO:141)

[0883] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSHTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0884] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#11的轻链(SEQ ID NO:142)

[0885] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRHRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0886] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#12的轻链(SEQ ID NO:143)

[0887] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTHKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0888] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#13的轻链(SEQ ID NO:144)

[0889] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRHNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0890] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#14的轻链(SEQ ID NO:145)

[0891] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKHYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0892] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#15的轻链(SEQ ID NO:146)

[0893] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNHLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0894] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#16的轻链(SEQ ID NO:147)

[0895] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYHAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0896] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#17的轻链(SEQ ID NO:148)

[0897] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0898] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#18的轻链(SEQ ID NO:149)

[0899] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0900] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#19的轻链(SEQ ID NO:150)

[0901] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWHSTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0902] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#20的轻链(SEQ ID NO:151)

[0903] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWAHTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0904] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#21的轻链(SEQ ID NO:152)

[0905] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASHRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0906] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#22的轻链(SEQ ID NO:153)

[0907] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTHESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0908] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#23的轻链(SEQ ID NO:154)

[0909] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0910] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#24的轻链(SEQ ID NO:155)

[0911] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTREHGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0912] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#25的轻链(SEQ ID NO:156)

[0913] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0914] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#26的轻链(SEQ ID NO:157)

[0915] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKHSYNLPTFGGGTKVEIK

[0916] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#27的轻链(SEQ ID NO:158)

[0917] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQHYNLPTFGGGTKVEIK

[0918] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#28的轻链(SEQ ID NO:159)

[0919] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSHNLPTFGGGTKVEIK

[0920] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#29的轻链(SEQ ID NO:160)

[0921] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYHLPTFGGGTKVEIK

[0922] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#30的轻链(SEQ ID NO:161)

[0923] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0924] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#31的轻链(SEQ ID NO:162)

[0925] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLHTFGGGTKVEIK

[0926] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#32的轻链(SEQ ID NO:163)

[0927] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPHFGGGTKVEIK

[0928] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#1的重链组合(SEQ ID NO:164)

[0929] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGHTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSS

[0930] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#2的重链组合(SEQ ID NO:165)

[0931] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGHTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDHYGMDYWGQGTTVTVSS

[0932] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#3的重链组合(SEQ ID NO:166)

[0933] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDHYGMDYWGQGTTVTVSS

[0934] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#4的重链组合(SEQ ID NO:167)

[0935] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGHTNYNSALMSRLTISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATAMITEDHYGMDYWGQGTTVTVSS

[0936] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#1的轻链组合(SEQ ID NO:168)

[0937] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0938] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#2的轻链组合(SEQ ID NO:169)

[0939] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0940] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#3的轻链组合(SEQ ID NO:170)

[0941] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0942] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#4的轻链组合(SEQ ID NO:171)

[0943] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0944] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#5的轻链组合(SEQ ID NO:172)

[0945] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0946] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#6的轻链组合(SEQ ID NO:173)

[0947] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0948] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#7的轻链组合(SEQ ID NO:174)

[0949] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYHASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIK

[0950] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#8的轻链组合(SEQ ID NO:175)

[0951] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYHASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0952] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#9的轻链组合(SEQ ID NO:176)

[0953] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLHWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0954] >hu139.10 IgG组氨酸扫描变体#10的轻链组合(SEQ ID NO:177)

[0955] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYHASTRHSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNHPTFGGGTKVEIK

[0956] >huAD208.4.1IgG的重链(SEQ ID NO:178)

[0957] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0958] >huAD208.4.1IgG的轻链(SEQ ID NO:179)

[0959] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[0960] >huAD208.4.1的重链CDR1(SEQ ID NO:180)

[0961] KASGFTFTDYYIH

[0962] >huAD208.4.1的重链CDR2(SEQ ID NO:181)

[0963] LVYPYIGGTNYNQKFKG

[0964] >huAD208.4.1的重链CDR3(SEQ ID NO:182)

[0965] ARGDNKYDAMDY

[0966] >huAD208.4.1的轻链CDR1(SEQ ID NO:183)

[0967] RASQSVSTSSYSYMH

[0968] >huAD208.4.1的轻链CDR2(SEQ ID NO:184)

[0969] YASSLES

[0970] >huAD208.4.1的轻链CDR3(SEQ ID NO:185)

[0971] EQSWEIRT

[0972] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#1的重链(SEQ ID NO:186)

[0973] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCHASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTT

[0974] VTVSS

[0975] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#2的重链(SEQ ID NO:187)

[0976] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKHSGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKATLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0977] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#3的重链(SEQ ID NO:188)

[0978] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAHGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT

LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0979] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#4的重链(SEQ ID NO:189)

[0980] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASHFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0981] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#5的重链(SEQ ID NO:190)

[0982] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0983] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#6的重链(SEQ ID NO:191)

[0984] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFHFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0985] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#7的重链(SEQ ID NO:192)

[0986] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTHTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0987] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#8的重链(SEQ ID NO:193)

[0988] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFHDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0989] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#9的重链(SEQ ID NO:194)

[0990] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTHYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0991] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#10的重链(SEQ ID NO:195)

[0992] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDHYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0993] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#11的重链(SEQ ID NO:196)

[0994] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0995] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#12的重链(SEQ ID NO:197)

[0996] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYHHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0997] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#13的重链(SEQ ID NO:198)

[0998] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIAWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[0999] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#14的重链(SEQ ID NO:199)

[1000] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGHVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1001] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#15的重链(SEQ ID NO:200)

[1002] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLHYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1003] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#16的重链(SEQ ID NO:201)

[1004] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVHPYIGGTNYNQKFKGKAT

LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1005] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#17的重链(SEQ ID NO:202)

[1006] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYHYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1007] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#18的重链(SEQ ID NO:203)

[1008] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPHIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1009] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#19的重链(SEQ ID NO:204)

[1010] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYHGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1011] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#20的重链(SEQ ID NO:205)

[1012] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIHGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1013] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#21的重链(SEQ ID NO:206)

[1014] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGHTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1015] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#22的重链(SEQ ID NO:207)

[1016] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGHNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1017] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#23的重链(SEQ ID NO:208)

[1018] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTHYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1019] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#24的重链(SEQ ID NO:209)

[1020] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNHNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1021] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#25的重链(SEQ ID NO:210)

[1022] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYHQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1023] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#26的重链(SEQ ID NO:211)

[1024] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNHKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1025] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#27的重链(SEQ ID NO:212)

[1026] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQHFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1027] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#28的重链(SEQ ID NO:213)

[1028] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKHKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1029] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#29的重链(SEQ ID NO:214)

[1030] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFHGKAT

LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1031] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#30的重链(SEQ ID NO:215)

[1032] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKHKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1033] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#31的重链(SEQ ID NO:216)

[1034] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCHRGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1035] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#32的重链(SEQ ID NO:217)

[1036] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCAHGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1037] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#33的重链(SEQ ID NO:218)

[1038] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARHDNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1039] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#34的重链(SEQ ID NO:219)

[1040] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGHNKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1041] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#35的重链(SEQ ID NO:220)

[1042] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDHKYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1043] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#36的重链(SEQ ID NO:221)

[1044] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNHYDAMDYWGQGTTVTVSS

[1045] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#37的重链(SEQ ID NO:222)

[1046] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAMDYWGQGTTVTVSS

[1047] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#38的重链(SEQ ID NO:223)

[1048] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYHAMDYWGQGTTVTVSS

[1049] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#39的重链(SEQ ID NO:224)

[1050] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDHMDYWGQGTTVTVSS

[1051] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#40的重链(SEQ ID NO:225)

[1052] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAHDYWGQGTTVTVSS

[1053] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#41的重链(SEQ ID NO:226)

[1054] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT
LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMHYWGQGTTVTVSS

[1055] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#42的重链(SEQ ID NO:227)

[1056] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT

LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDHWGQGTTVTVSS

[1057] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#1的轻链(SEQ ID NO:228)

[1058] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCHASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1059] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#2的轻链(SEQ ID NO:229)

[1060] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1061] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#3的轻链(SEQ ID NO:230)

[1062] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1063] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#4的轻链(SEQ ID NO:231)

[1064] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASHSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1065] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#5的轻链(SEQ ID NO:232)

[1066] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQHVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1067] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#6的轻链(SEQ ID NO:233)

[1068] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSHSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1069] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#7的轻链(SEQ ID NO:234)

[1070] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVHTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1071] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#8的轻链(SEQ ID NO:235)

[1072] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1073] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#9的轻链(SEQ ID NO:236)

[1074] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTHSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1075] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#10的轻链(SEQ ID NO:237)

[1076] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSHYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1077] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#11的轻链(SEQ ID NO:238)

[1078] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSHSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1079] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#12的轻链(SEQ ID NO:239)

[1080] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYHYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1081] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#13的轻链(SEQ ID NO:240)

[1082] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS

GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1083] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#14的轻链(SEQ ID NO:241)

[1084] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYHHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1085] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#15的轻链(SEQ ID NO:242)

[1086] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMAWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1087] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#16的轻链(SEQ ID NO:243)

[1088] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKHASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1089] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#17的轻链(SEQ ID NO:244)

[1090] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYHSSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1091] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#18的轻链(SEQ ID NO:245)

[1092] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYAHSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1093] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#19的轻链(SEQ ID NO:246)

[1094] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASHLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1095] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#20的轻链(SEQ ID NO:247)

[1096] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSHESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1097] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#21的轻链(SEQ ID NO:248)

[1098] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLHSGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1099] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#22的轻链(SEQ ID NO:249)

[1100] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLEHGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1101] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#23的轻链(SEQ ID NO:250)

[1102] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1103] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#24的轻链(SEQ ID NO:251)

[1104] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEHSWEIRTFGGGTKVEIK

[1105] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#25的轻链(SEQ ID NO:252)

[1106] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQHWEIRTFGGGTKVEIK

[1107] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#26的轻链(SEQ ID NO:253)

[1108] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS

GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSHEIRTFGGGTKVEIK

[1109] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#27的轻链(SEQ ID NO:254)

[1110] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWHIRTFGGGTKVEIK

[1111] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#28的轻链(SEQ ID NO:255)

[1112] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEHRTFGGGTKVEIK

[1113] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#29的轻链(SEQ ID NO:256)

[1114] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIHTFGGGTKVEIK

[1115] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#30的轻链(SEQ ID NO:257)

[1116] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRHFGGGTKVEIK

[1117] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#1的重链组合(SEQ ID NO:258)

[1118] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAMDYWGQGTTVTVSS

[1119] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#2的重链组合(SEQ ID NO:259)

[1120] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAHDYWGQGTTVTVSS

[1121] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#3的重链组合(SEQ ID NO:260)

[1122] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAHDYWGQGTTVTVSS

[1123] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#4的重链组合(SEQ ID NO:261)

[1124] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYHIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKAT LTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKHDAHDYWGQGTTVTVSS

[1125] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#1的轻链组合(SEQ ID NO:262)

[1126] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHHQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1127] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#2的轻链组合(SEQ ID NO:263)

[1128] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1129] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#3的轻链组合(SEQ ID NO:264)

[1130] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1131] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#4的轻链组合(SEQ ID NO:265)

[1132] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1133] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#5的轻链组合(SEQ ID NO:266)

[1134] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS

GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1135] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#6的轻链组合(SEQ ID NO:267)

[1136] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSHSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1137] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#7的轻链组合(SEQ ID NO:268)

[1138] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHHQSVSHSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1139] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#8的轻链组合(SEQ ID NO:269)

[1140] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHHQSVSTSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1141] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#9的轻链组合(SEQ ID NO:270)

[1142] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRHSQSVSHSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1143] >huAD208.4.1IgG组氨酸扫描变体#10的轻链组合(SEQ ID NO:271)

[1144] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAHQSVSHSSYSHMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIK

[1145] >huAD208.12.1IgG的重链(SEQ ID NO:272)

[1146] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1147] >huAD208.12.1IgG的轻链(SEQ ID NO:273)

[1148] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1149] >huAD208.12.1的重链CDR1(SEQ ID NO:274)

[1150] KASGYTFTNYWMH

[1151] >huAD208.12.1的重链CDR2(SEQ ID NO:275)

[1152] MIHPNSGSTKHNEKFRG

[1153] >huAD208.12.1的重链CDR3(SEQ ID NO:276)

[1154] ARSDFGNYRWYFDV

[1155] >huAD208.12.1的轻链CDR1(SEQ ID NO:277)

[1156] RASQSSSNNLH

[1157] >huAD208.12.1的轻链CDR2(SEQ ID NO:278)

[1158] YVSQSIS

[1159] >huAD208.12.1的轻链CDR3(SEQ ID NO:279)

[1160] QQSNSWPFT

[1161] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#1的重链(SEQ ID NO:280)

[1162] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCHASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1163] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#2的重链(SEQ ID NO:281)

[1164] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKHSGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT

LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1165] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#3的重链(SEQ ID NO:282)

[1166] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAHGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1167] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#4的重链(SEQ ID NO:283)

[1168] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASHYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1169] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#5的重链(SEQ ID NO:284)

[1170] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGHTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1171] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#6的重链(SEQ ID NO:285)

[1172] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYHFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1173] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#7的重链(SEQ ID NO:286)

[1174] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTHTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1175] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#8的重链(SEQ ID NO:287)

[1176] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFHNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1177] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#9的重链(SEQ ID NO:288)

[1178] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTHYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1179] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#10的重链(SEQ ID NO:289)

[1180] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNHWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1181] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#11的重链(SEQ ID NO:290)

[1182] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYHMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1183] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#12的重链(SEQ ID NO:291)

[1184] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWHHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1185] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#13的重链(SEQ ID NO:292)

[1186] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMAWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1187] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#14的重链(SEQ ID NO:293)

[1188] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGHIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1189] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#15的重链(SEQ ID NO:294)

[1190] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMHHPNSGSTKHNEKFRGKAT

LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1191] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#16的重链(SEQ ID NO:295)

[1192] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIAPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1193] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#17的重链(SEQ ID NO:296)

[1194] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHHNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1195] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#18的重链(SEQ ID NO:297)

[1196] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPHSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1197] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#19的重链(SEQ ID NO:298)

[1198] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNHGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1199] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#20的重链(SEQ ID NO:299)

[1200] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSHSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1201] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#21的重链(SEQ ID NO:300)

[1202] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGHTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1203] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#22的重链(SEQ ID NO:301)

[1204] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSHKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1205] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#23的重链(SEQ ID NO:302)

[1206] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTHHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1207] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#24的重链(SEQ ID NO:303)

[1208] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKANEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1209] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#25的重链(SEQ ID NO:304)

[1210] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHHEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1211] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#26的重链(SEQ ID NO:305)

[1212] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNHKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1213] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#27的重链(SEQ ID NO:306)

[1214] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEHFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1215] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#28的重链(SEQ ID NO:307)

[1216] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKHRGKAT

LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1217] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#29的重链(SEQ ID NO:308)

[1218] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFHGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1219] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#30的重链(SEQ ID NO:309)

[1220] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRHKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1221] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#31的重链(SEQ ID NO:310)

[1222] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCHRSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1223] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#32的重链(SEQ ID NO:311)

[1224] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCAHSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1225] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#33的重链(SEQ ID NO:312)

[1226] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1227] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#34的重链(SEQ ID NO:313)

[1228] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1229] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#35的重链(SEQ ID NO:314)

[1230] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDHGNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1231] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#36的重链(SEQ ID NO:315)

[1232] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFHNYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1233] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#37的重链(SEQ ID NO:316)

[1234] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGHYRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1235] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#38的重链(SEQ ID NO:317)

[1236] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNHRWYFDVWGQGTTVTVSS

[1237] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#39的重链(SEQ ID NO:318)

[1238] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYHWYFDVWGQGTTVTVSS

[1239] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#40的重链(SEQ ID NO:319)

[1240] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRHYFDVWGQGTTVTVSS

[1241] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#41的重链(SEQ ID NO:320)

[1242] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT

LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWHFDVWGQGTTVTVSS

[1243] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#42的重链(SEQ ID NO:321)

[1244] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYHDVWGQGTTVTVSS

[1245] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#43的重链(SEQ ID NO:322)

[1246] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFHVWGQGTTVTVSS

[1247] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#44的重链(SEQ ID NO:323)

[1248] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDHWGQGTTVTVSS

[1249] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#1的轻链(SEQ ID NO:324)

[1250] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCHASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1251] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#2的轻链(SEQ ID NO:325)

[1252] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRHSQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1253] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#3的轻链(SEQ ID NO:326)

[1254] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAHQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1255] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#4的轻链(SEQ ID NO:327)

[1256] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASHSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1257] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#5的轻链(SEQ ID NO:328)

[1258] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQHSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1259] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#6的轻链(SEQ ID NO:329)

[1260] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSHSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1261] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#7的轻链(SEQ ID NO:330)

[1262] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSHNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1263] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#8的轻链(SEQ ID NO:331)

[1264] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSHNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1265] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#9的轻链(SEQ ID NO:332)

[1266] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNHLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1267] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#10的轻链(SEQ ID NO:333)

[1268] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNHHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT

DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1269] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#11的轻链(SEQ ID NO:334)

[1270] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLAWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1271] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#12的轻链(SEQ ID NO:335)

[1272] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKHVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1273] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#13的轻链(SEQ ID NO:336)

[1274] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYHSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1275] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#14的轻链(SEQ ID NO:337)

[1276] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVHQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1277] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#15的轻链(SEQ ID NO:338)

[1278] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSHSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1279] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#16的轻链(SEQ ID NO:339)

[1280] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQHISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1281] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#17的轻链(SEQ ID NO:340)

[1282] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSHSGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1283] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#18的轻链(SEQ ID NO:341)

[1284] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSIHGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1285] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#19的轻链(SEQ ID NO:342)

[1286] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCHQSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1287] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#20的轻链(SEQ ID NO:343)

[1288] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQHSNSWPFTFGQGTKLEIK

[1289] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#21的轻链(SEQ ID NO:344)

[1290] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQHNSWPFTFGQGTKLEIK

[1291] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#22的轻链(SEQ ID NO:345)

[1292] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSHSWPFTFGQGTKLEIK

[1293] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#23的轻链(SEQ ID NO:346)

[1294] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT

DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNHWPFTFGQGTKLEIK

[1295] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#24的轻链(SEQ ID NO:347)

[1296] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSHPFTFGQGTKLEIK

[1297] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#25的轻链(SEQ ID NO:348)

[1298] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWHFTFGQGTKLEIK

[1299] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#26的轻链(SEQ ID NO:349)

[1300] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPHTFGQGTKLEIK

[1301] >huAD208.12.1IgG组氨酸扫描变体#27的轻链(SEQ ID NO:350)

[1302] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFHFGQGTKLEIK

[1303] >重链恒定结构域(SEQ ID NO:351)

[1304] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[1305] >重链恒定结构域(SEQ ID NO:352)

[1306] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[1307] >轻链恒定结构域(SEQ ID NO:353)

[1308] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**

[1309] >沙马妥单抗IgG的重链+LS突变(SEQ ID NO:354)

[1310] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRA TFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS PG**

[1311] >沙马妥单抗IgG的重链+YTE突变(SEQ ID NO:355)

[1312] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRA TFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA

LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1313] >沙马妥单抗IgG的重链+A118C(SEQ ID NO:356)

[1314] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRA
TFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1315] >沙马妥单抗IgG的重链+A118C+LS突变(SEQ ID NO:357)

[1316] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRA
TFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PG**

[1317] >沙马妥单抗IgG的重链+A118C+YTE(SEQ ID NO:358)

[1318] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFSSYWIEWVKQAPGQGLEWIGEILPGSDTTNYNEKFKDRA
TFTSDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRGNYRAWFGYWGQGTLVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1319] >沙马妥单抗IgG的轻链+V205C(SEQ ID NO:359)

[1320] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGGAVKFLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGEALPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

[1321] >hu139.10 IgG的重链+LS突变(SEQ ID NO:360)

[1322] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLT
ISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV

KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PG**

[1323] >hu139.10 IgG的重链+YTE突变(SEQ ID NO:361)

[1324] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLT
ISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1325] >hu139.10 IgG的重链+A118C突变(SEQ ID NO:362)

[1326] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLTI
SKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQG

[1327] TTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS
RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[1328] >hu139.10 IgG的重链+A118C+LS突变(SEQ ID NO:363)

[1329] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLT
ISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PG**

[1330] >hu139.10 IgG的重链+A118C+YTE突变(SEQ ID NO:364)

[1331] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLTSYGVHWVRQATGKGLEWLGVIWAGGSTNYNSALMSRLT
ISKENAKSSVYLQMNSLRAGDTAMYYCATHMITEDYYGMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1332] >hy139.10 IgG的轻链+V205(SEQ ID NO:365)

[1333] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCKQSYNLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

[1334] >huAD208.4.1IgG的重链+LS突变(SEQ ID NO:366)

[1335] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKA
TLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PG**

[1336] >huAD208.4.1IgG的重链+YTE突变(SEQ ID NO:367)

[1337] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKA
TLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1338] >huAD208.4.1IgG的重链+A118C突变(SEQ ID NO:368)

[1339] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKA
TLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1340] >huAD208.4.1IgG的重链+A118C+LS突变(SEQ ID NO:369)

[1341] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKA
TLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS
PG**

[1342] >huAD208.4.1IgG的重链+A118C+YTE突变(SEQ ID NO:370)

[1343] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYYIHWVKQAPGQGLEWIGLVYPYIGGTNYNQKFKGKA
TLTVDTSTTTAYMEMSSLRSEDTAVYYCARGDNKYDAMDYWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1344] >huAD208.4.1IgG的轻链+V205C(SEQ ID NO:371)

[1345] DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASQSVSTSSYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASSLESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCEQSWEIRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

[1346] >huAD208.12.1IgG的重链+LS突变(SEQ ID NO:372)

[1347] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKA TLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS PG**

[1348] >huAD208.12.1IgG的重链+YTE突变(SEQ ID NO:373)

[1349] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKAT LTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

[1350] VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

[1351] >huAD208.12.1IgG的重链+A118C突变(SEQ ID NO:374)

[1352] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKA TLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG**

[1353] >huAD208.12.1IgG的重链可变结构域+A118C突变+LS突变(SEQ ID NO:375)

[1354] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKA TLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLS PG**

[1355] >huAD208.12.1IgG的重链可变结构域+A118C突变+YTE突变(SEQ ID NO:376)

[1356] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVKQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTKHNEKFRGKA TLTVDESTTTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSDFGNYRWYFDVWGQGTTVTVSSCSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA

ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG**

[1357] >huAD208.12.1IgG的轻链+V205C(SEQ ID NO:377)

[1358] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSSSNNLHWYQQKPGQAPRVLIKYVSQSISGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSLEPEDFAVYFCQQSNSWPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPCTKSFNRGEC**

序列表
<110> 神话治疗股份有限公司(MYTHIC THERAPEUTICS, INC.)
<120> 抗原结合蛋白构建体和抗体及其用途
<130> 45395-0045WO1
<140>
<141>
<150> 63/171,705
<151> 2021-04-07
<160> 377
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗IgG的重链"
<400> 1

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

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗IgG的轻链"
<400> 2

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

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗的重链CDR1"
<400> 3

```
Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr Trp Ile Glu
```

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="沙马妥单抗的重链CDR2"

<400> 4

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Asp

1 5 10 15

<210> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="沙马妥单抗的重链CDR3"

<400> 5

Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成肽"

<220>

<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗的轻链CDR1"
<400> 6
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗的轻链CDR2"
<400> 7
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5
<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗的轻链CDR3"
<400> 8
Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp Thr
1 5
<210> 9
<211> 581
<212> PRT
<213> 智人
<220>
<221> 源

<223> /注释="成熟人LRRC15"

<400> 9

Met Pro Leu Lys His Tyr Leu Leu Leu Leu Val Gly Cys Gln Ala Trp
1 5 10 15
Gly Ala Gly Leu Ala Tyr His Gly Cys Pro Ser Glu Cys Thr Cys Ser
20 25 30
Arg Ala Ser Gln Val Glu Cys Thr Gly Ala Arg Ile Val Ala Val Pro
35 40 45
Thr Pro Leu Pro Trp Asn Ala Met Ser Leu Gln Ile Leu Asn Thr His
50 55 60
Ile Thr Glu Leu Asn Glu Ser Pro Phe Leu Asn Ile Ser Ala Leu Ile
65 70 75 80
Ala Leu Arg Ile Glu Lys Asn Glu Leu Ser Arg Ile Thr Pro Gly Ala
85 90 95
Phe Arg Asn Leu Gly Ser Leu Arg Tyr Leu Ser Leu Ala Asn Asn Lys
100 105 110
Leu Gln Val Leu Pro Ile Gly Leu Phe Gln Gly Leu Asp Ser Leu Glu
115 120 125
Ser Leu Leu Leu Ser Ser Asn Gln Leu Leu Gln Ile Gln Pro Ala His
130 135 140
Phe Ser Gln Cys Ser Asn Leu Lys Glu Leu Gln Leu His Gly Asn His
145 150 155 160
Leu Glu Tyr Ile Pro Asp Gly Ala Phe Asp His Leu Val Gly Leu Thr
165 170 175
Lys Leu Asn Leu Gly Lys Asn Ser Leu Thr His Ile Ser Pro Arg Val
180 185 190
Phe Gln His Leu Gly Asn Leu Gln Val Leu Arg Leu Tyr Glu Asn Arg
195 200 205
Leu Thr Asp Ile Pro Met Gly Thr Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Gln
210 215 220
Glu Leu Ala Leu Gln Gln Asn Gln Ile Gly Leu Leu Ser Pro Gly Leu
225 230 235 240
Phe His Asn Asn His Asn Leu Gln Arg Leu Tyr Leu Ser Asn Asn His
245 250 255
Ile Ser Gln Leu Pro Pro Ser Val Phe Met Gln Leu Pro Gln Leu Asn
260 265 270
Arg Leu Thr Leu Phe Gly Asn Ser Leu Lys Glu Leu Ser Pro Gly Ile
275 280 285
Phe Gly Pro Met Pro Asn Leu Arg Glu Leu Trp Leu Tyr Asp Asn His

290 295 300

Ile Ser Ser Leu Pro Asp Asn Val Phe Ser Asn Leu Arg Gln Leu Gln
305 310 315 320
Val Leu Ile Leu Ser Arg Asn Gln Ile Ser Phe Ile Ser Pro Gly Ala
325 330 335
Phe Asn Gly Leu Thr Glu Leu Arg Glu Leu Ser Leu His Thr Asn Ala
340 345 350
Leu Gln Asp Leu Asp Gly Asn Val Phe Arg Met Leu Ala Asn Leu Gln
355 360 365
Asn Ile Ser Leu Gln Asn Asn Arg Leu Arg Gln Leu Pro Gly Asn Ile
370 375 380
Phe Ala Asn Val Asn Gly Leu Met Ala Ile Gln Leu Gln Asn Asn Gln
385 390 395 400
Leu Glu Asn Leu Pro Leu Gly Ile Phe Asp His Leu Gly Lys Leu Cys
405 410 415
Glu Leu Arg Leu Tyr Asp Asn Pro Trp Arg Cys Asp Ser Asp Ile Leu
420 425 430
Pro Leu Arg Asn Trp Leu Leu Leu Asn Gln Pro Arg Leu Gly Thr Asp
435 440 445
Thr Val Pro Val Cys Phe Ser Pro Ala Asn Val Arg Gly Gln Ser Leu
450 455 460
Ile Ile Ile Asn Val Asn Val Ala Val Pro Ser Val His Val Pro Glu
465 470 475 480
Val Pro Ser Tyr Pro Glu Thr Pro Trp Tyr Pro Asp Thr Pro Ser Tyr
485 490 495
Pro Asp Thr Thr Ser Val Ser Ser Thr Thr Glu Leu Thr Ser Pro Val
500 505 510
Glu Asp Tyr Thr Asp Leu Thr Thr Ile Gln Val Thr Asp Asp Arg Ser
515 520 525
Val Trp Gly Met Thr Gln Ala Gln Ser Gly Leu Ala Ile Ala Ala Ile
530 535 540
Val Ile Gly Ile Val Ala Leu Ala Cys Ser Leu Ala Ala Cys Val Gly
545 550 555 560
Cys Cys Cys Cys Lys Lys Arg Ser Gln Ala Val Leu Met Gln Met Lys
565 570 575
Ala Pro Asn Glu Cys
580

<210> 10

<211> 1743

<212> DNA
<213> 智人
<220>
<221> 源
<223> /注释="编码成熟人LRRC15的cDNA"
<400> 10
atgccactga agcattatct ccttttgctg gtgggctgcc aagcctgggg tgcagggttg 60
gcctaccatg gctgccctag cgagtgtacc tgctccaggg cctcccaggt ggagtgcacc 120
ggggcacgca ttgtggcagt gcccacccct ctgccctgga acgccatgag cctgcagatc 180
ctcaacacgc acatcactga actcaatgag tccccgttcc tcaatatctc agccctcatc 240
gccctgagga ttgagaagaa tgagctgtcg cgcatcacgc ctggggcctt ccgaaacctg 300
ggctcgctgc gctatctcag cctcgccaac aacaagctgc aggttctgcc catcggcctc 360
ttccagggcc tggacagcct cgagtctctc cttctgtcca gtaaccagct gttgcagatc 420
cagccggccc acttctccca gtgcagcaac ctcaaggagc tgcagttgca cggcaaccac 480
ctggaataca tccctgacgg agccttcgac cacctggtag gactcacgaa gctcaatctg 540
ggcaagaata gcctcaccca catctcaccc agggtcttcc agcacctggg caacctccag 600
gtcctccggc tgtatgagaa caggctcacg gatatcccca tgggcacttt tgatgggctt 660
gttaacctgc aggaactggc tctgcagcag aaccagattg gactgctctc ccctggtctc 720
ttccacaaca accacaacct ccagagactc tacctgtcca acaaccacat ctcccagctg 780
ccacccagcg tcttcatgca gctgccccag ctcaaccgtc ttactctctt tgggaattcc 840
ctgaaggagc tctctccggg gatcttcggg cccatgccca acctgcggga gctttggctc 900
tatgacaacc acatctcttc tctacccgac aatgtcttca gcaacctccg ccagttgcag 960
gtcctgattc ttagccgcaa tcagatcagc ttcatctccc cgggtgcctt caacgggcta 1020
acggagcttc gggagctgtc cctccacacc aacgcactgc aggacctgga cgggaacgtc 1080
ttccgcatgt tggccaacct gcagaacatc tccctgcaga acaaccgcct cagacagctc 1140
ccagggaata tcttcgccaa cgtcaatggc ctcatggcca tccagctgca gaacaaccag 1200
ctggagaact tgcccctcgg catcttcgat cacctgggga aactgtgtga gctgcggctg 1260
tatgacaatc cctggaggtg tgactcagac atccttccgc tccgcaactg gctcctgctc 1320
aaccagccta ggttagggac ggacactgta cctgtgtgtt tcagcccagc caatgtccga 1380
ggccagtccc tcattatcat caatgtcaac gttgctgttc caagcgtcca tgtccccgag 1440
gtgcctagtt acccagaaac accatggtac ccagacacac ccagttaccc tgacaccaca 1500
tccgtctctt ctaccactga gctaaccagc cctgtggaag actacactga tctgactacc 1560
attcaggtca ctgatgaccg cagcgtttgg ggcatgaccc aggcccagag cgggctggcc 1620
attgccgcca ttgtaattgg cattgtcgcc ctggcctgct ccctggctgc ctgcgtcggc 1680
tgttgctgct gcaagaagag gagccaagct gtcctgatgc agatgaaggc acccaatgag 1740
tgt 1743
<210> 11
<211> 517
<212> PRT

<213> 智人
<220>
<221> 源
<223> /注释="LRRC15的细胞外结构域"
<400> 11

Tyr His Gly Cys Pro Ser Glu Cys Thr Cys Ser Arg Ala Ser Gln Val
1 5 10 15
Glu Cys Thr Gly Ala Arg Ile Val Ala Val Pro Thr Pro Leu Pro Trp
20 25 30
Asn Ala Met Ser Leu Gln Ile Leu Asn Thr His Ile Thr Glu Leu Asn
35 40 45
Glu Ser Pro Phe Leu Asn Ile Ser Ala Leu Ile Ala Leu Arg Ile Glu
50 55 60
Lys Asn Glu Leu Ser Arg Ile Thr Pro Gly Ala Phe Arg Asn Leu Gly
65 70 75 80
Ser Leu Arg Tyr Leu Ser Leu Ala Asn Asn Lys Leu Gln Val Leu Pro
85 90 95
Ile Gly Leu Phe Gln Gly Leu Asp Ser Leu Glu Ser Leu Leu Leu Ser
100 105 110
Ser Asn Gln Leu Leu Gln Ile Gln Pro Ala His Phe Ser Gln Cys Ser
115 120 125
Asn Leu Lys Glu Leu Gln Leu His Gly Asn His Leu Glu Tyr Ile Pro
130 135 140
Asp Gly Ala Phe Asp His Leu Val Gly Leu Thr Lys Leu Asn Leu Gly
145 150 155 160
Lys Asn Ser Leu Thr His Ile Ser Pro Arg Val Phe Gln His Leu Gly
165 170 175
Asn Leu Gln Val Leu Arg Leu Tyr Glu Asn Arg Leu Thr Asp Ile Pro
180 185 190
Met Gly Thr Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu Gln Glu Leu Ala Leu Gln
195 200 205
Gln Asn Gln Ile Gly Leu Leu Ser Pro Gly Leu Phe His Asn Asn His
210 215 220
Asn Leu Gln Arg Leu Tyr Leu Ser Asn Asn His Ile Ser Gln Leu Pro
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Met Gln Leu Pro Gln Leu Asn Arg Leu Thr Leu Phe
245 250 255
Gly Asn Ser Leu Lys Glu Leu Ser Pro Gly Ile Phe Gly Pro Met Pro
260 265 270

Asn Leu Arg Glu Leu Trp Leu Tyr Asp Asn His Ile Ser Ser Leu Pro
275 280 285
Asp Asn Val Phe Ser Asn Leu Arg Gln Leu Gln Val Leu Ile Leu Ser
290 295 300
Arg Asn Gln Ile Ser Phe Ile Ser Pro Gly Ala Phe Asn Gly Leu Thr
305 310 315 320
Glu Leu Arg Glu Leu Ser Leu His Thr Asn Ala Leu Gln Asp Leu Asp
325 330 335
Gly Asn Val Phe Arg Met Leu Ala Asn Leu Gln Asn Ile Ser Leu Gln
340 345 350
Asn Asn Arg Leu Arg Gln Leu Pro Gly Asn Ile Phe Ala Asn Val Asn
355 360 365
Gly Leu Met Ala Ile Gln Leu Gln Asn Asn Gln Leu Glu Asn Leu Pro
370 375 380
Leu Gly Ile Phe Asp His Leu Gly Lys Leu Cys Glu Leu Arg Leu Tyr
385 390 395 400
Asp Asn Pro Trp Arg Cys Asp Ser Asp Ile Leu Pro Leu Arg Asn Trp
405 410 415
Leu Leu Leu Asn Gln Pro Arg Leu Gly Thr Asp Thr Val Pro Val Cys
420 425 430
Phe Ser Pro Ala Asn Val Arg Gly Gln Ser Leu Ile Ile Ile Asn Val
435 440 445
Asn Val Ala Val Pro Ser Val His Val Pro Glu Val Pro Ser Tyr Pro
450 455 460
Glu Thr Pro Trp Tyr Pro Asp Thr Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Thr Ser
465 470 475 480
Val Ser Ser Thr Thr Glu Leu Thr Ser Pro Val Glu Asp Tyr Thr Asp
485 490 495
Leu Thr Thr Ile Gln Val Thr Asp Asp Arg Ser Val Trp Gly Met Thr
500 505 510
Gln Ala Gln Ser Gly
515

<210> 12
<211> 1551
<212> DNA
<213> 智人
<220>
<221> 源
<223> /注释="编码LRRC15的细胞外结构域的cDNA"

<400> 12

taccatggct gccctagcga gtgtacctgc tccagggcct cccaggtgga gtgcaccggg 60
gcacgcattg tggcagtgcc cacccctctg ccctggaacg ccatgagcct gcagatcctc 120
aacacgcaca tcactgaact caatgagtcc ccgttcctca atatctcagc cctcatcgcc 180
ctgaggattg agaagaatga gctgtcgcgc atcacgcctg gggccttccg aaacctgggc 240
tcgctgcgct atctcagcct cgccaacaac aagctgcagg ttctgcccat cggcctcttc 300
cagggcctgg acagcctcga gtctctcctt ctgtccagta accagctgtt gcagatccag 360
ccggcccact tctcccagtg cagcaacctc aaggagctgc agttgcacgg caaccacctg 420
gaatacatcc ctgacggagc cttcgaccac ctggtaggac tcacgaagct caatctgggc 480
aagaatagcc tcacccacat ctcacccagg gtcttccagc acctgggcaa cctccaggtc 540
ctccggctgt atgagaacag gctcacggat atccccatgg gcacttttga tgggcttgtt 600
aacctgcagg aactggctct gcagcagaac cagattggac tgctctcccc tggtctcttc 660
cacaacaacc acaacctcca gagactctac ctgtccaaca accacatctc ccagctgcca 720
cccagcgtct tcatgcagct gccccagctc aaccgtctta ctctctttgg gaattccctg 780
aaggagctct ctccggggat cttcgggccc atgcccaacc tgcgggagct ttggctctat 840
gacaaccaca tctcttctct acccgacaat gtcttcagca acctccgcca gttgcaggtc 900
ctgattctta gccgcaatca gatcagcttc atctccccgg gtgccttcaa cgggctaacg 960
gagcttcggg agctgtccct ccacaccaac gcactgcagg acctggacgg gaacgtcttc 1020
cgcatgttgg ccaacctgca gaacatctcc ctgcagaaca accgcctcag acagctccca 1080
gggaatatct tcgccaacgt caatggcctc atggccatcc agctgcagaa caaccagctg 1140
gagaacttgc ccctcggcat cttcgatcac ctggggaaac tgtgtgagct gcggctgtat 1200
gacaatccct ggaggtgtga ctcagacatc cttccgctcc gcaactggct cctgctcaac 1260
cagcctaggt tagggacgga cactgtacct gtgtgtttca gcccagccaa tgtccgaggc 1320
cagtccctca ttatcatcaa tgtcaacgtt gctgttccaa gcgtccatgt ccccgaggtg 1380
cctagttacc cagaaacacc atggtaccca gacacaccca gttaccctga caccacatcc 1440
gtctcttcta ccactgagct aaccagccct gtggaagact acactgatct gactaccatt 1500
caggtcactg atgaccgcag cgtttggggc atgacccagg cccagagcgg g 1551

<210> 13
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #1"

<400> 13

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

<210> 14

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #2"

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr His Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 16

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

<210> 17
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 17

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

<210> 18
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 18

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

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

<210> 19
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体 #7"
<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 20
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
His Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 21
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 21
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

<210> 22
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体 #10"
<400> 22

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

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 23
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 24
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu His Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

<210> 26
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #14"
<400> 26

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

Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 27
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #15"
<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro His Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 28
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 28

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

<210> 29
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 29

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

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

<210> 30
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 30
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp His Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体 #19"
<400> 31

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

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 33
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 34
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr His Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体 #23"
<400> 35

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

<210> 36
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu His Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 37
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

<210> 38
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
His Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体 #27"
<400> 39

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

<210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #28"
<400> 40

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

<210> 41
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #29"
<400> 41

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10						15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Lys	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25				30			
Trp	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			

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

<210> 42
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #30"
<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #31"
<400> 43

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

<210> 44
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #32"
<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg His Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #33"
<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

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

<210> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸扫描变体 #34"
<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn His Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #35"
<400> 47

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

<210> 48
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸

扫描变体 #36″

<400> 48

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

<210> 49

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #37″

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala His Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #38"
<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp His Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #39"
<400> 51

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

<210> 52
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #40"

<400> 52

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

<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #1"

<400> 53

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 54
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg His Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 55
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 55
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala His Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 56
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser His Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 57
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln His Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 58
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp His Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 59
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile His Asn Tyr

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

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 60
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser His Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 61

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

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 62

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

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 63
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 64

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

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 65

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

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #14"
<400> 66

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Thr	His	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #15"
<400> 67
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser His Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 68
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg His His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 69
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 70
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #19"
<400> 71
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys His Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 72
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

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

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 73
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 74

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 74

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

<210> 75
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #23"
<400> 75

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

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala His Pro Trp
85 90 95

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

<210> 77
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 77

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

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 78

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

<210> 79
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #27"
<400> 79

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25				30			
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
His Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 80
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp His Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 81
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 81

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

<210> 82
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 82

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

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

<210> 83
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,沙马妥单抗IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 83
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp His Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Asn His Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 84
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的重链"
<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 85
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的轻链"
<400> 85
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10的重链CDR1"
<400> 86
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His
1 5 10
<210> 87
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10的重链CDR2"
<400> 87
Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15
<210> 88
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10的重链CDR2"
<400> 88
Ala Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10的轻链CDR1"
<400> 89
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala
<210> 90
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10的轻链CDR2"
<400> 90
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 91
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10的轻链CDR3"
<400> 91
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Pro Thr
1 5
<210> 92
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 92

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

<210> 93
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 93

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

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

<210> 94
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe His Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 95
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 95
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser His Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 96
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 96
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

<210> 97
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸扫描变体 #6"
<400> 97

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

85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 98
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 98
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser His
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 99
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 99
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
His Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 100
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 100
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 101
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 101

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

Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 102
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly His Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 103
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 103
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val His Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 104
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 104
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr

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

<210> 105
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #14"
<400> 105
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp His Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸扫描变体 #15"
<400> 106

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

<210> 107
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 107
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly His Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 108
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 109
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 109

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸扫描变体 #19"
<400> 110

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

<210> 111
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 111
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn His Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 112
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 112
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

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

<210> 113
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 113
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn His Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 114
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸扫描变体 #23"
<400> 114

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

<210> 115
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 115
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala His Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 116
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 116
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu His
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 117
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
His Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #27"
<400> 118

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

<210> 119
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #28"
<400> 119
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
His His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 120
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #29"
<400> 120
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met

50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Ala Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 121
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #30"
<400> 121
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His His Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 122

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #31"
<400> 122

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

<210> 123
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸

扫描变体 #32″

<400> 123

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

<210> 124

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″重链,hu139.10 IgG组氨酸扫描变体 #33″

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr His Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #34"
<400> 125
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #35"
<400> 126

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

<210> 127
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #36"

<400> 127

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

<210> 128
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #37"

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr His Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 129
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #38"
<400> 129
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly His Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 130
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #39"
<400> 130
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met His Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 131
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #40"
<400> 131

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

<210> 132
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 132

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 133
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 133
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys His Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 134
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 134
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser His Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 135
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 135
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser His Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

<210> 136
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 136
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln His Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 137
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 137
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser His Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 138
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 138
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu His Asn Ser
20 25 30

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

<210> 139
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 139
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 140
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 140

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

<210> 141
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 141

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

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

<210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 142
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg His Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 143
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 143

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

<210> 144
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸

扫描变体 #13″

<400> 144

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

<210> 145

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #14″

<400> 145

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 146
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #15"
<400> 146
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 147
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 147
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr His Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 148
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

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

<210> 149
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 149
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 150
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #19"
<400> 150
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp His Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 151
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 151
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 152
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser His Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 153
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 153

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

<210> 154
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #23"
<400> 154

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

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

<210> 155
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 155
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu His Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 156
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 156

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

<210> 157
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸

扫描变体 #26″

<400> 157

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

<210> 158

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #27″

<400> 158

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
His Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 159
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #28"
<400> 159
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser His Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 160
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #29"
<400> 160
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr His Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 161
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #30"
<400> 161
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 162
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #31"
<400> 162
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 163
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #32"
<400> 163

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

<210> 164
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 164

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

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

<210> 165
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 165
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly His Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp His Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 166
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,hu139.10 IgG组氨酸扫描变体 #3"
<400> 166

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

<210> 167
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 167
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly His Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr Ala Met Ile Thr Glu Asp His Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 168
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

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

<210> 169
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 169
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 170
<211> 112
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 170

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

<210> 171
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 171

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

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

<210> 172
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 172

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

<210> 173
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 173

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

<210> 174
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #7"

<400> 174

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

<210> 175

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #8"

<400> 175

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

85 90 95
Ser Tyr Asn His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 176
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 176
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn His Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 177
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="轻链组合,hu139.10 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 177

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

<210> 178
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的重链"
<400> 178

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5				10						15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Leu	Val	Tyr	Pro	Tyr	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr

65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 179
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG"
<400> 179
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 180
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1的重链CDR1"
<400> 180
Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile His
1 5 10
<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1的重链CDR2"
<400> 181
Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1的重链CDR3"
<400> 182
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 183
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1的轻链CDR1"
<400> 183
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15
<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1的轻链CDR2"
<400> 184
Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 185
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1的轻链CDR3"
<400> 185
Glu Gln Ser Trp Glu Ile Arg Thr

1 5

<210> 186
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 186

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

<210> 187
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 187
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys His Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 188
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 188
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala His Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 189
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 189
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser His Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 190

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

<210> 191
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 191
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe His Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 192
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 192
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr His Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 193
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 193
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 194

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 194

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

<210> 195
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸

扫描变体 #10″

<400> 195

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

<210> 196

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #11″

<400> 196

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
His Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 197
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 197
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr His His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 198

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

<210> 199
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #14"

<400> 199

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

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #15"

<400> 200

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu His Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 201
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 201
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val His Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 202
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 202

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

<210> 203
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 203

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

<210> 204
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #19"
<400> 204
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr His Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 205
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile His Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 206
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 206
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly His Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 207
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 207
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

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

<210> 208
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #23"
<400> 208
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 209
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 209
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn His Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 210
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 210

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

<210> 211
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 211

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

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

<210> 212
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #27"
<400> 212
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln His Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 213
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #28"
<400> 213
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys His
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 214
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #29"
<400> 214
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
His Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 215
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #30"
<400> 215
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

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

<210> 216
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #31"
<400> 216
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
His Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 217
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #32"
<400> 217

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

<210> 218
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #33"
<400> 218
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 219
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #34"
<400> 219
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

<210> 220
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #35"
<400> 220

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 221
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸扫描变体 #36"
<400> 221

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

<210> 222
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #37"
<400> 222
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys His Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 223
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #38"
<400> 223
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

<210> 224
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #39"
<400> 224
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp His Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 225
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #40"
<400> 225

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

<210> 226
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #41"
<400> 226
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met His Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 227
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #42"
<400> 227
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 228
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 228
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys His Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 229
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 229

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

<210> 230
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 230

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

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

<210> 231
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 231
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser His Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 232
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 232

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

<210> 233
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸

扫描变体 #6″

<400> 233

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

<210> 234

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #7″

<400> 234

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 235
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 235
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 236
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 236
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr His
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 237
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 237
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
His Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 238
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 238
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser His Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 239
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 239

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

<210> 240
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 240

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

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

<210> 241
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #14"
<400> 241
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr His His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 242
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #15"
<400> 242

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

<210> 243
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 243

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

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

<210> 244
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 244
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr His Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 245
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 245

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

<210> 246
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸

扫描变体 #19″
<400> 246
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 247
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″
<220>
<221> 源
<223> /注释=″轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #20″
<400> 247
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser His Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 248
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 248
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 249
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 249
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu His Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 250
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #23"
<400> 250
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 251
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 251
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu His Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 252
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 252

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

<210> 253
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 253

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

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

<210> 254
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #27"
<400> 254
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
His Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 255
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #28"
<400> 255

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

<210> 256
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #29"
<400> 256

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

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

<210> 257
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #30"
<400> 257
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg His Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 258
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 258

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

<210> 259
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 259
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
His Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 260
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 260
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 261
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 261
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
His Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys His Asp Ala His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 262
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 262

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

<210> 263
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #2"

<400> 263

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

<210> 264
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 264

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

85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 265
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 265
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala His Gln Ser Val Ser His Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 266
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 266
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala His Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser His Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 267
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 267
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser His Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser His Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 268
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 268
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg His His Gln Ser Val Ser His Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 269
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 269
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg His His Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser His Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 270
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 270
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg His Ser Gln Ser Val Ser His Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser His Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

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

<210> 271
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链组合,huAD208.4.1 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 271
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala His Gln Ser Val Ser His Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser His Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 272
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1 IgG的重链"
<400> 272

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

<210> 273
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG"
<400> 273

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

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

<210> 274
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1的重链CDR1"
<400> 274
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1的重链CDR2"
<400> 275
Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe Arg

1 5 10 15
Gly
<210> 276
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1的重链CDR3"
<400> 276
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1的轻链CDR1"
<400> 277
Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn Leu His
1 5 10
<210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1的轻链CDR2"
<400> 278
Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser
1 5
<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1的轻链CDR3"
<400> 279
Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe Thr
1 5
<210> 280
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 280
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys His Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 281
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 281
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys His Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 282

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 282

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

<210> 283
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸

扫描变体 #4″
<400> 283
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser His Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 284
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″
<220>
<221> 源
<223> /注释=″重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #5″
<400> 284
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly His Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 285
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 285
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr His Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 286
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 286

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

<210> 287
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #8"

<400> 287

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

<210> 288
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 288

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 289
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 289
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 290
<211> 121
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 290

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

<210> 291
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 291

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

<210> 292
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 292

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

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

<210> 293
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #14"
<400> 293
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 294
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #15"
<400> 294
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met His His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 295
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 295
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

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

<210> 296
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 296

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

85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 297
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 297
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro His Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 298
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #19"
<400> 298
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn His Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 299
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 299
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

<210> 300
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 300

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

Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 301
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 301

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

<210> 302
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #23"
<400> 302

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

<210> 303
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 303

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr

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

<210> 304
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 304
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His His Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 305
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 305

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

<210> 306
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #27"
<400> 306
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu His Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 307
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #28"
<400> 307
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

<210> 308
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #29"
<400> 308
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
His Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 309
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸扫描变体 #30"
<400> 309

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

<210> 310
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"

<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #31"
<400> 310
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
His Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 311
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #32"
<400> 311
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

<210> 312
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #33"
<400> 312
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 313
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #34"
<400> 313

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

<210> 314
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #35"
<400> 314
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp His Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 315
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #36"
<400> 315
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 316
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #37"
<400> 316
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly His Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #38"
<400> 317

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

<210> 318
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #39"
<400> 318
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 319
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #40"
<400> 319
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe

50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg His Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 320
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #41"
<400> 320
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp His Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 321

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #42"
<400> 321

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

<210> 322
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸

扫描变体 #43″

<400> 322

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

<210> 323

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释=″人工序列描述: 合成
多肽″

<220>

<221> 源

<223> /注释=″重链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #44″

<400> 323

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp His Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 324
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #1"
<400> 324
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys His Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 325
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #2"
<400> 325
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg His Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 326
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #3"
<400> 326
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala His Gln Ser Ser Ser Asn Asn

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

<210> 327
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #4"
<400> 327
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser His Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 328

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #5"
<400> 328

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

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #6"
<400> 329

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

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #7"
<400> 330
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser His Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #8"
<400> 331

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

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #9"
<400> 332
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn His
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 333
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #10"
<400> 333
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
His His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 334
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #11"
<400> 334
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 335
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #12"
<400> 335
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys His Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 336
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #13"
<400> 336
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45

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

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #14"
<400> 337
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val His Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 338
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #15"
<400> 338
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser His Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 339
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #16"
<400> 339
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn

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

<210> 340
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #17"
<400> 340
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser His Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 341

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #18"
<400> 341

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

<210> 342
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #19"
<400> 342

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

<210> 343
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #20"
<400> 343
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln His Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #21"
<400> 344
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln His Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 345
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源

<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #22"
<400> 345

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

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #23"
<400> 346

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10						15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ser	Ser	Asn	Asn
			20					25					30		
Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Val	Leu	Ile
		35					40					45			
Lys	Tyr	Val	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn His Trp Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #24"
<400> 347
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser His Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 348
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #25"
<400> 348
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp His Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 349
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #26"
<400> 349
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45

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

<210> 350
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG组氨酸
扫描变体 #27"
<400> 350
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95
His Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 351
<211> 329
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351

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
Arg 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 Glu Glu
225 230 235 240
Met 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
325

<210> 352
<211> 329
<212> PRT
<213> 智人
<400> 352

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
Arg 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
325

<210> 353
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人
<400> 353
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 354
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述：合成多肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="沙马妥单抗IgG的重链 + LS突变"

<400> 354

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430

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

Gly

<210> 355

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"

<220>

<221> 源

<223> /注释="沙马妥单抗IgG的重链 + YTE突变"

<400> 355

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 356
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗IgG的重链 + A118C"
<400> 356
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly
<210> 357
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗IgG的重链 + A118C + LS
突变"
<400> 357
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430
Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 358
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗IgG的重链 + A118C + YTE"
<400> 358

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Lys Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Arg Ala Thr Phe Thr Ser Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Asn Tyr Arg Ala Trp Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile

245 250 255
Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 359
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="沙马妥单抗IgG的轻链 + V205C"
<400> 359
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Val Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Glu Ala Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 360
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的重链 + LS突变"
<400> 360

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430
Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 361
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的重链 + YTE突变"
<400> 361
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
245 250 255
Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 362
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的重链 + A118C突变"
<400> 362
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 363
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的重链 + A118C + LS突变"
<400> 363

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430
Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 364
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述：合成多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="hu139.10 IgG的重链 + A118C + YTE突变"
<400> 364

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Asn Ala Lys Ser Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Thr His Met Ile Thr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile
245 250 255
Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 365
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="hy139.10 IgG的轻链 + V205"
<400> 365
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95
Ser Tyr Asn Leu Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Cys Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 366
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的重链 + LS突变"
<400> 366
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

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

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430
Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 367
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的重链 + YTE突变"
<400> 367

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

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

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

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

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

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

<210> 368
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的重链 + A118C
突变"
<400> 368

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 369
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成

多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的重链 + A118C + LS
突变"
<400> 369

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430
Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 370
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的重链 + A118C + YTE
突变"
<400> 370
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Val Tyr Pro Tyr Ile Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Asp Asn Lys Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

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

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 371
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.4.1 IgG的轻链 + V205C"
<400> 371
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Ser Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Trp
85 90 95
Glu Ile Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys
195 200 205
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 372
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1 IgG的重链 + LS突变"
<400> 372
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
420 425 430
His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 373
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1 IgG的重链 + YTE突变"
<400> 373
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
245 250 255
Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 374

<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="huAD208.12.1 IgG的重链 + A118C突变"
<400> 374

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 375
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述：合成多肽"
<220>

<221> 源
<223> /注释="重链可变结构域,huAD208.12.1 IgG +
A118C 突变 + LS 突变"
<400> 375

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
```

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
420 425 430
His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 376
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="重链可变结构域,huAD208.12.1 IgG +
A118C 突变 + YTE 突变"
<400> 376
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys His Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Asp Phe Gly Asn Tyr Arg Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Cys Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

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

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

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

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

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

Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

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

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly
450

<210> 377
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列描述: 合成
多肽"
<220>
<221> 源
<223> /注释="轻链,huAD208.12.1 IgG + V205C"
<400> 377
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ser Ser Asn Asn
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Val Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Val Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Cys Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

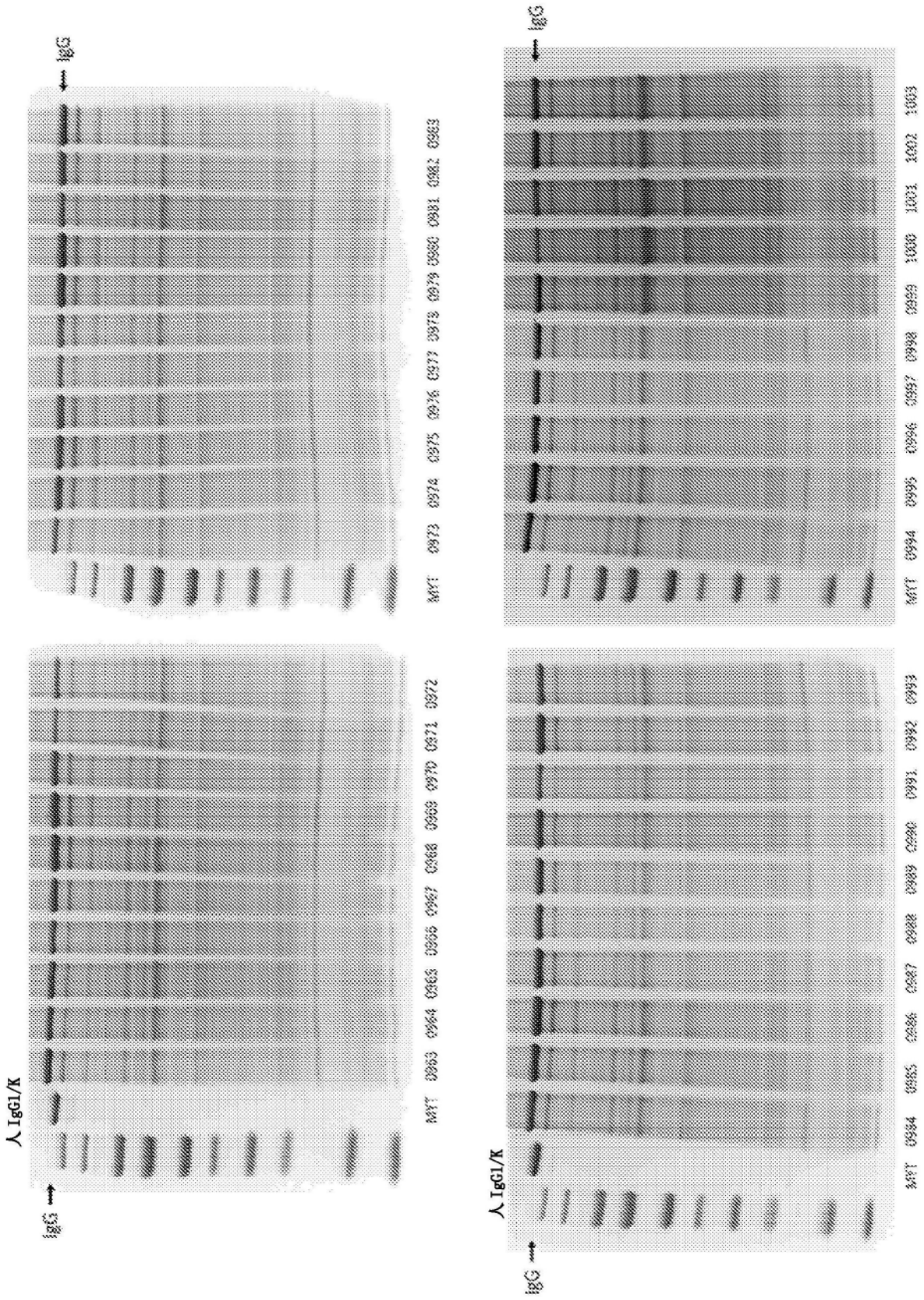

人 IgG1/K
IgG
MWT
0963
0964
0965
0966
0967
0968
0969
0970
0971
0972
MWT
0973
0974
0975
0976
0977
0978
0979
0980
0981
0982
0983
MWT
0984
0985
0986
0987
0988
0989
0990
0991
0992
0993
MWT
0994
0995
0996
0997
0998
0999
1000
1001
1002
1003

图1

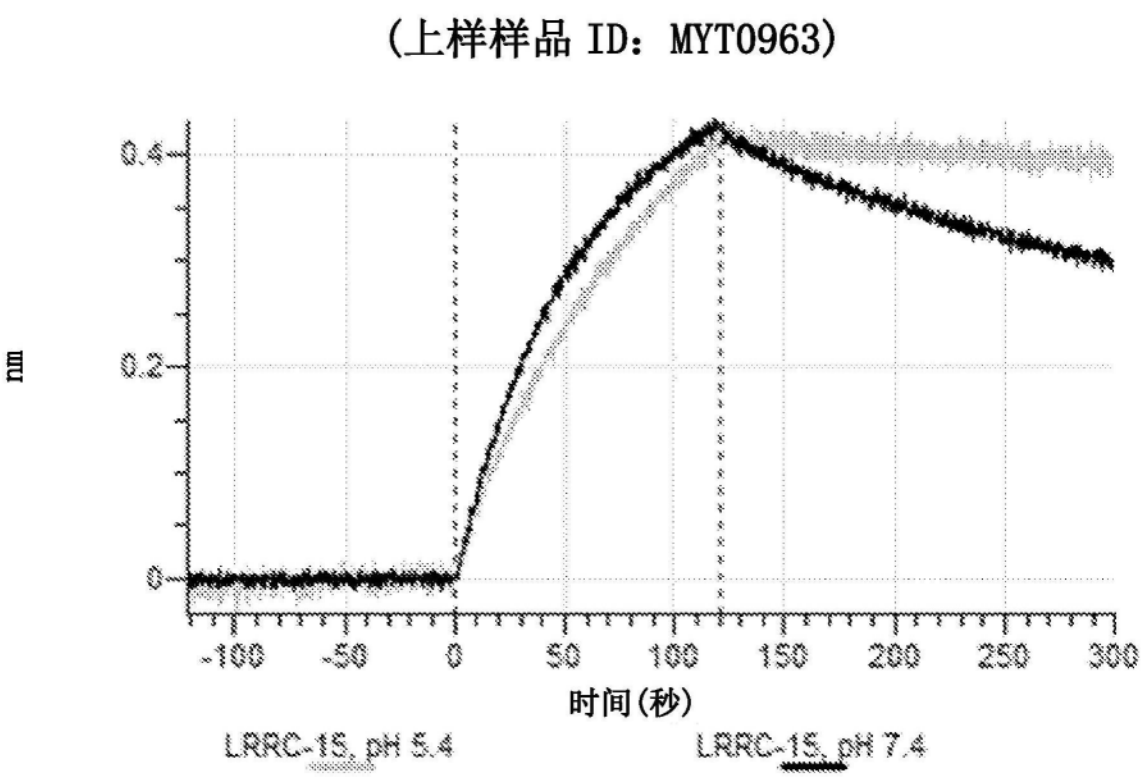

(上样样品 ID：MYT0963)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2A

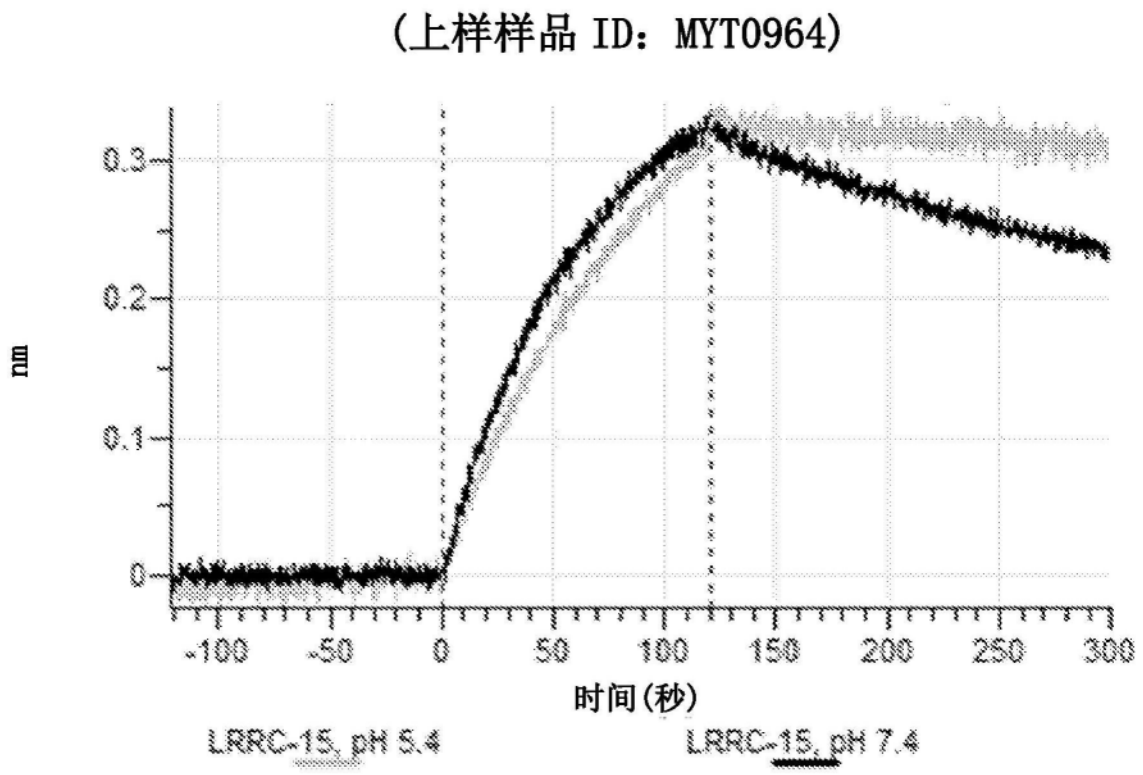

(上样样品 ID：MYT0964)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2B

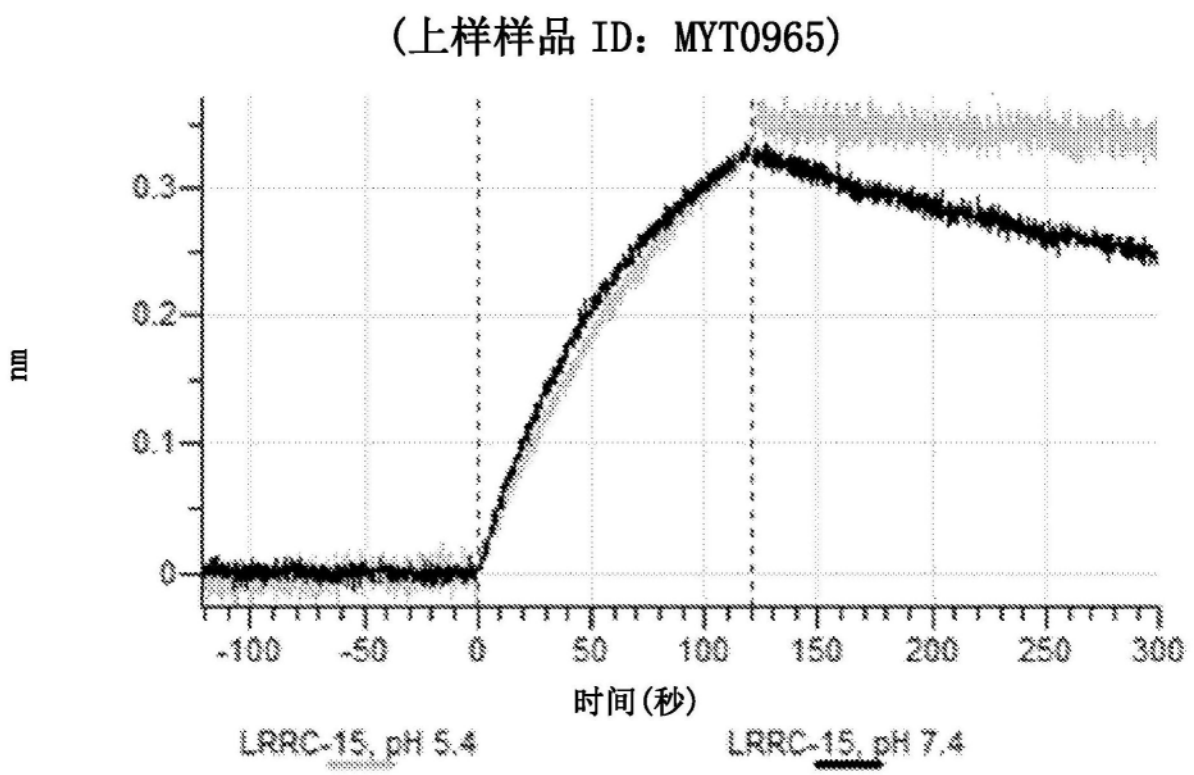

(上样样品 ID：MYT0965)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2C

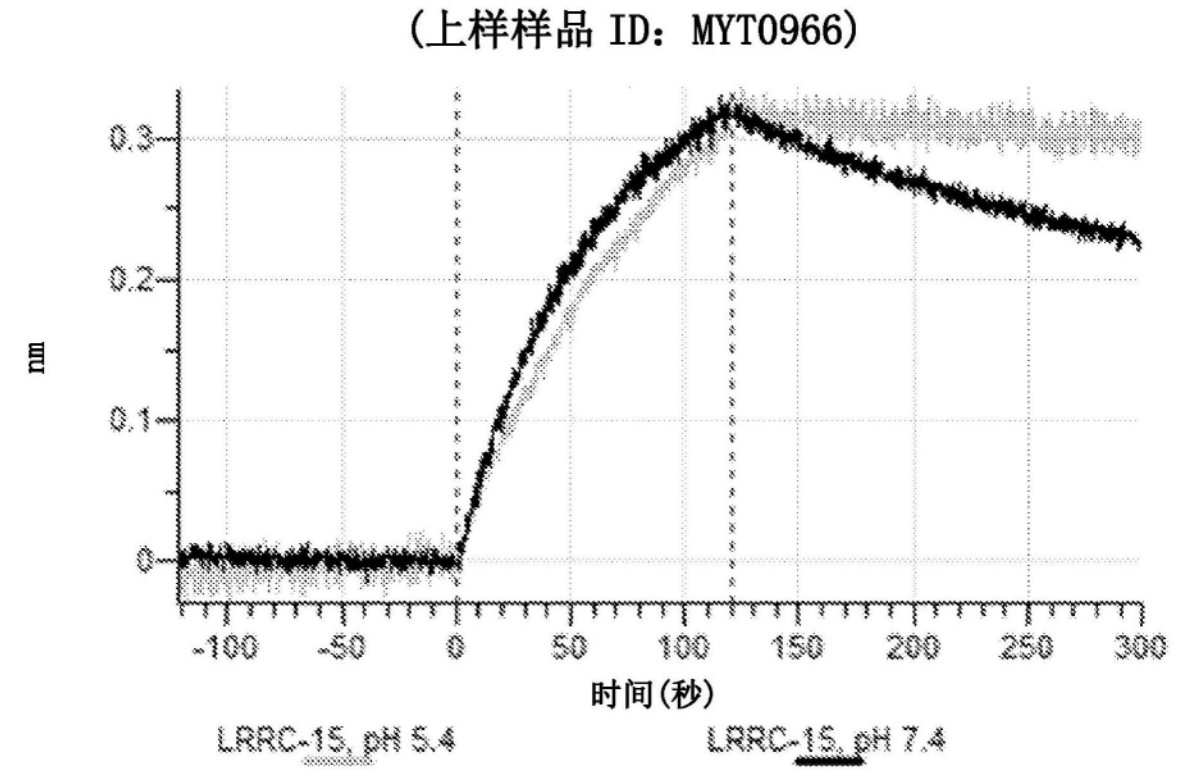

(上样样品 ID：MYT0966)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2D

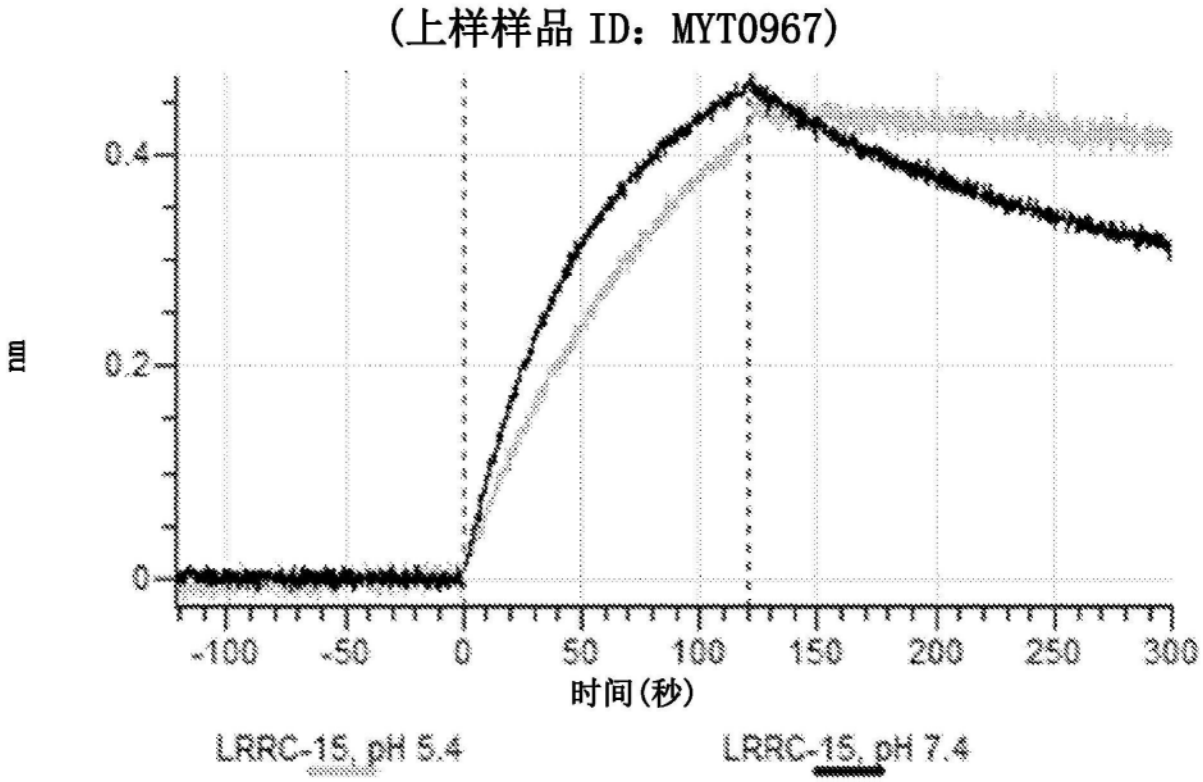

(上样样品 ID：MYT0967)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2E

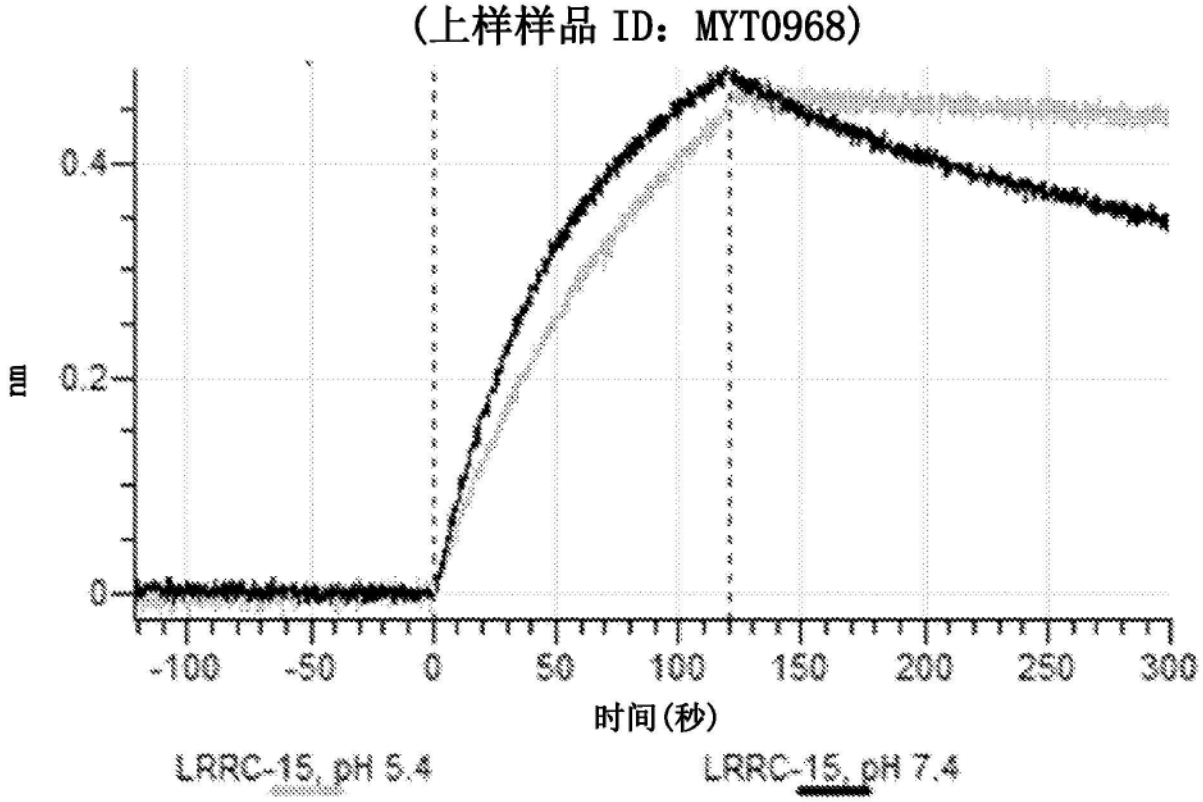

(上样样品 ID：MYT0968)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2F

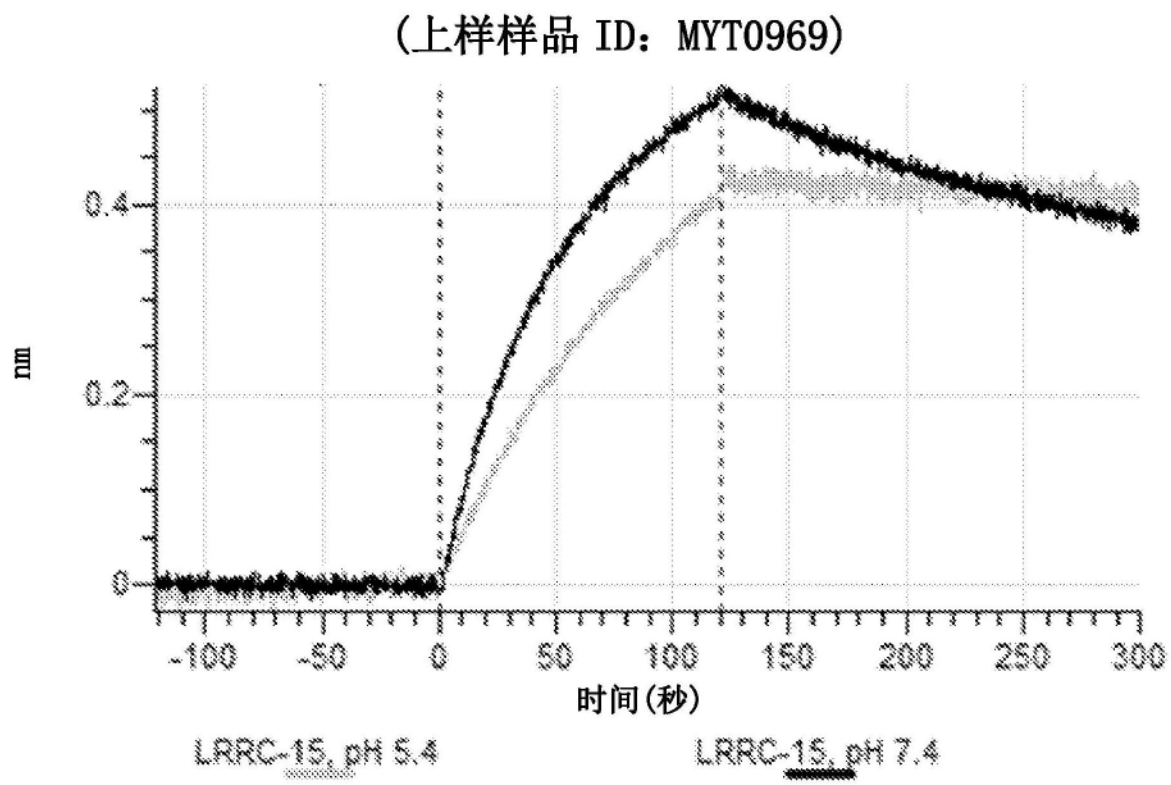

(上样样品 ID：MYT0969)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2G

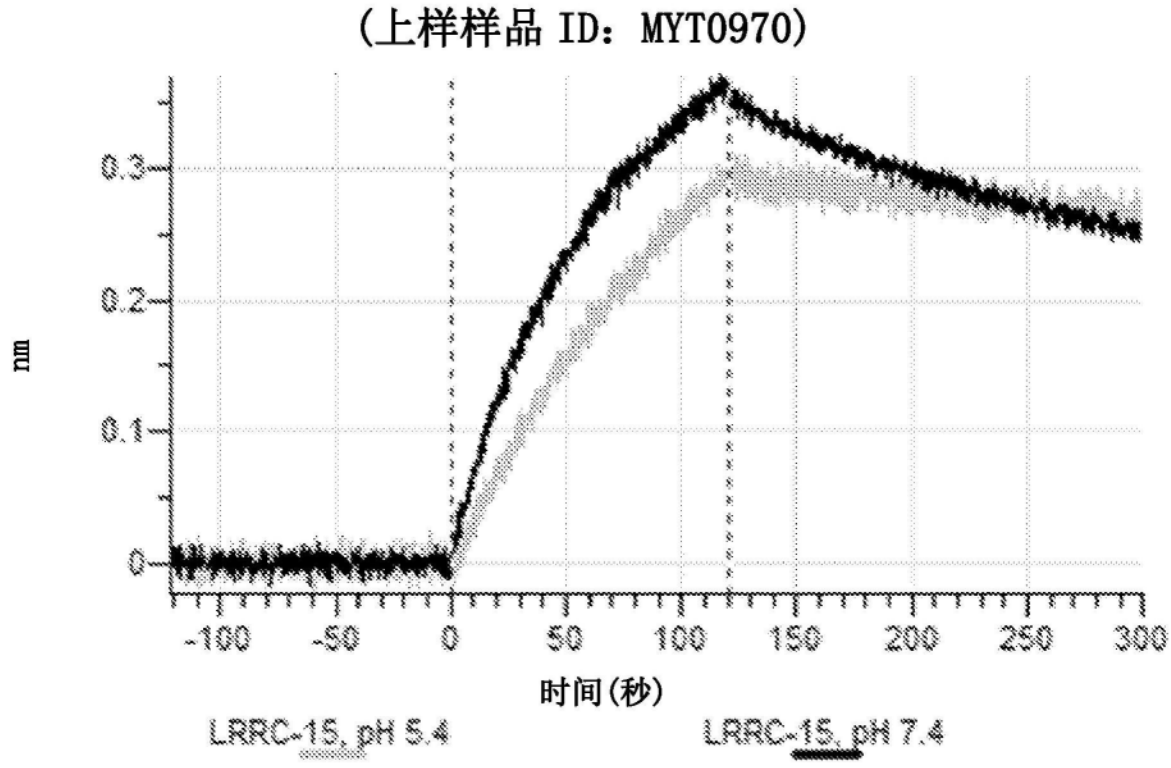

(上样样品 ID：MYT0970)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2H

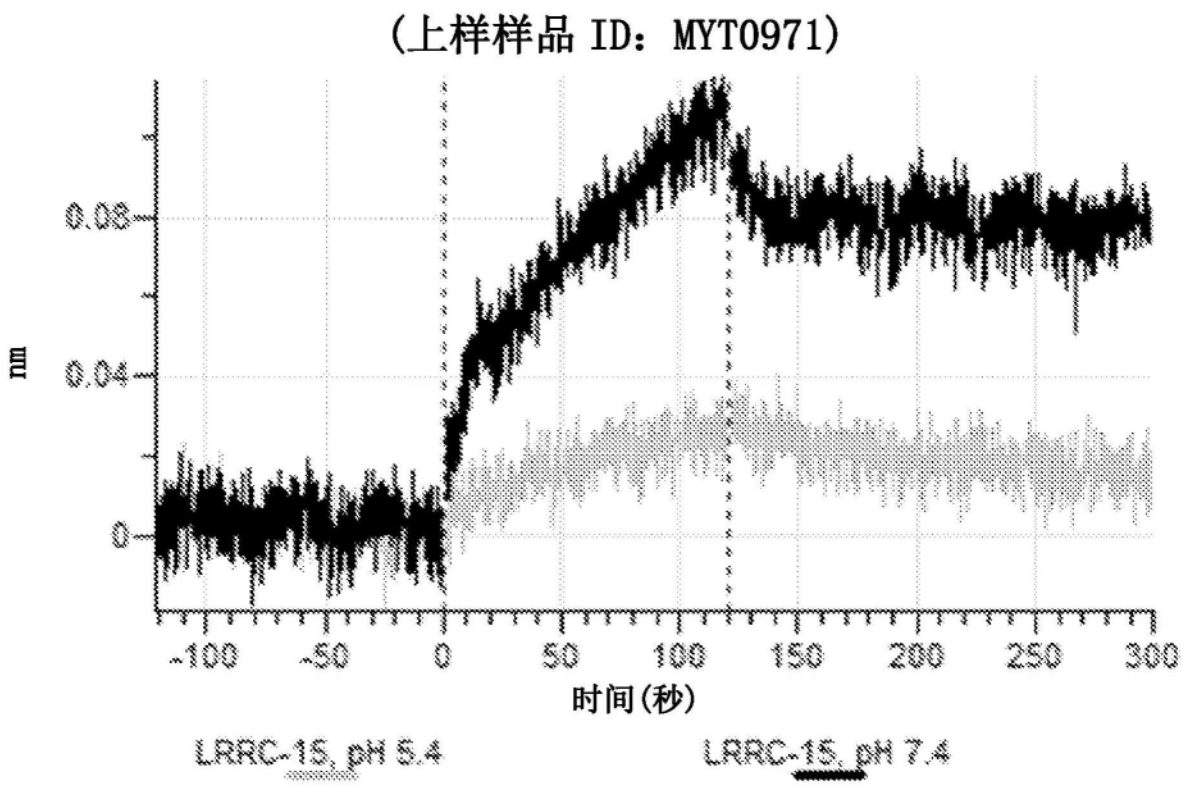

(上样样品 ID：MYT0971)
nm
0.08
0.04
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2I

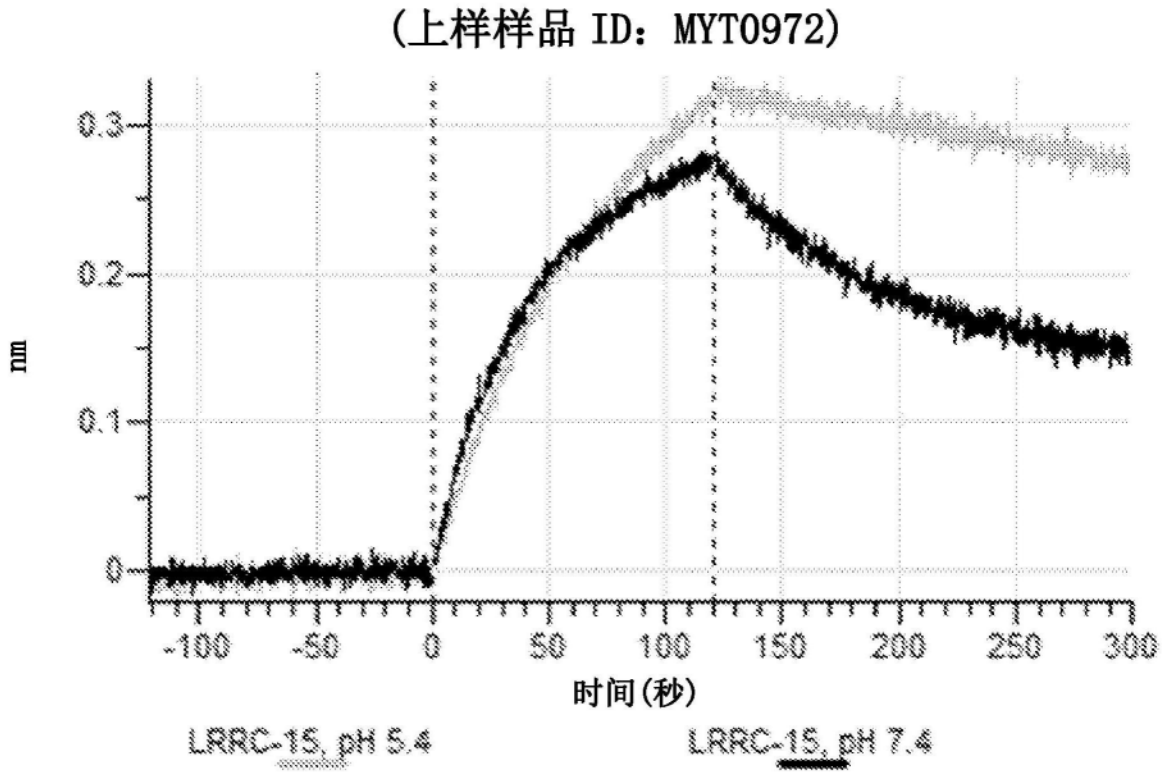

(上样样品 ID：MYT0972)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2J

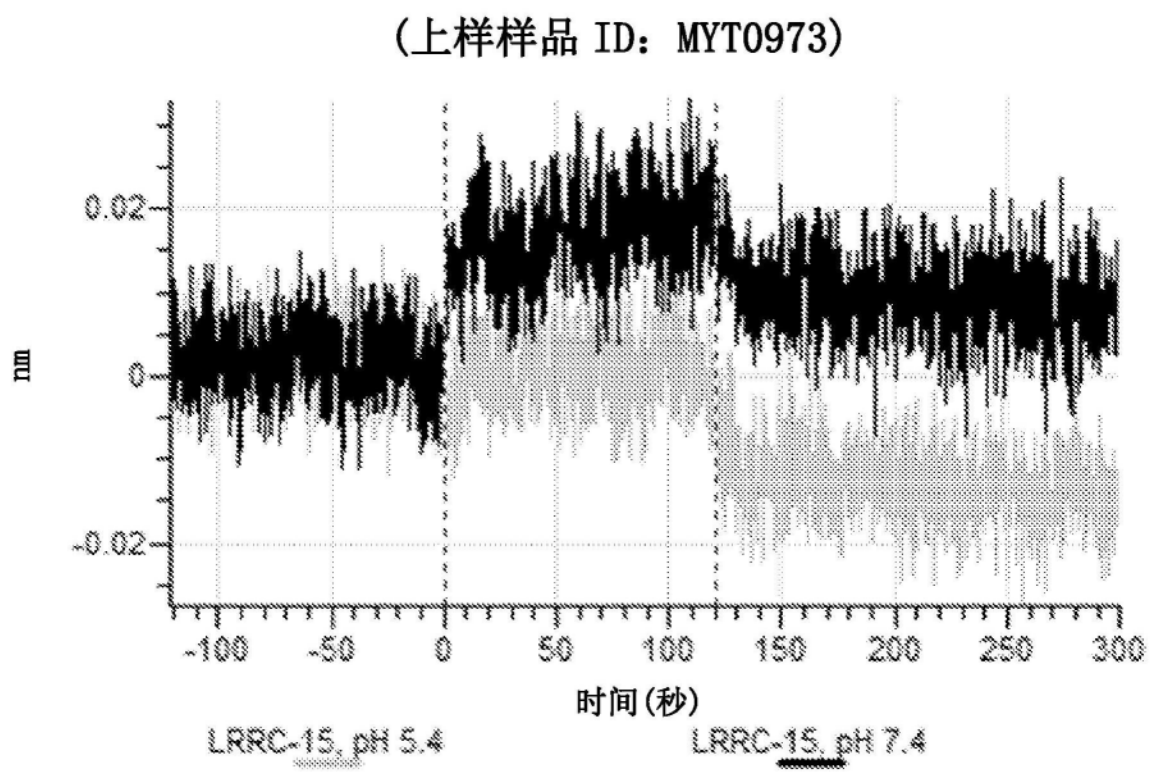

(上样样品 ID：MYT0973)
0.02
0
-0.02
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2K

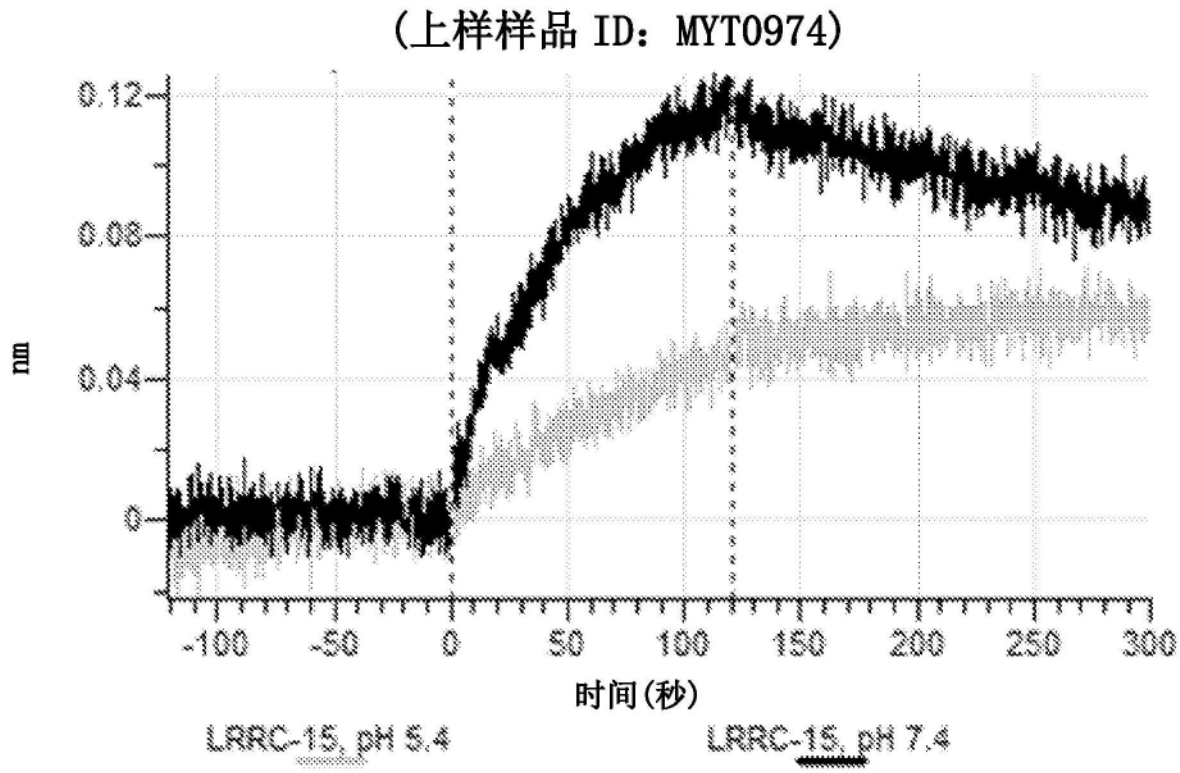

(上样样品 ID：MYT0974)
0.12
0.08
0.04
0
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2L

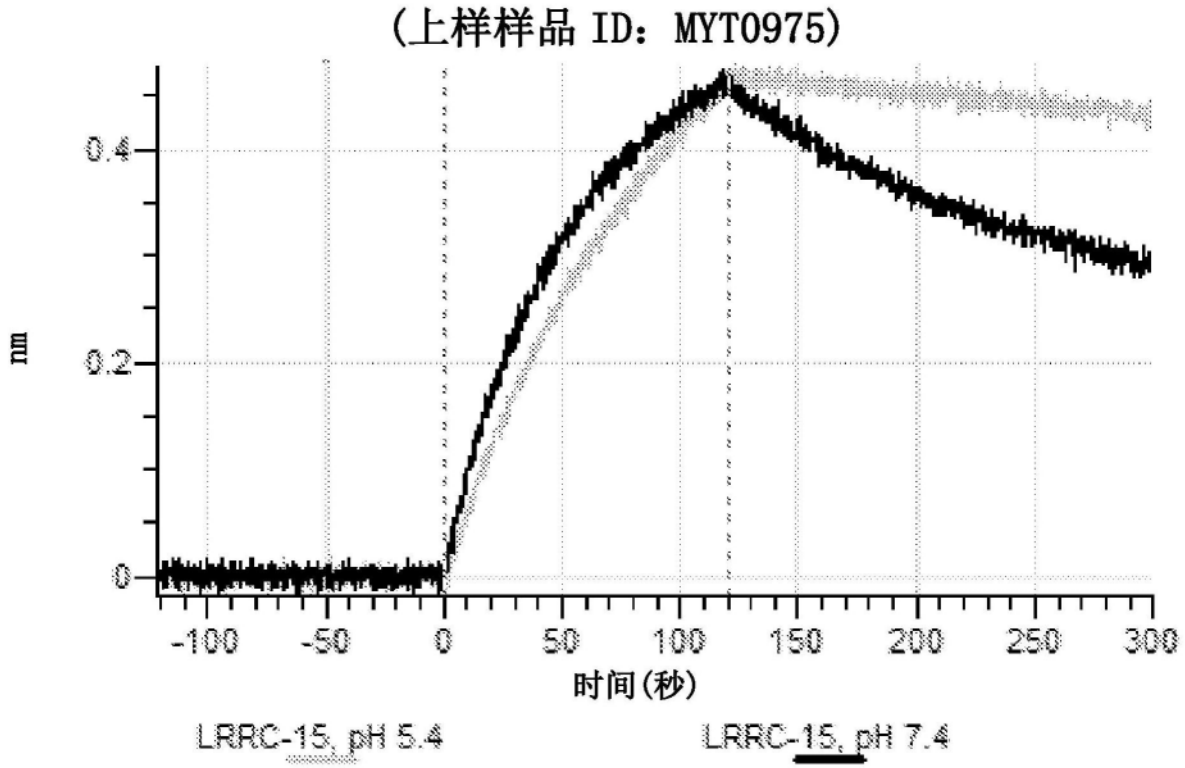

(上样样品 ID：MYT0975)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2M

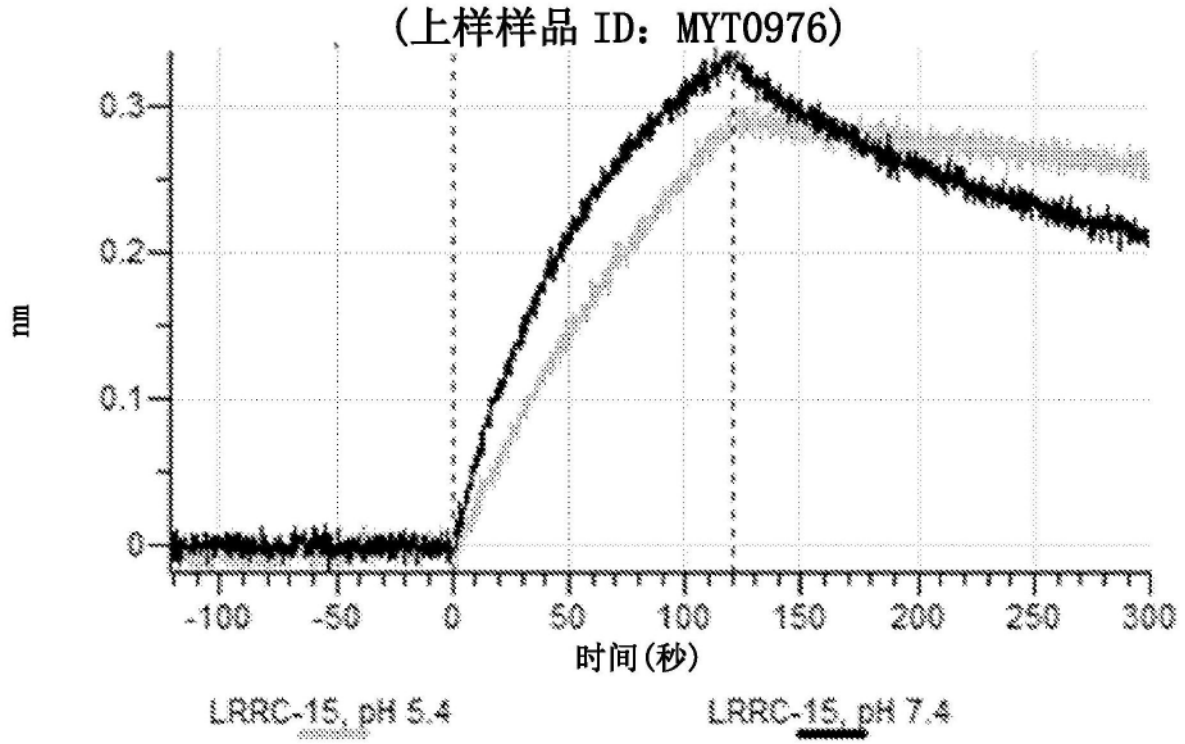

(上样样品 ID：MYT0976)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2N

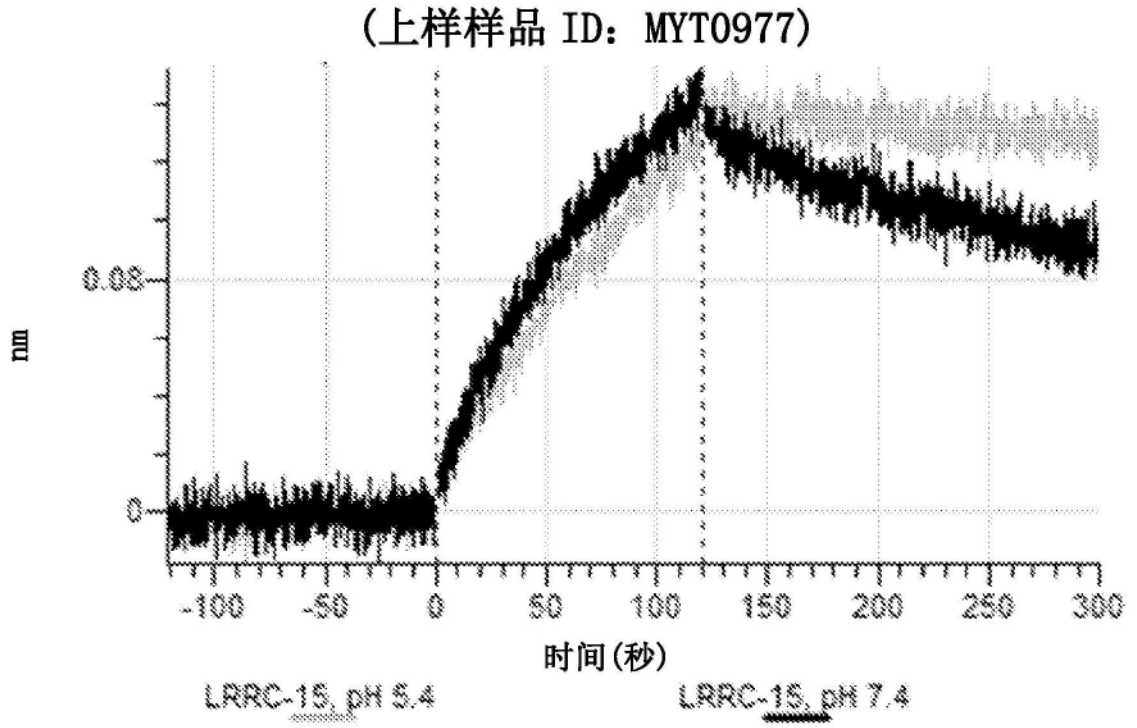

(上样样品 ID：MYT0977)
nm
0.08
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图20

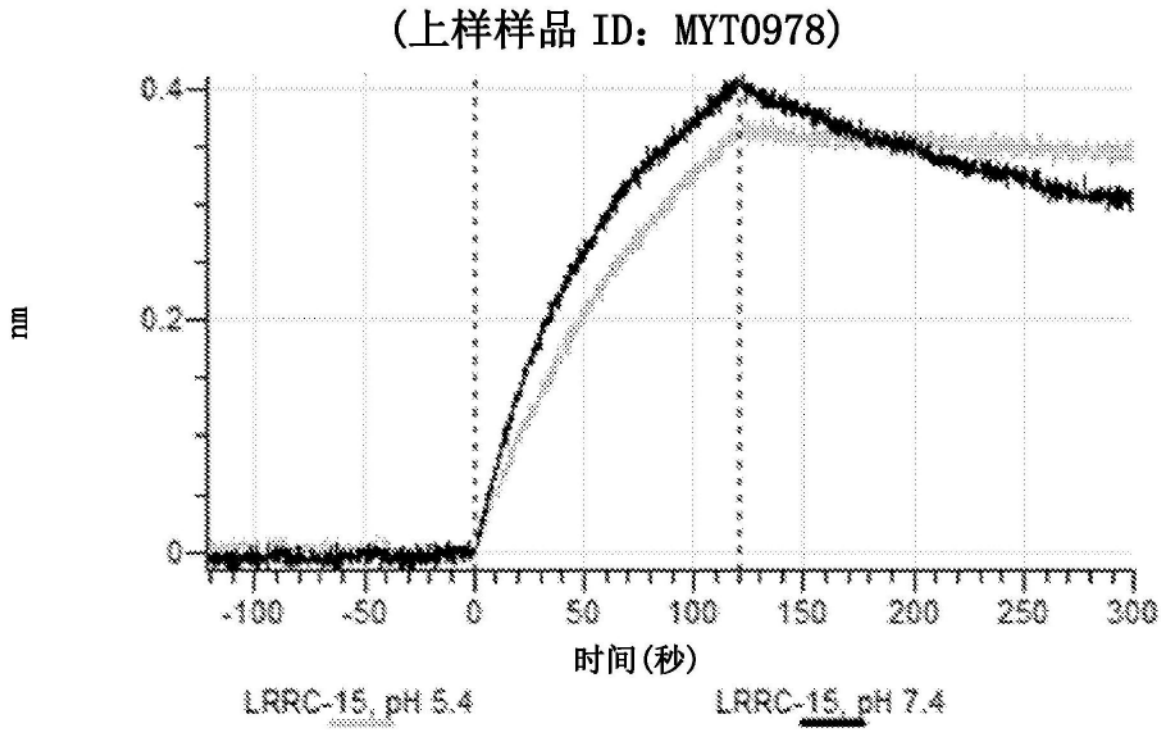

(上样样品 ID：MYT0978)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2P

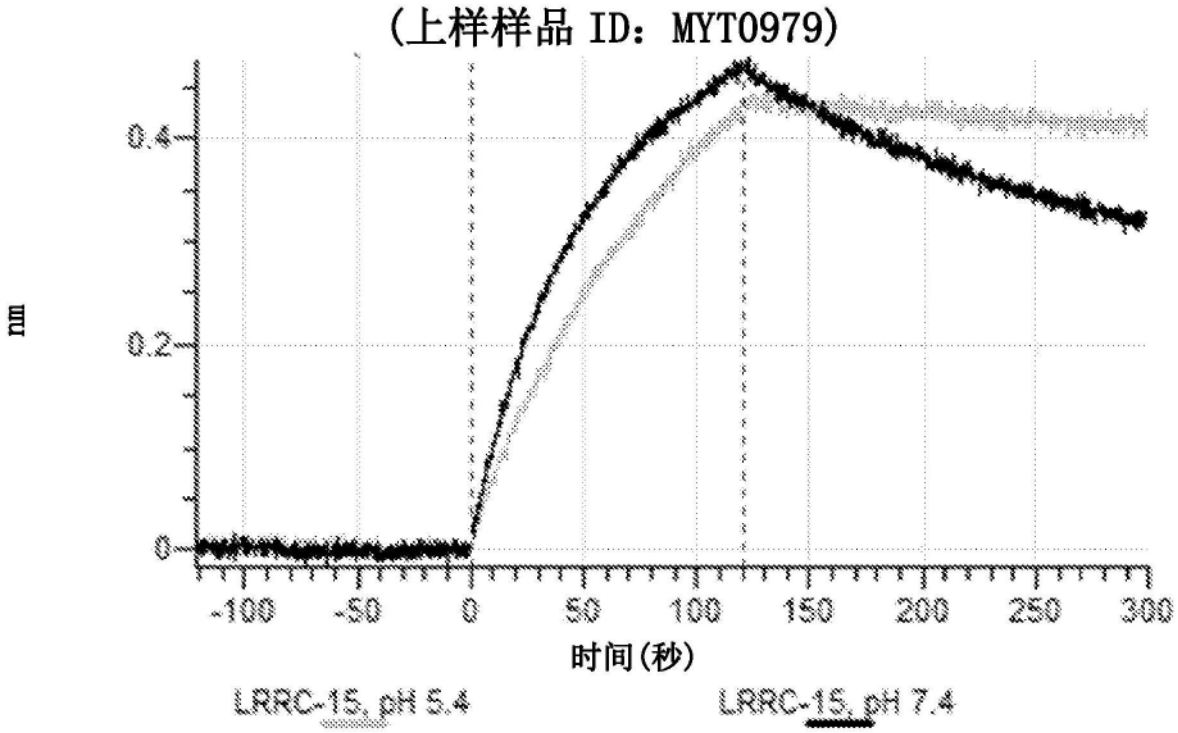

(上样样品 ID：MYT0979)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2Q

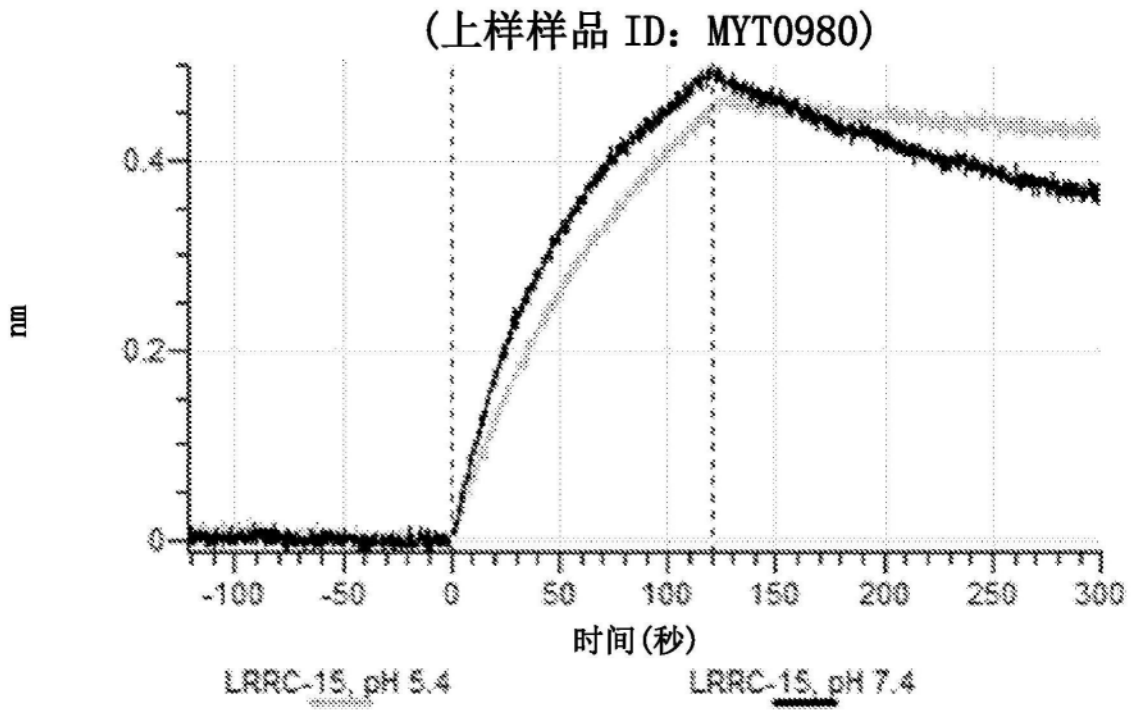

(上样样品 ID：MYT0980)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2R

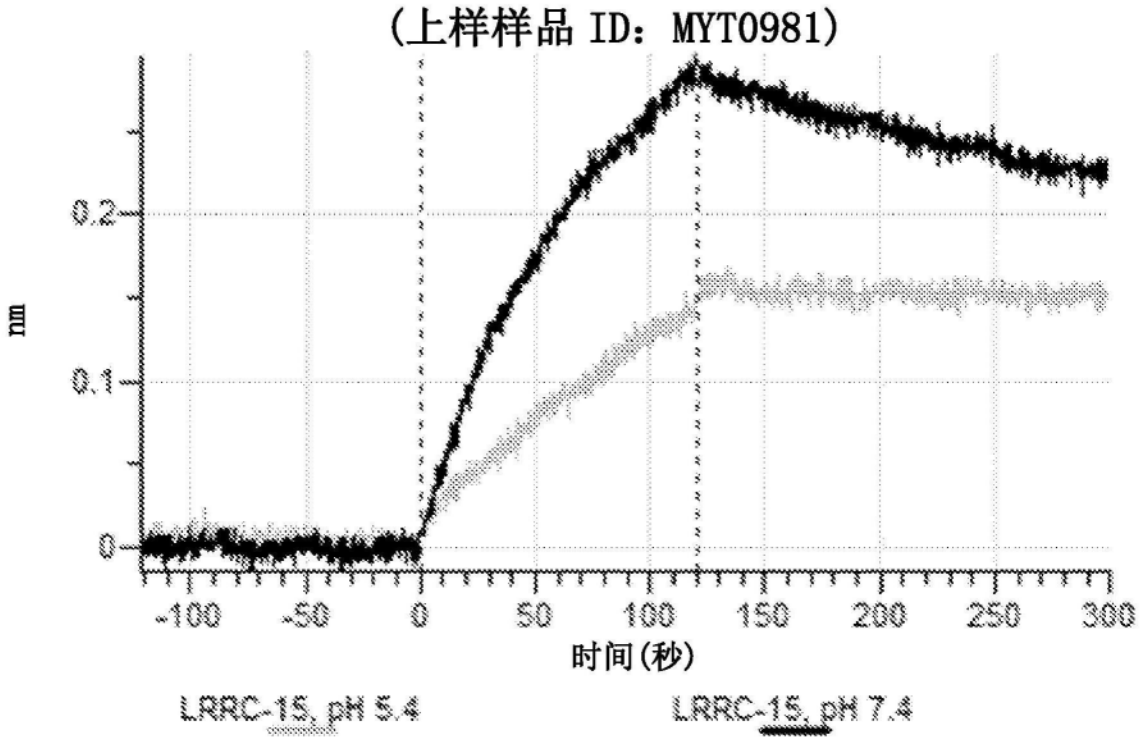

(上样样品 ID：MYT0981)
nm
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2S

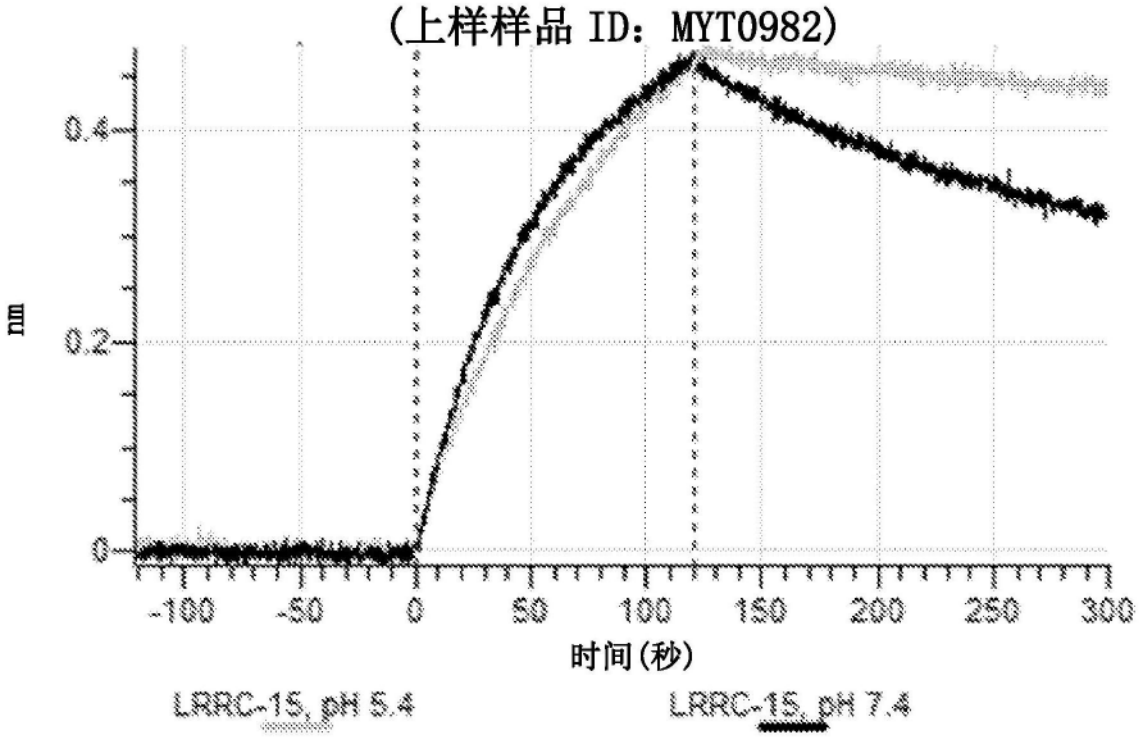

(上样样品 ID：MYT0982)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2T

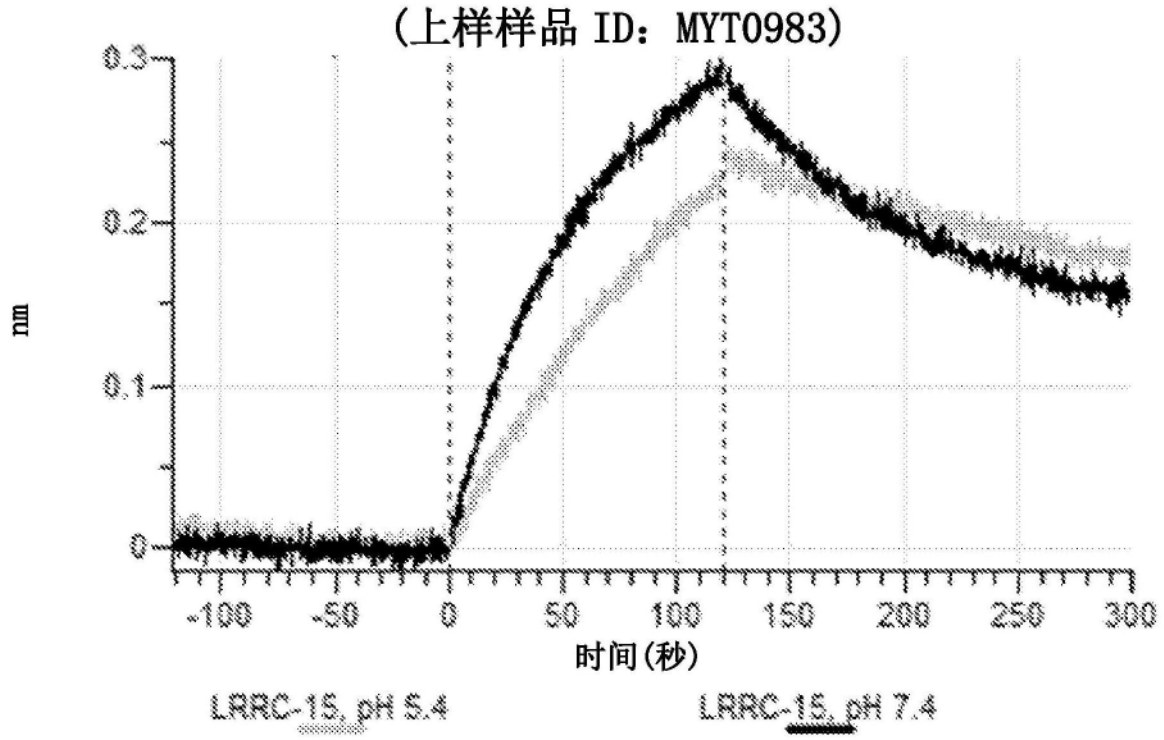

(上样样品 ID：MYT0983)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2U

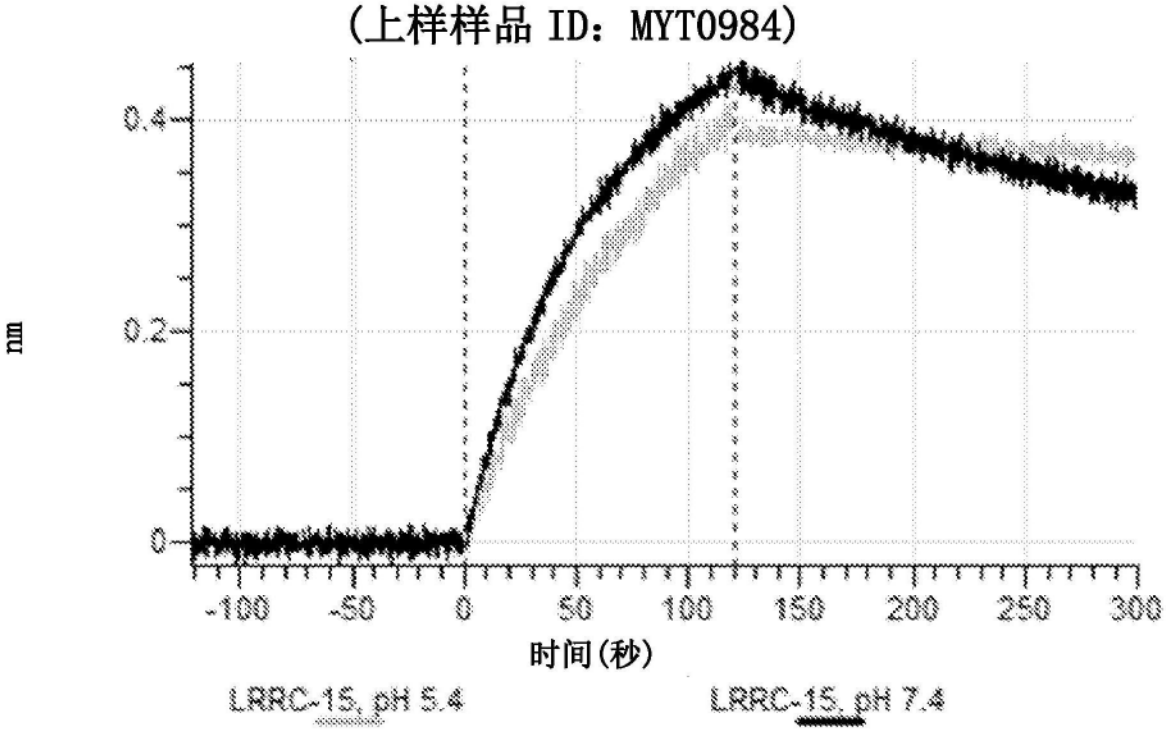

(上样样品 ID：MYT0984)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2V

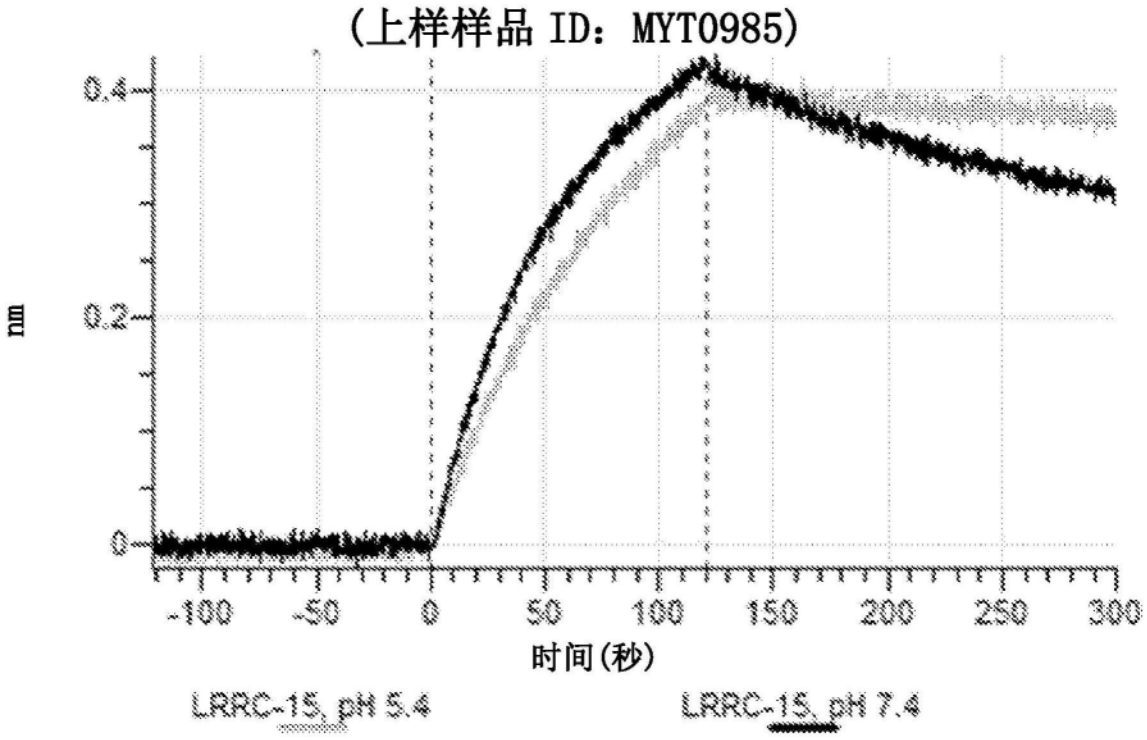

(上样样品 ID：MYT0985)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2W

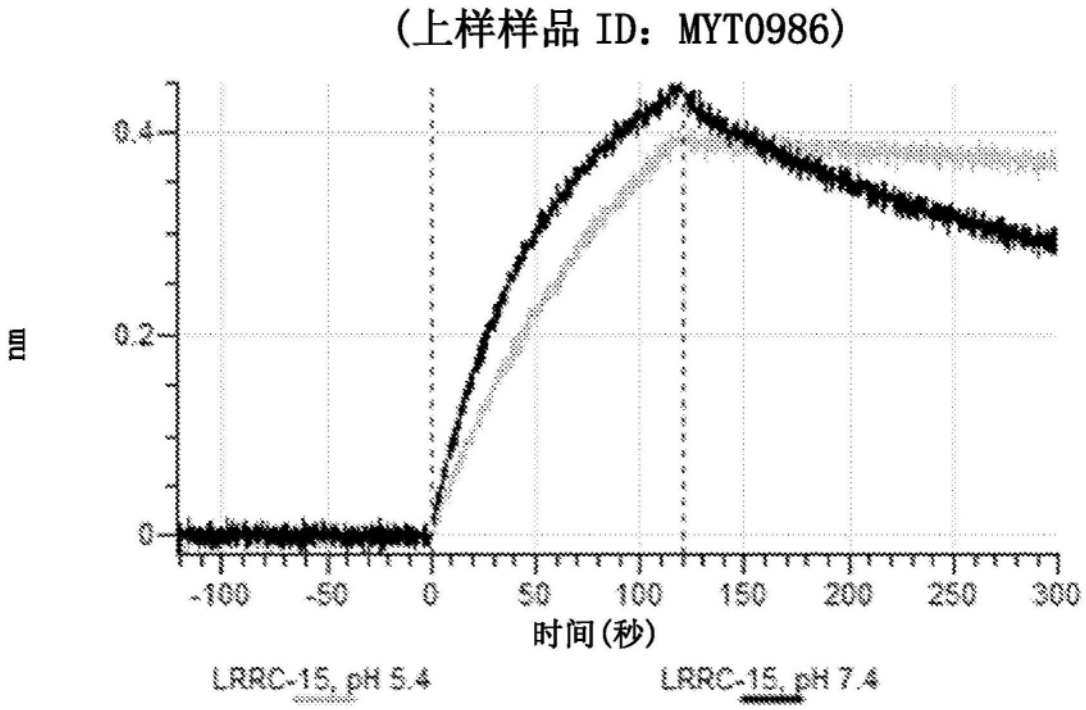

(上样样品 ID：MYT0986)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2X

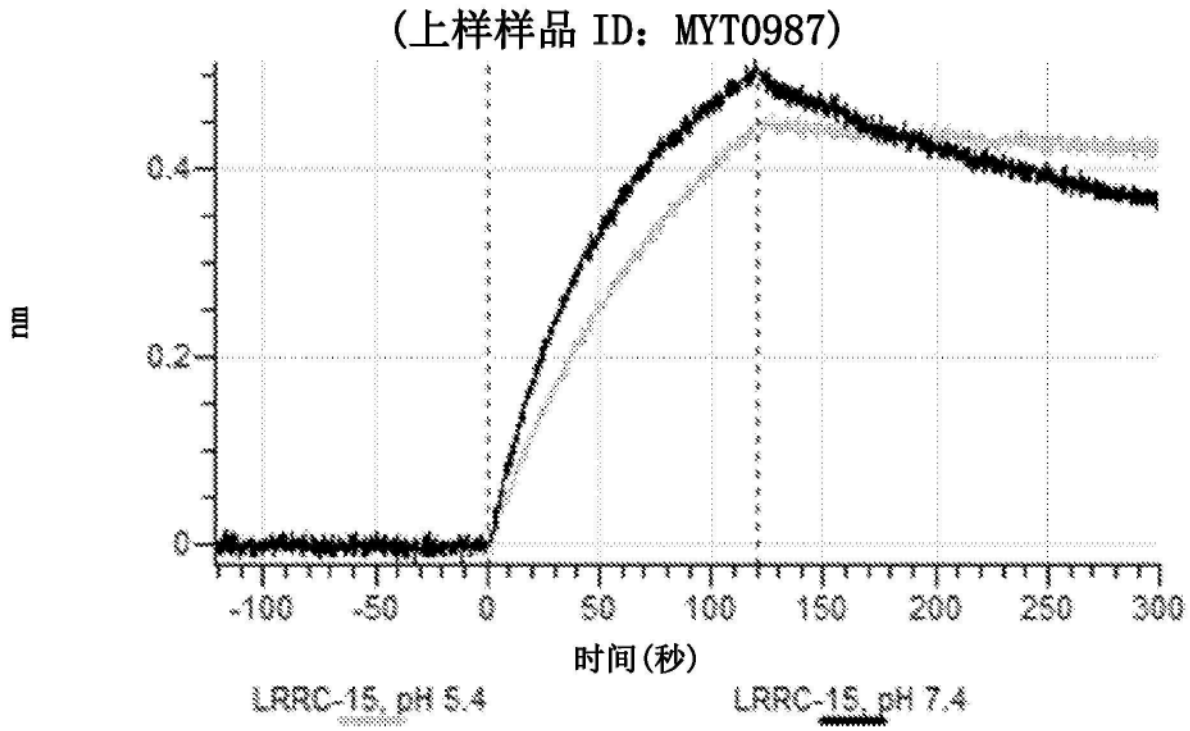

(上样样品 ID：MYT0987)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2Y

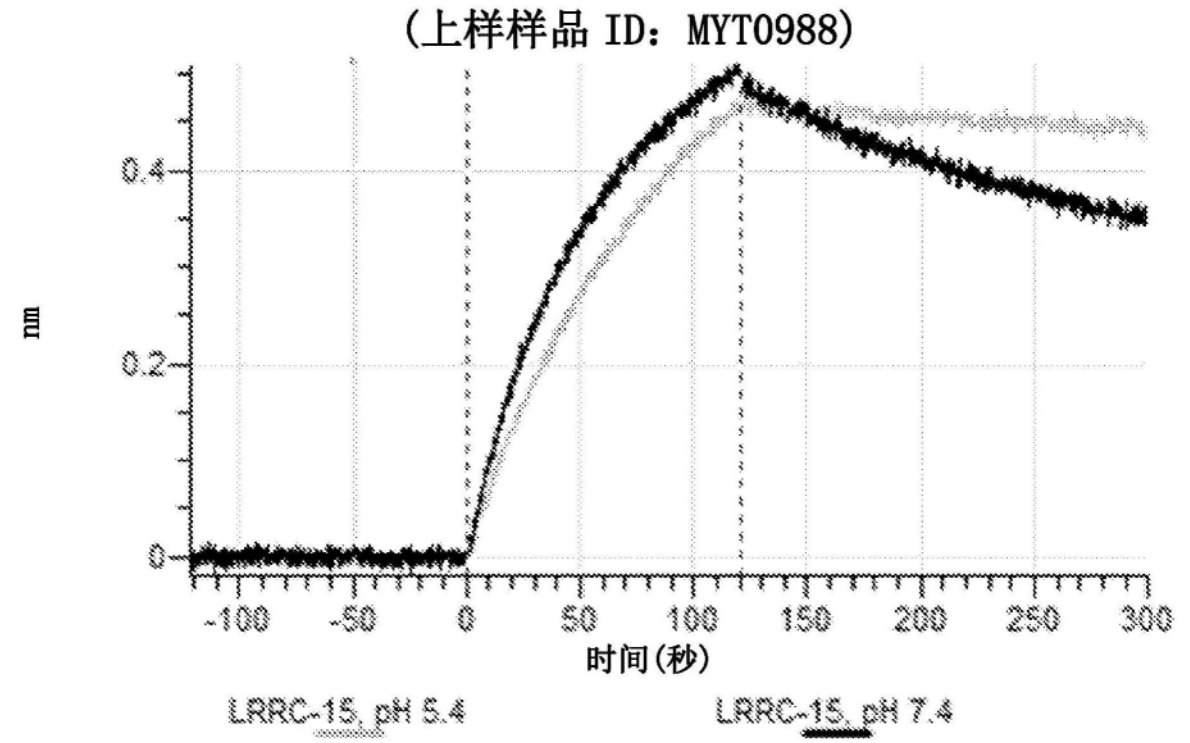

(上样样品 ID：MYT0988)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2Z

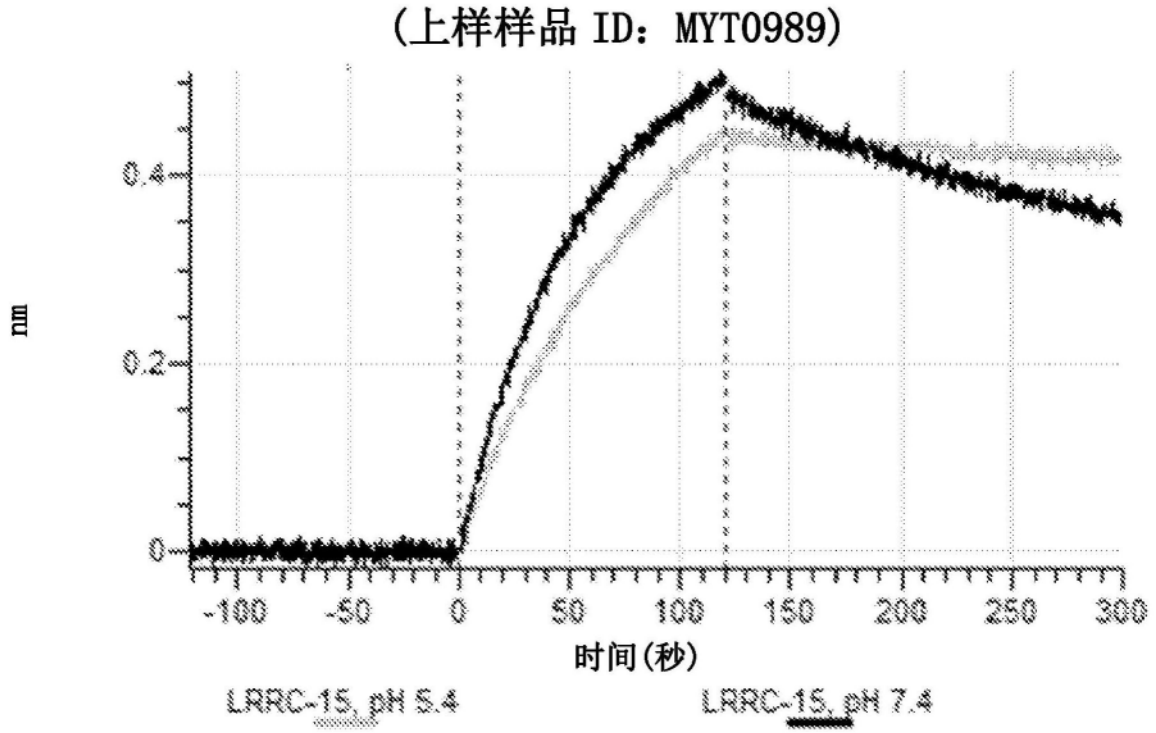

(上样样品 ID：MYT0989)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AA

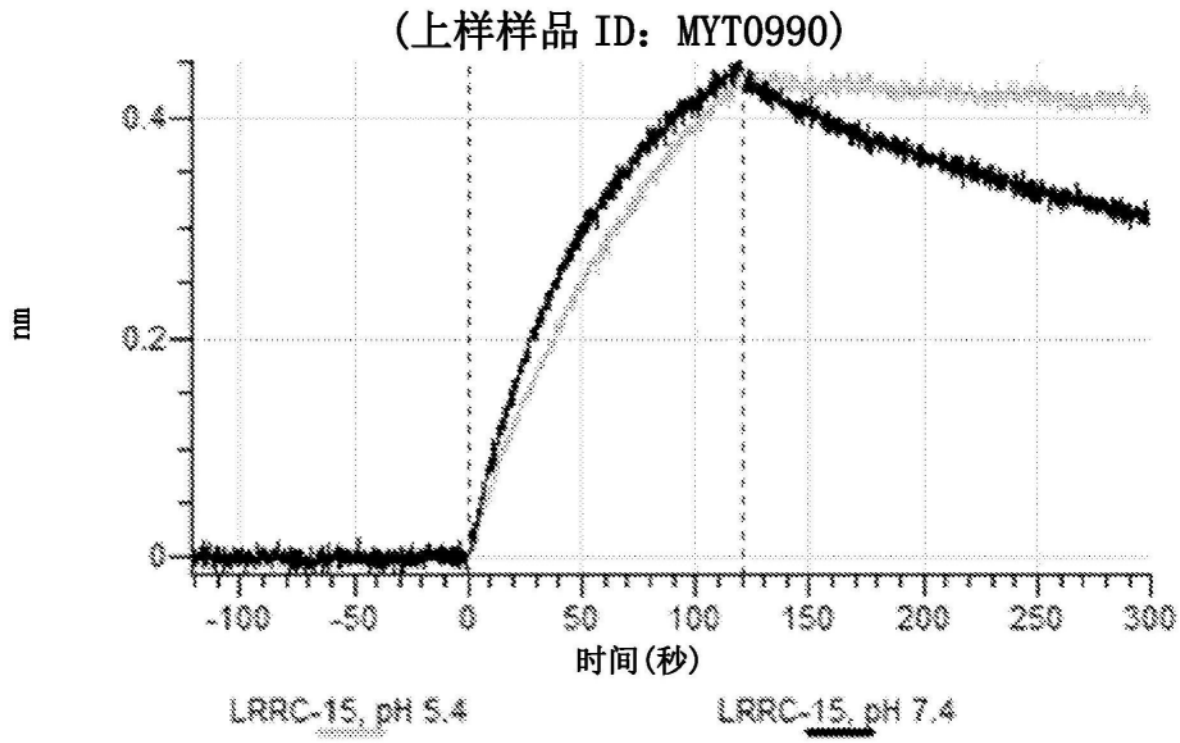

(上样样品 ID：MYT0990)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AB

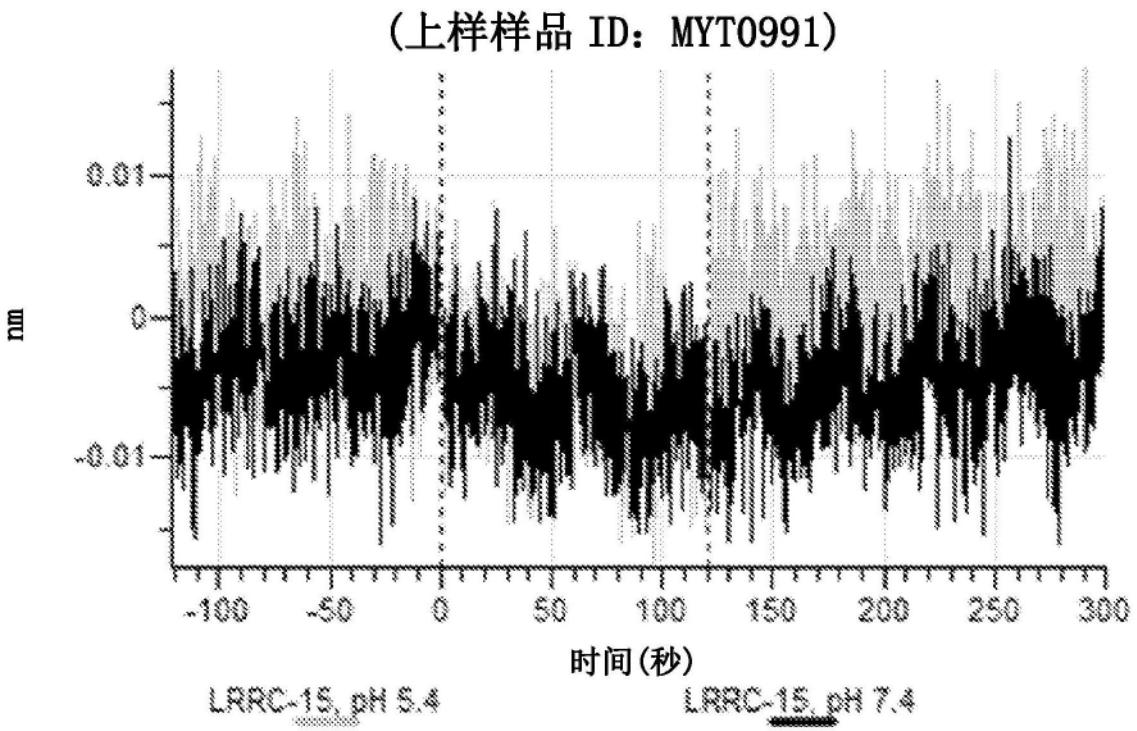

(上样样品 ID：MYT0991)
nm
0.01
0
-0.01
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AC

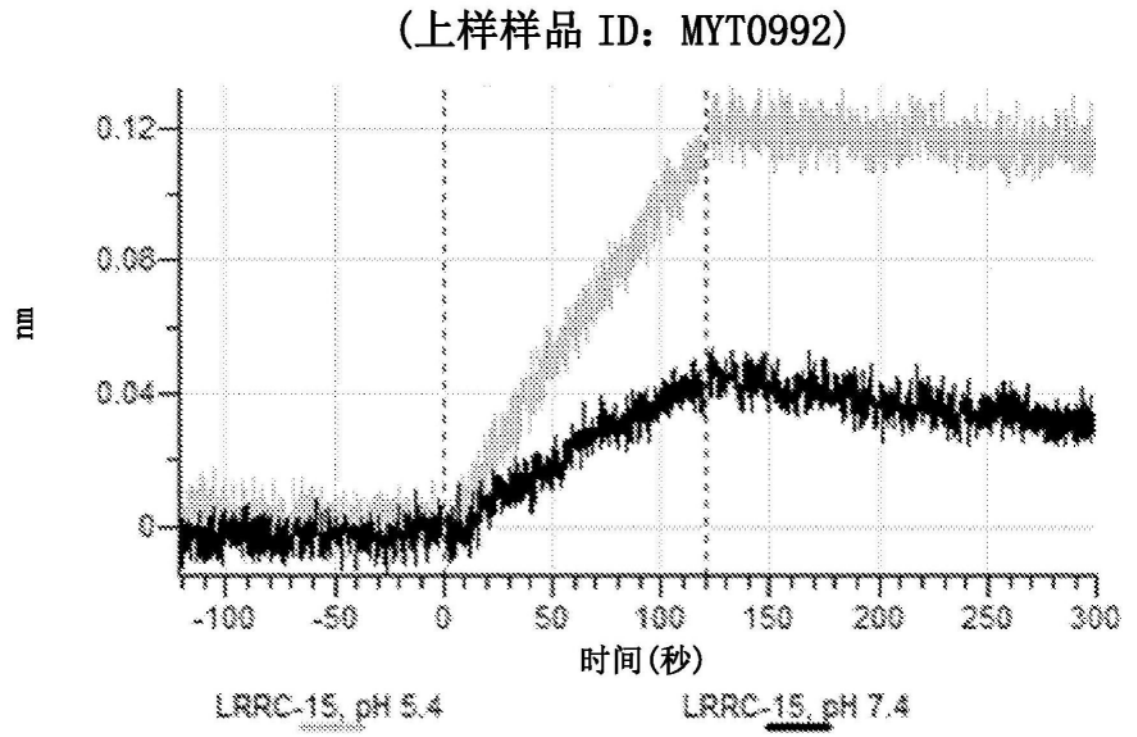

(上样样品 ID：MYT0992)
nm
0.12
0.08
0.04
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AD

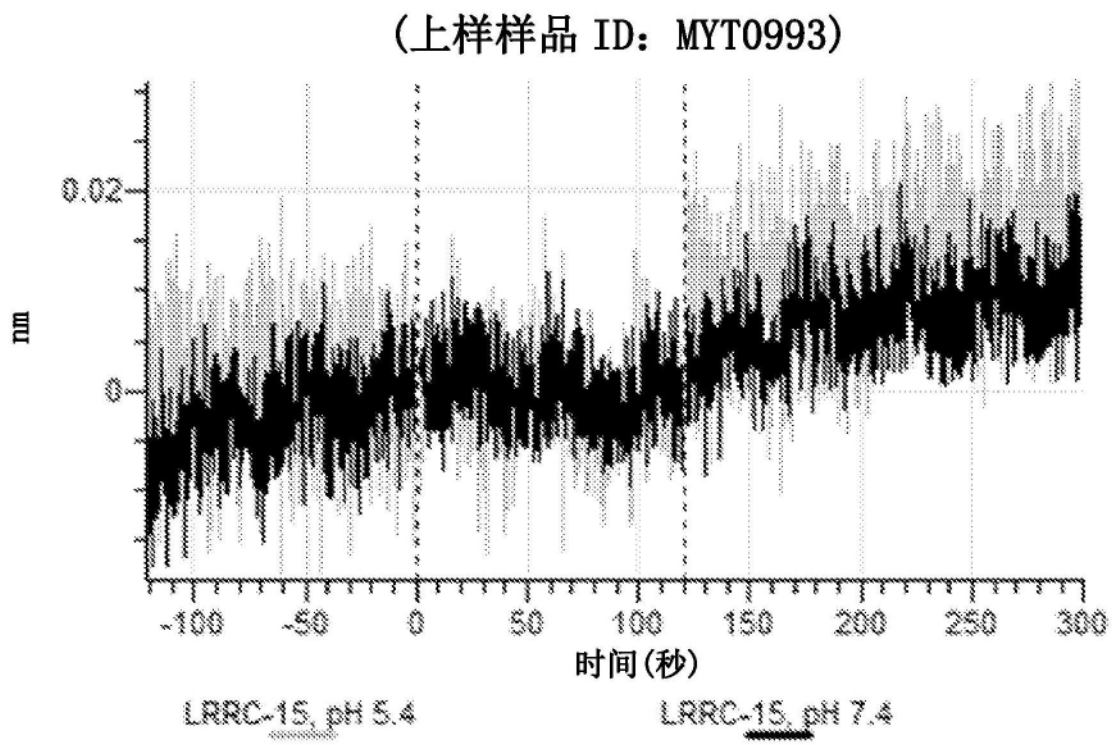

(上样样品 ID：MYT0993)
0.02
0
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AE

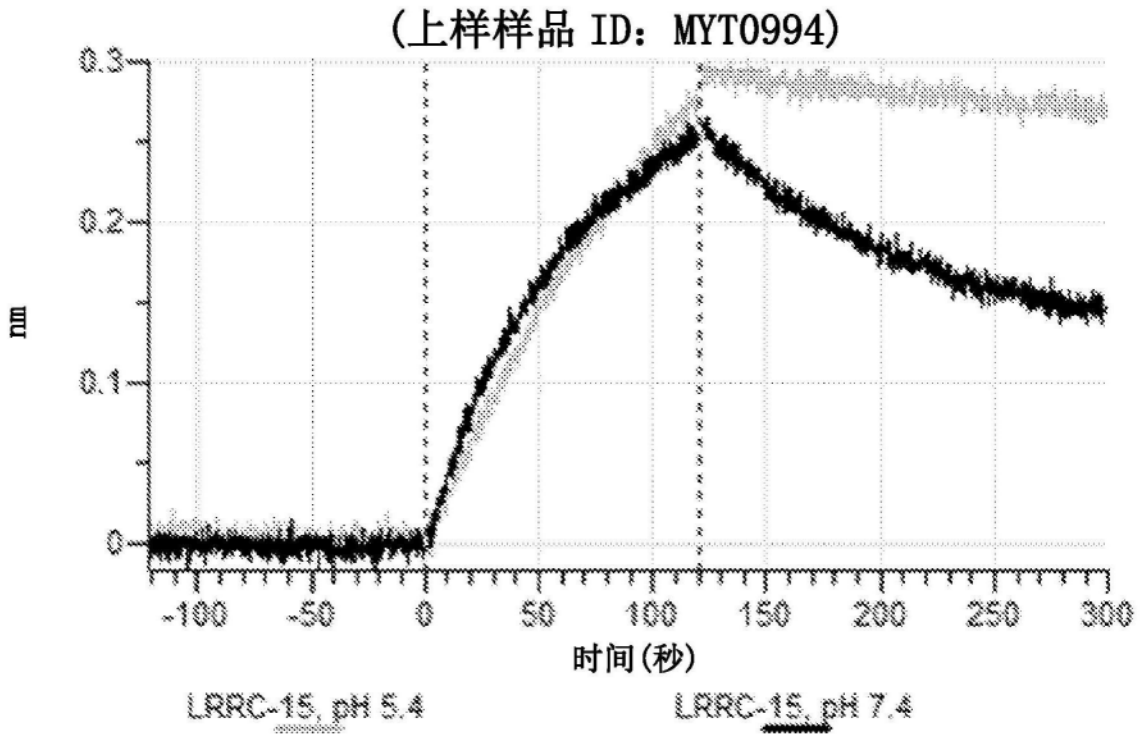

(上样样品 ID：MYT0994)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AF

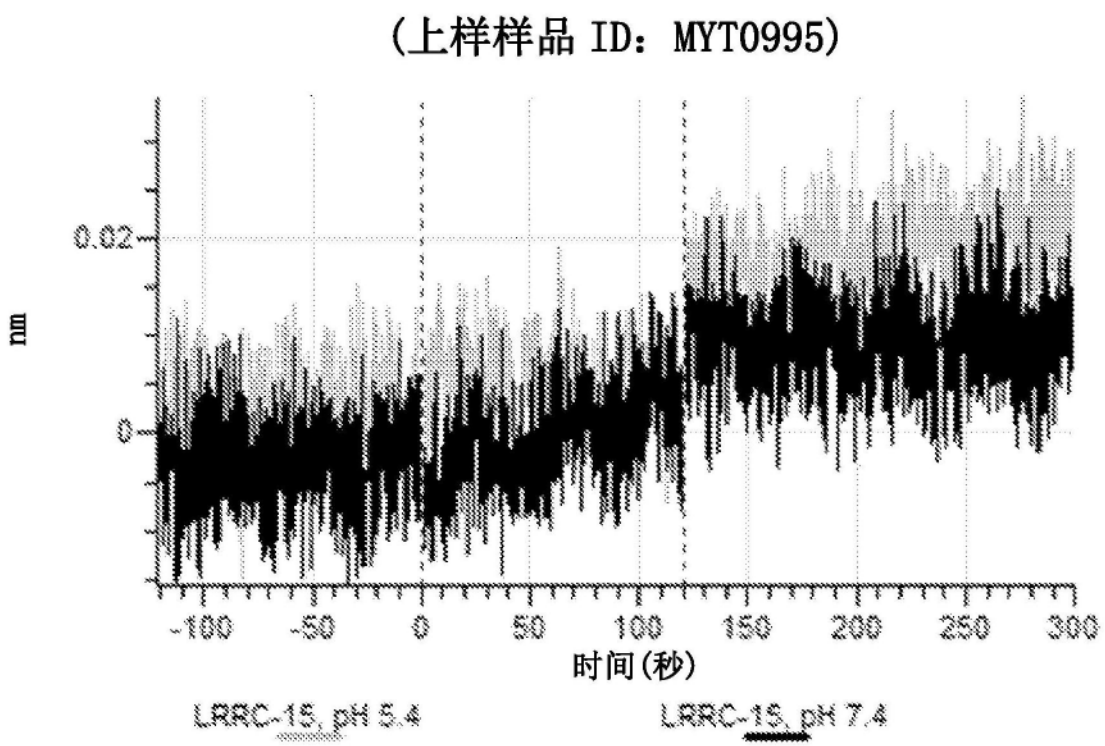

(上样样品 ID：MYT0995)
nm
0.02
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AG

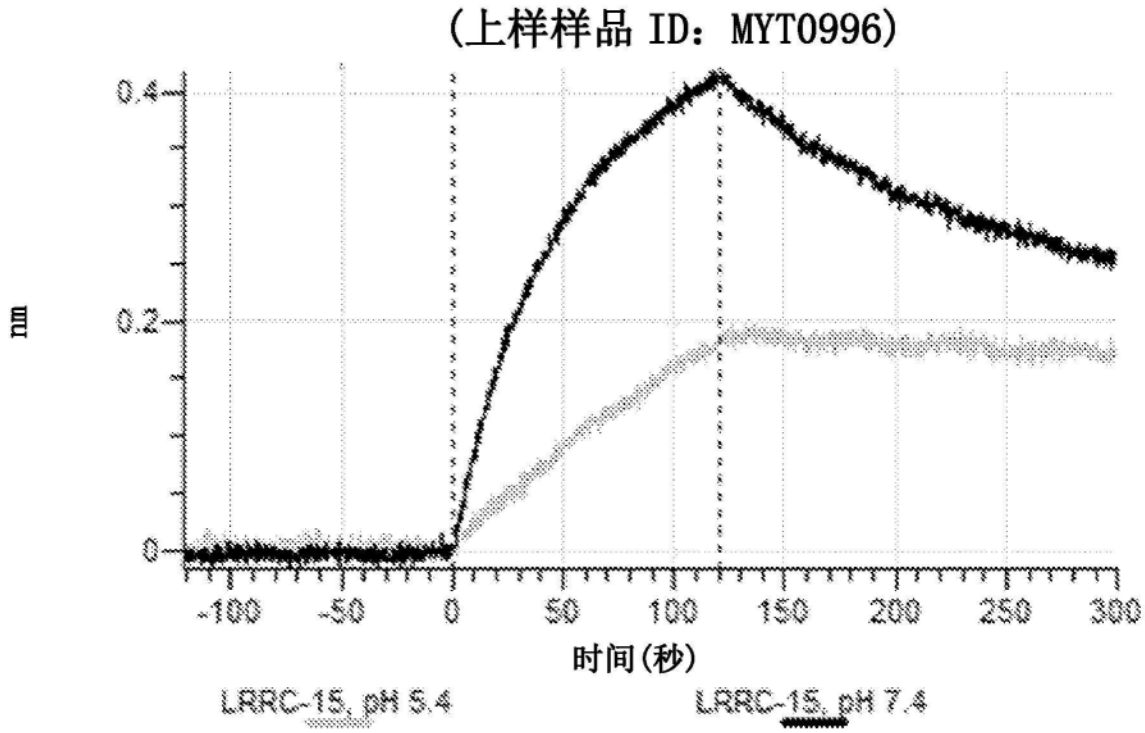

(上样样品 ID：MYT0996)
nm
0.4
0.2
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AH

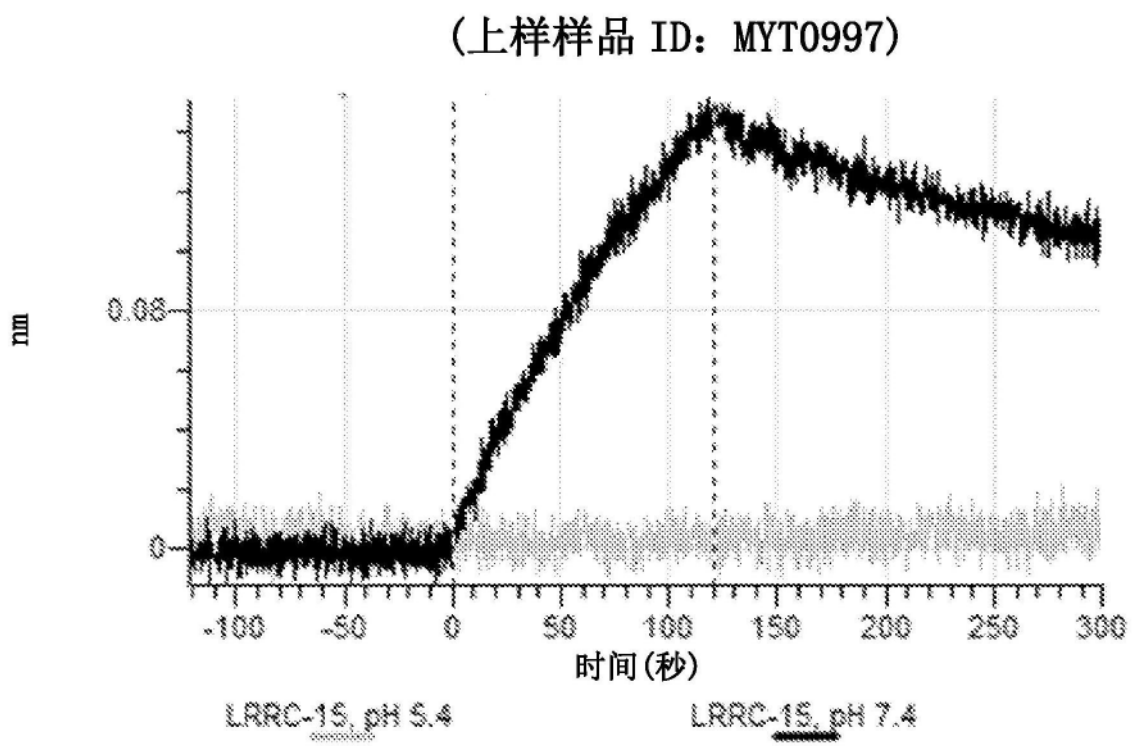

(上样样品 ID：MYT0997)
nm
0.08
0
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AI

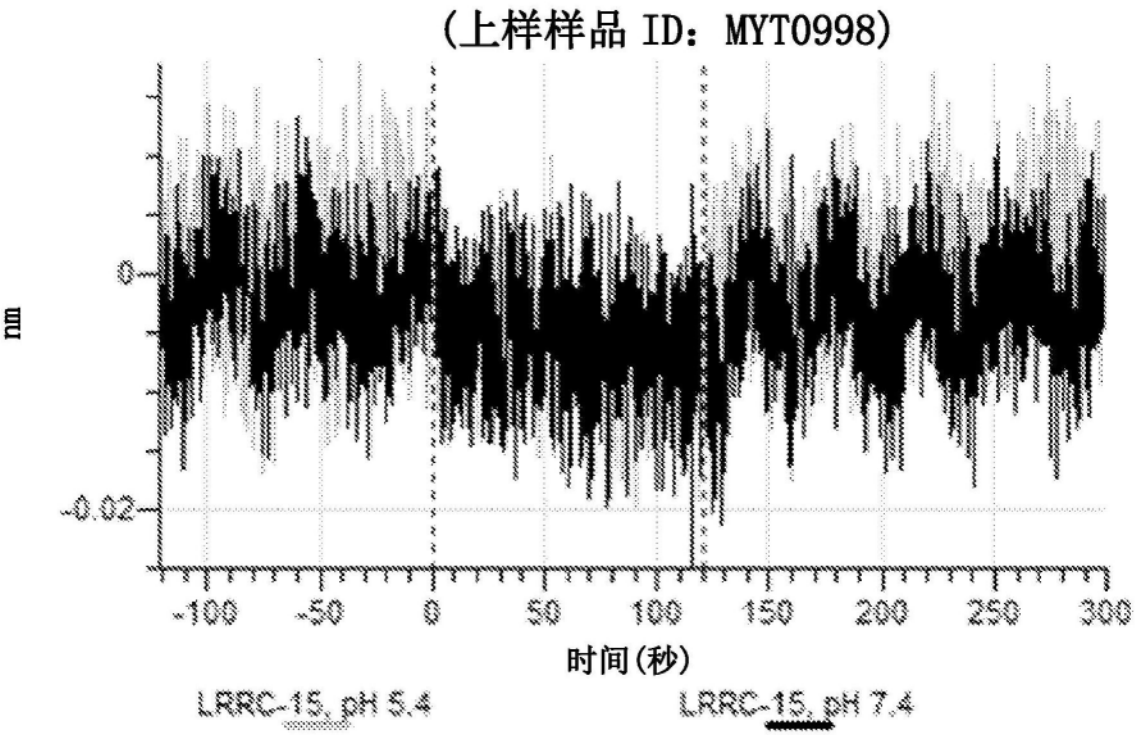

(上样样品 ID：MYT0998)
nm
0
-0.02
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AJ

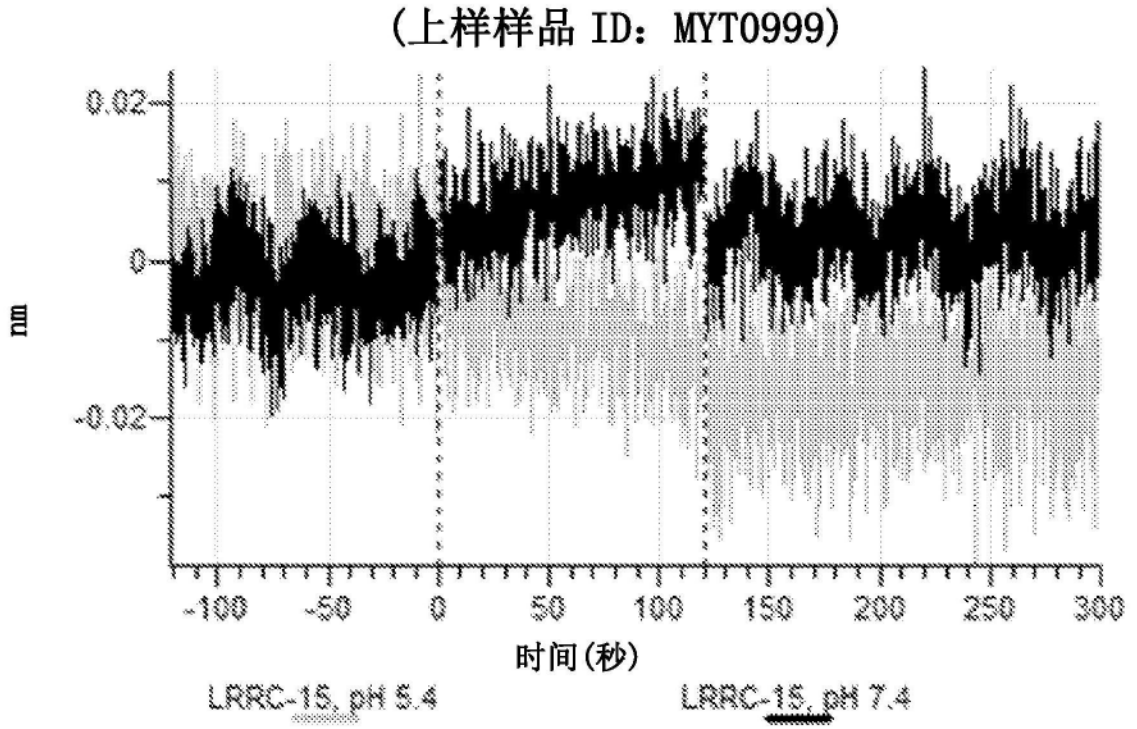

(上样样品 ID：MYT0999)
0.02
0
-0.02
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AK

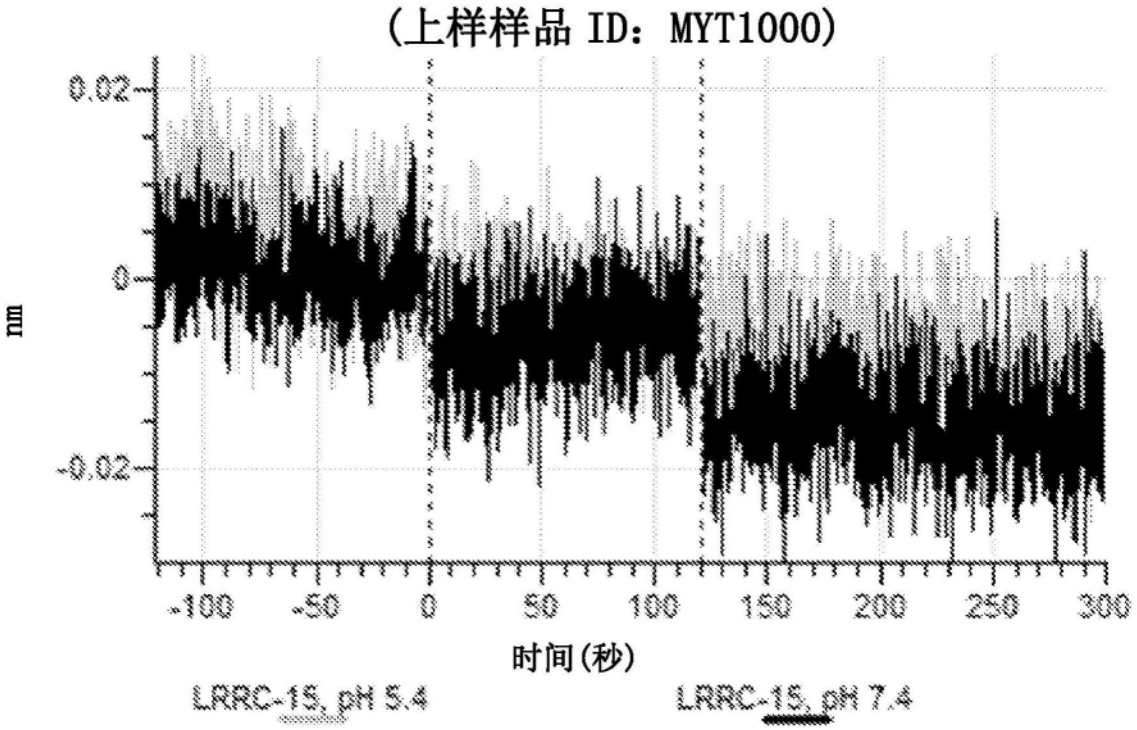

(上样样品 ID：MYT1000)
0.02
0
-0.02
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AL

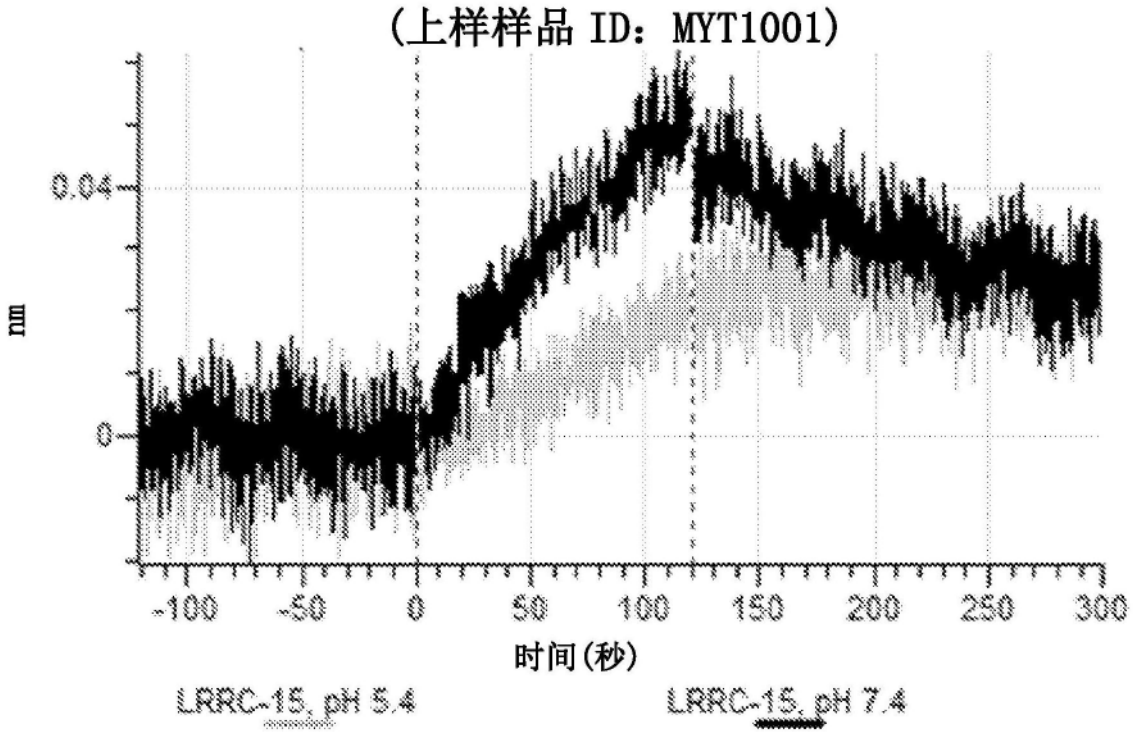

(上样样品 ID：MYT1001)
0.04
0
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AM

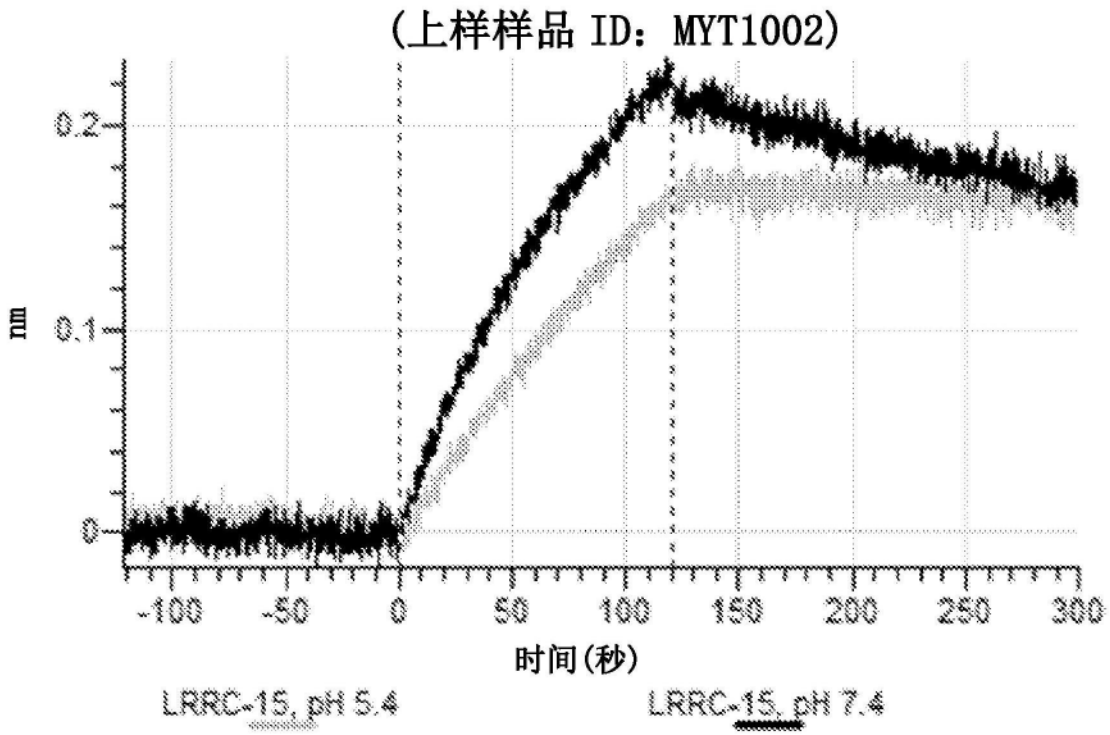

(上样样品 ID：MYT1002)
0.2
0.1
0
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2AN

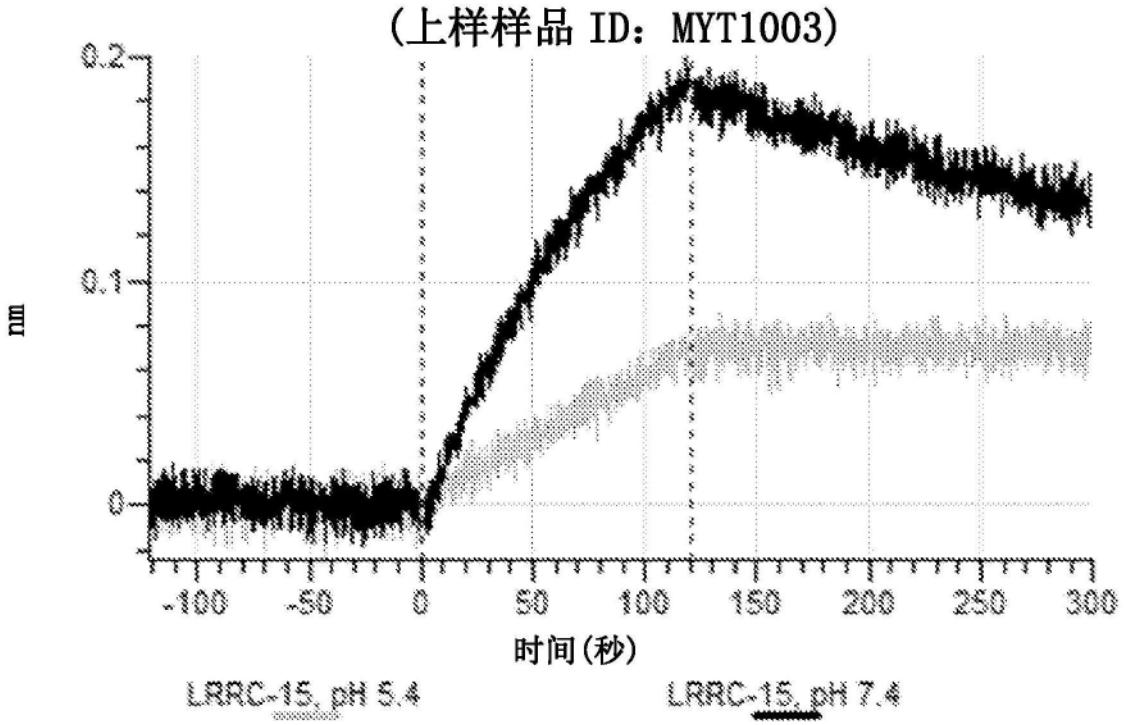

(上样样品 ID：MYT1003)
0.2
0.1
0
nm
-100
-50
0
50
100
150
200
250
300
时间(秒)
LRRC-15, pH 5.4
LRRC-15, pH 7.4

图2A0

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT0963（沙马妥单抗）	1	2	3	4	5	6	7	8
MYT0964	13	2						
MYT0965	14	2						
MYT0966	15	2						
MYT0967	16	2						
MYT0968	17	2						
MYT0969	18	2						
MYT0970	19	2						
MYT0971	20	2						
MYT0972	21	2						
MYT0973	22	2						
MYT0974	23	2						
MYT0975	24	2						
MYT0976	25	2						
MYT0977	26	2						
MYT0978	27	2						
MYT0979	28	2						
MYT0980	29	2						
MYT0981	30	2						
MYT0982	31	2						
MYT0983	32	2						
MYT0984	33	2						
MYT0985	34	2						
MYT0986	35	2						
MYT0987	36	2						
MYT0988	37	2						
MYT0989	38	2						
MYT0990	39	2						
MYT0991	40	2						
MYT0992	41	2						
MYT0993	42	2						
MYT0994	43	2						
MYT0995	44	2						
MYT0996	45	2						
MYT0997	46	2						
MYT0998	47	2						
MYT0999	48	2						
MYT1000	49	2						
MYT1001	50	2						
MYT1002	51	2						
MYT1003	52	2						

图3

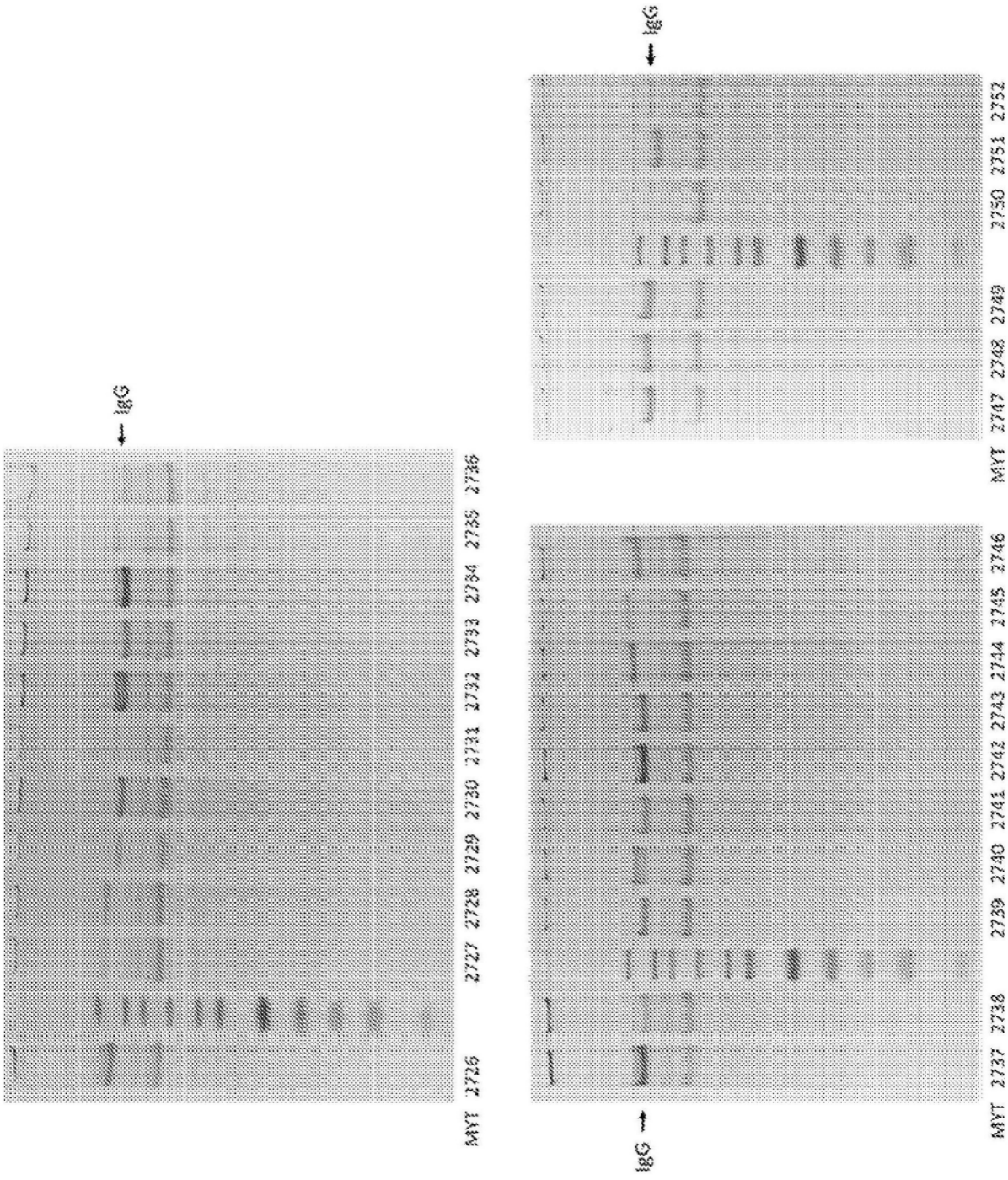

IgG
MYT 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736
IgG
MYT 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746
IgG
MYT 2747 2748 2749 2750 2751 2752

图4

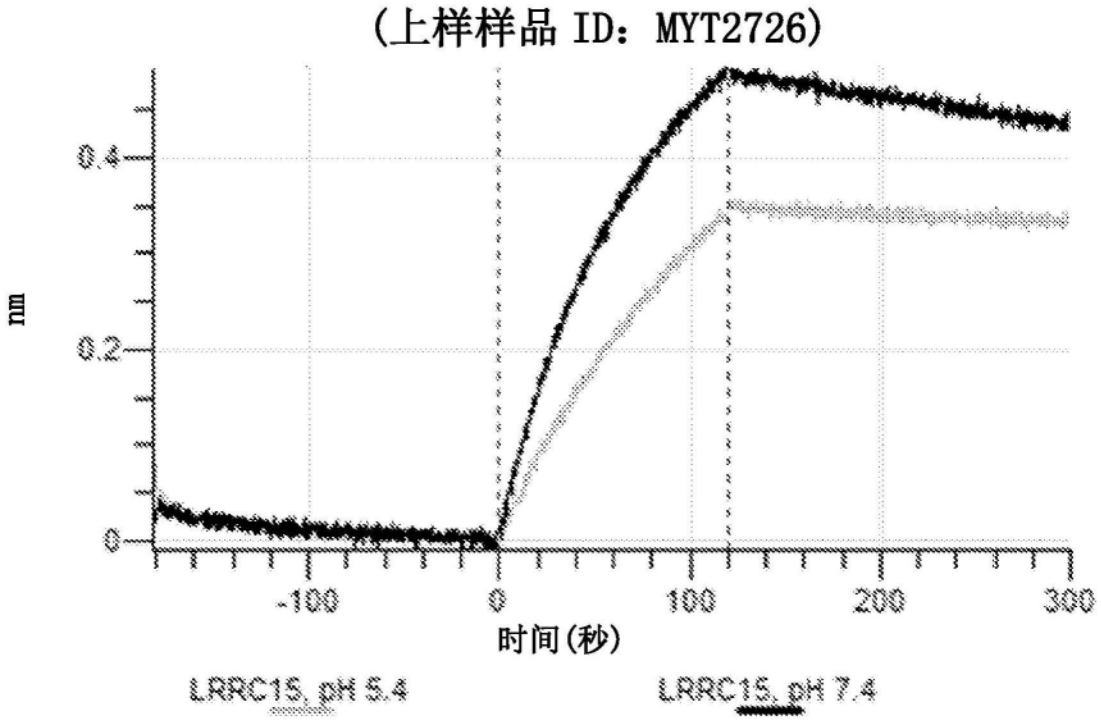

(上样样品 ID：MYT2726)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5A

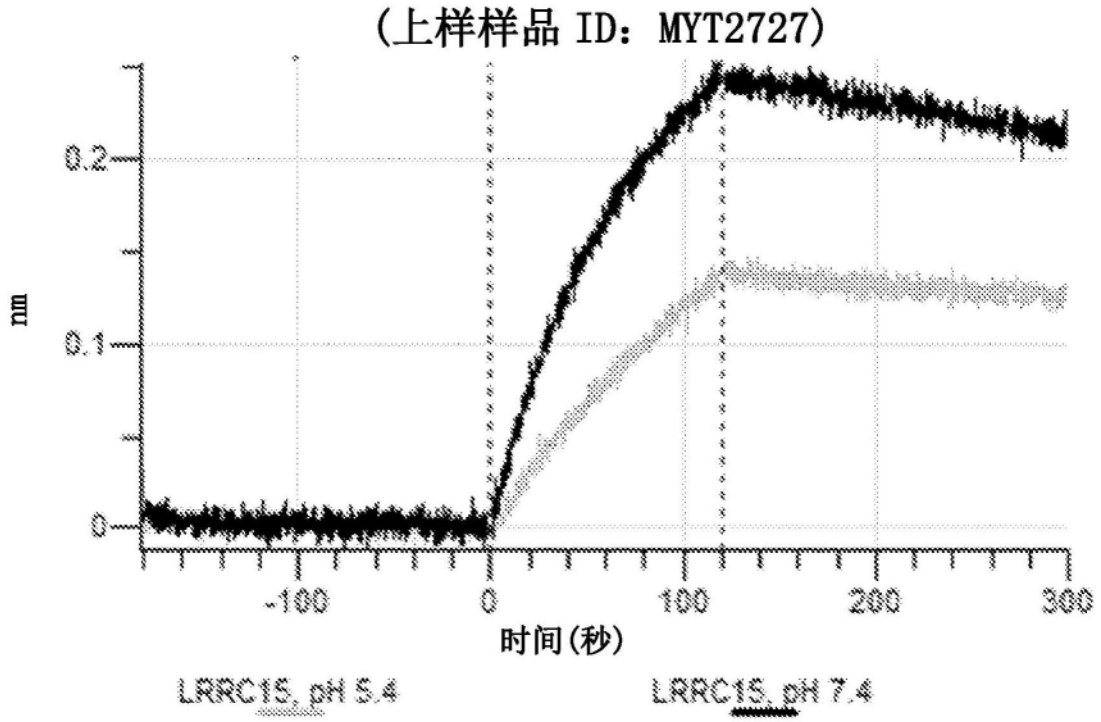

(上样样品 ID：MYT2727)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5B

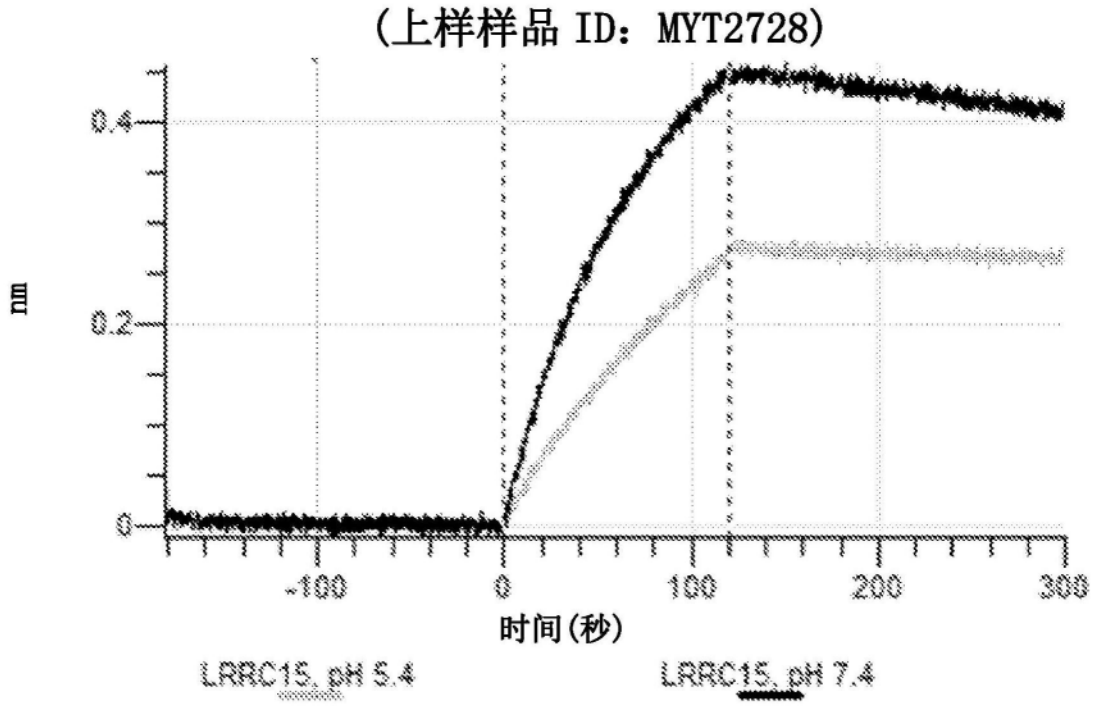

(上样样品 ID：MYT2728)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15_pH 5.4
LRRC15_pH 7.4

图5C

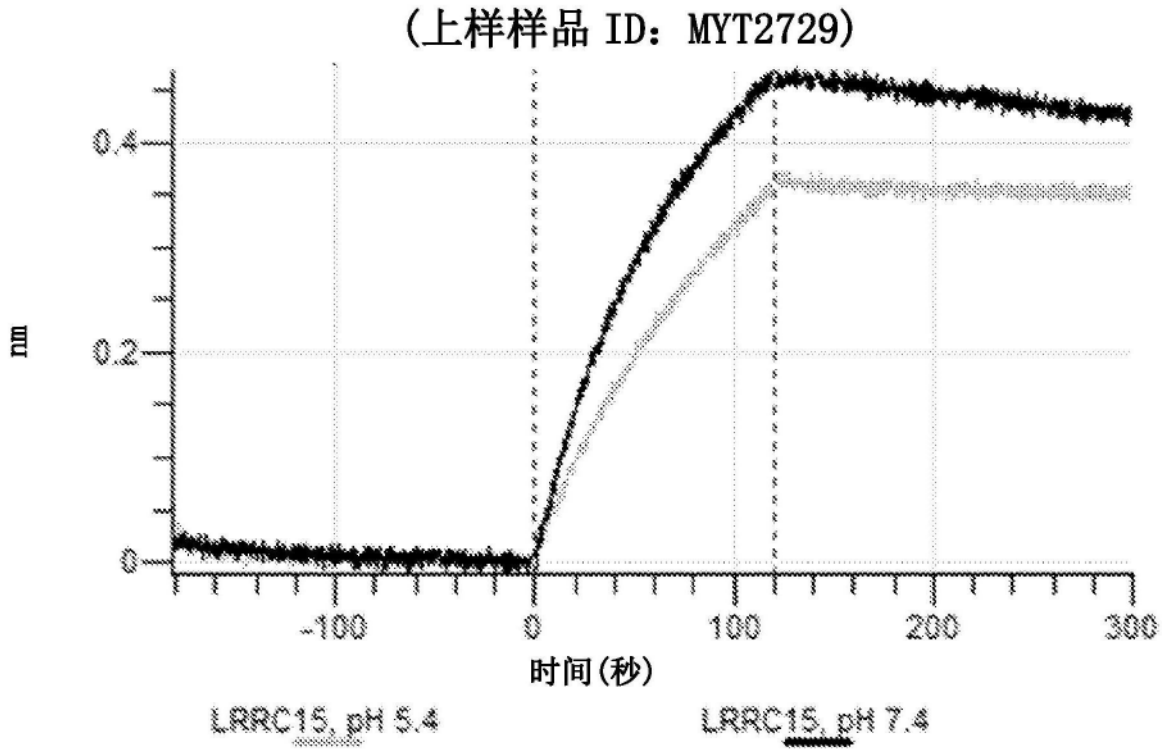

(上样样品 ID：MYT2729)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15_pH 5.4
LRRC15_pH 7.4

图5D

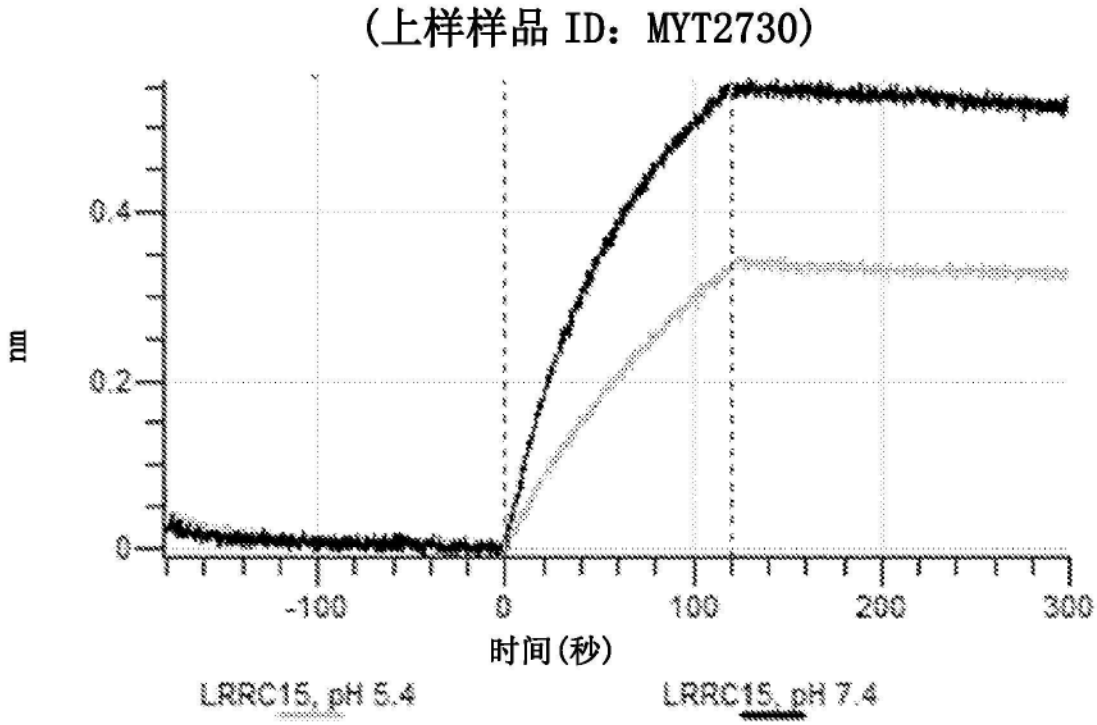

(上样样品 ID：MYT2730)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5E

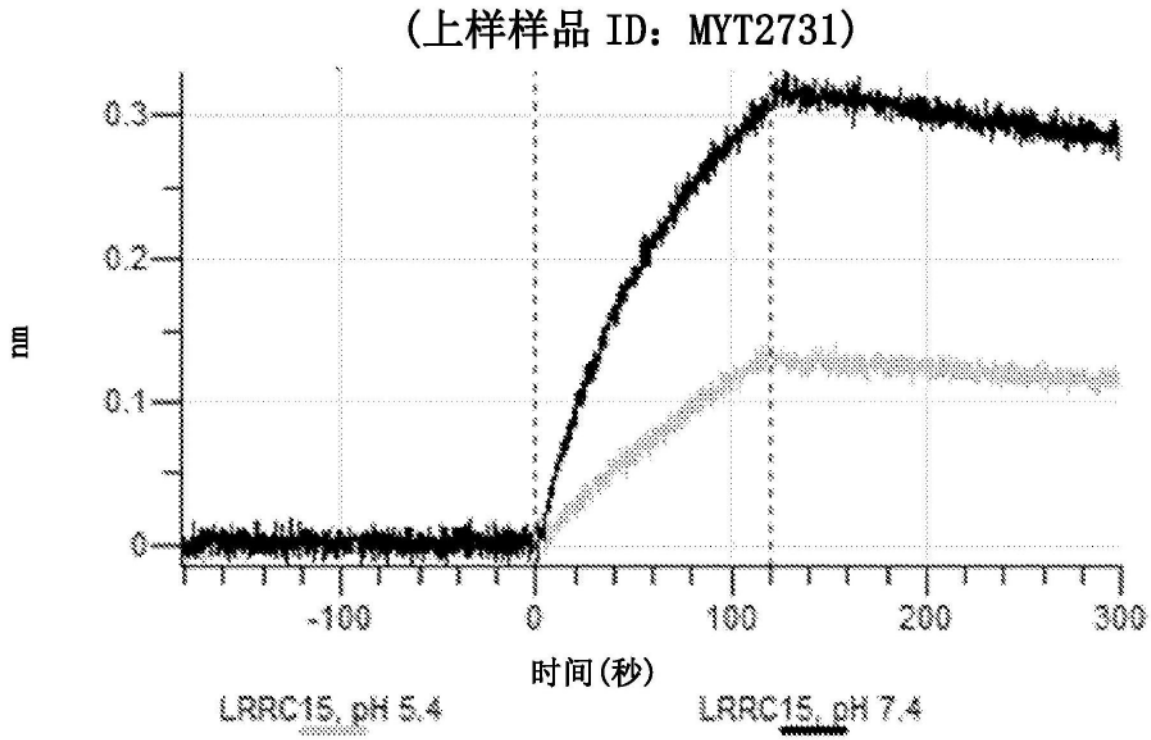

(上样样品 ID：MYT2731)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5F

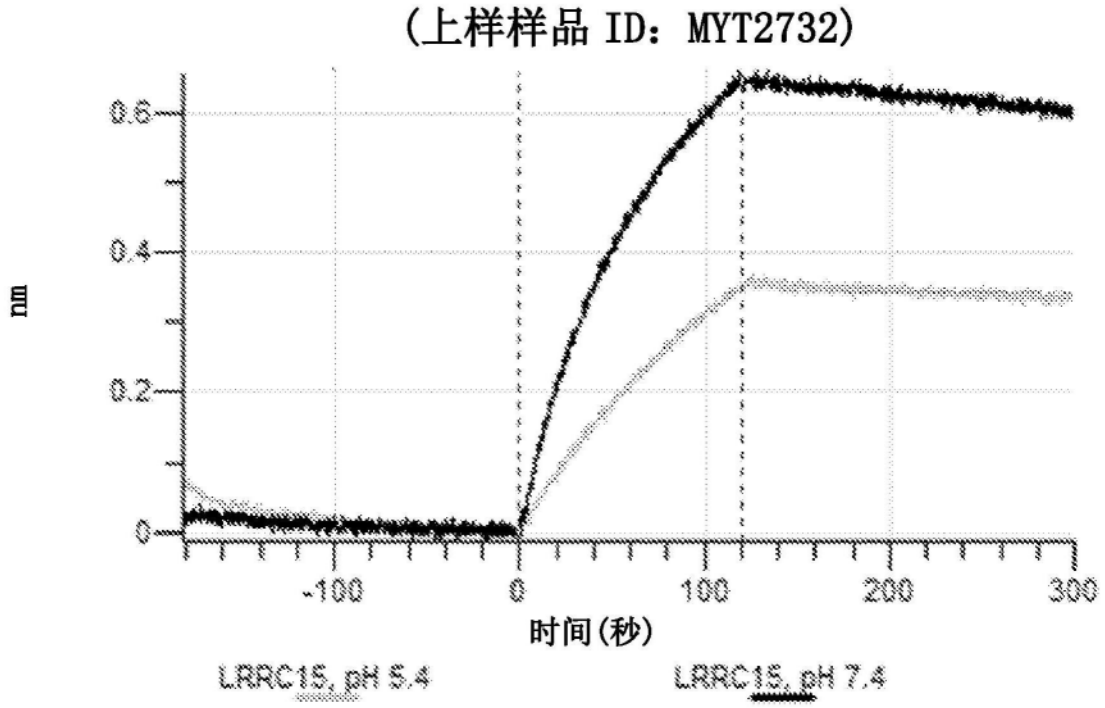

(上样样品 ID：MYT2732)
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5G

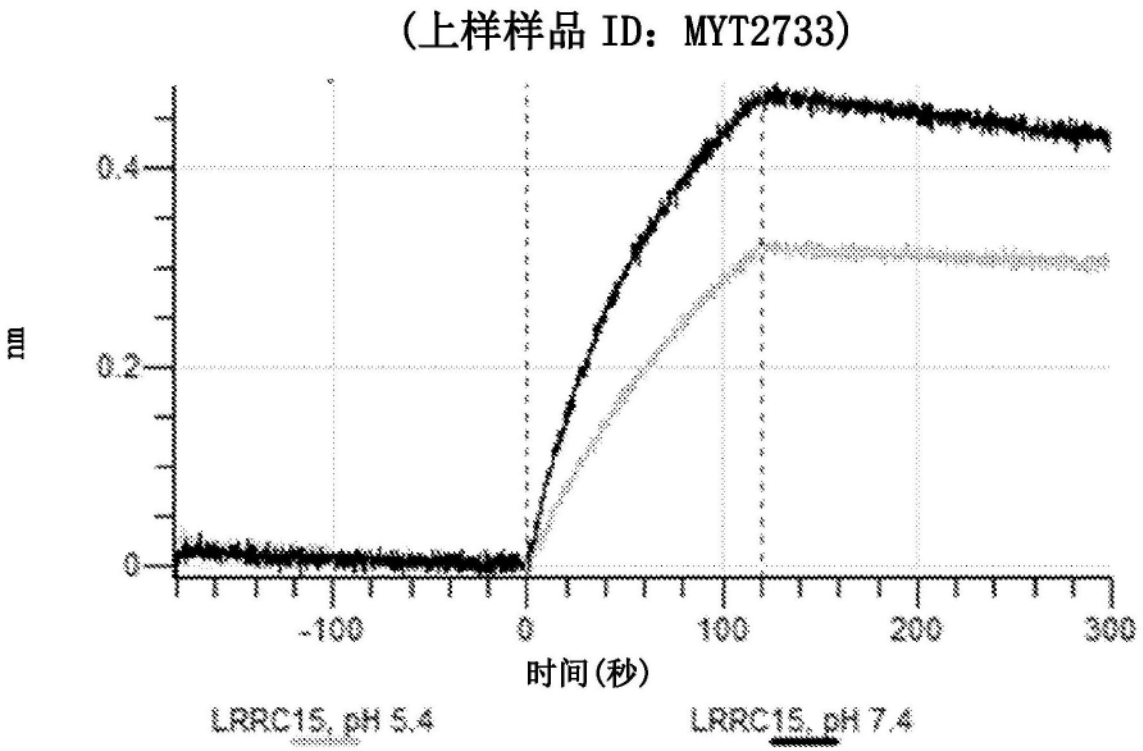

(上样样品 ID：MYT2733)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5H

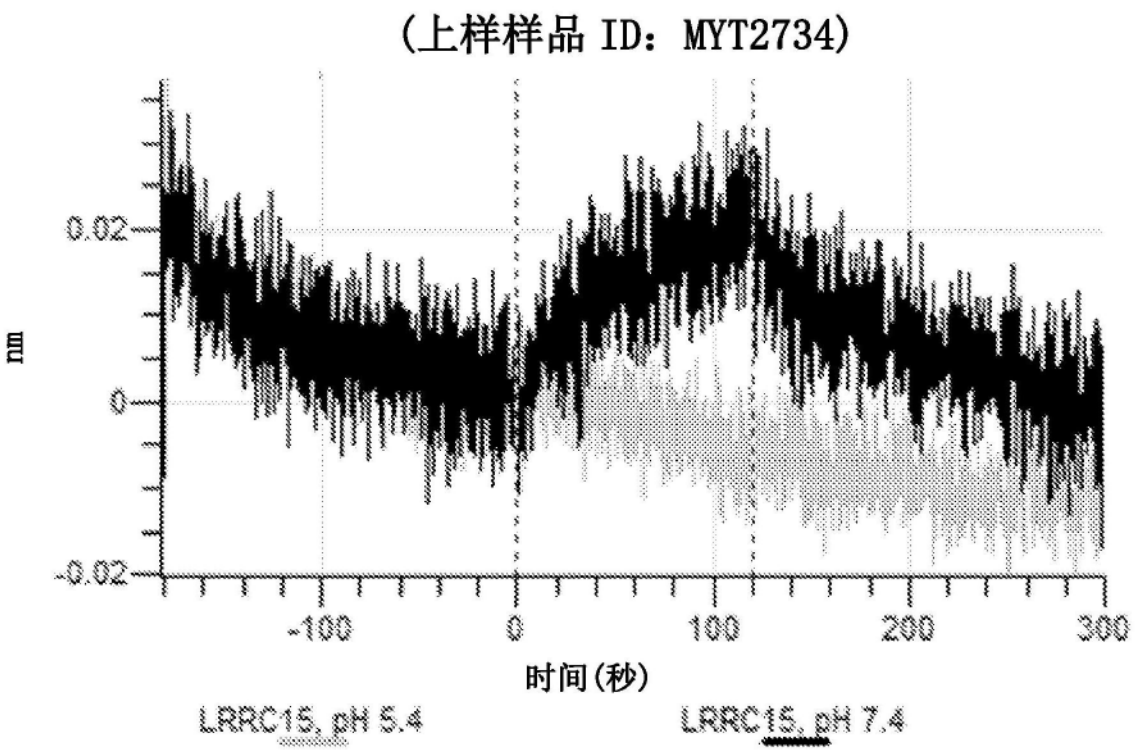

(上样样品 ID：MYT2734)
0.02
0
-0.02
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5I

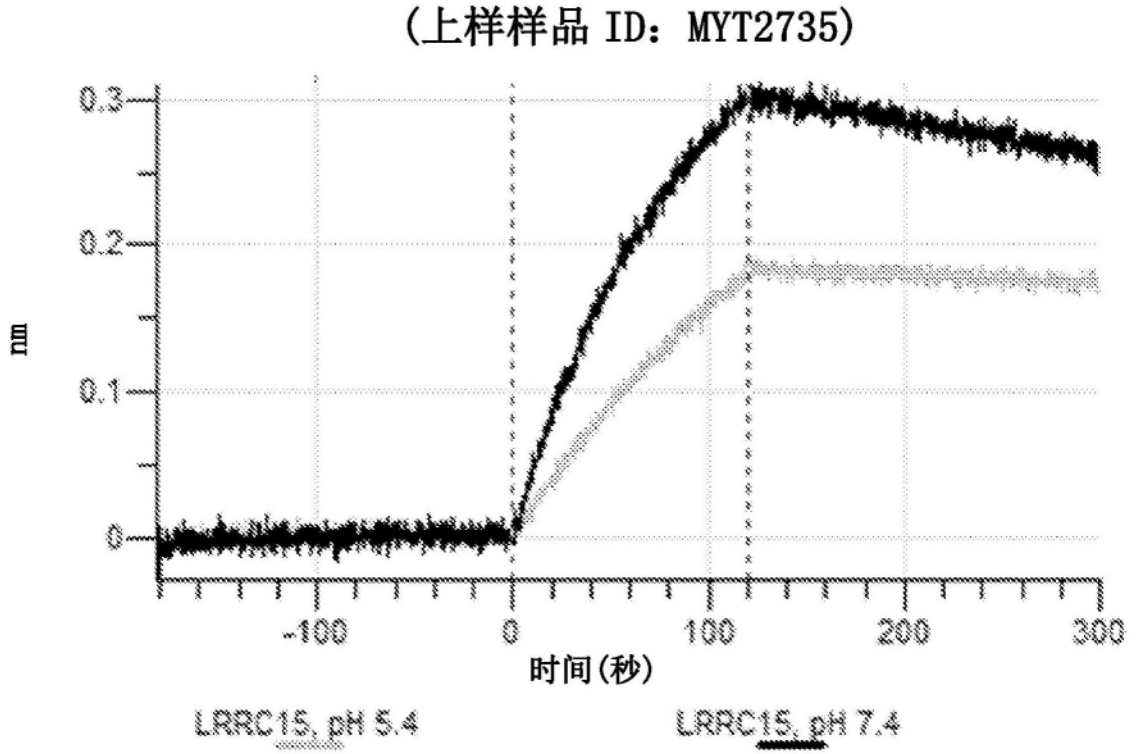

(上样样品 ID：MYT2735)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5J

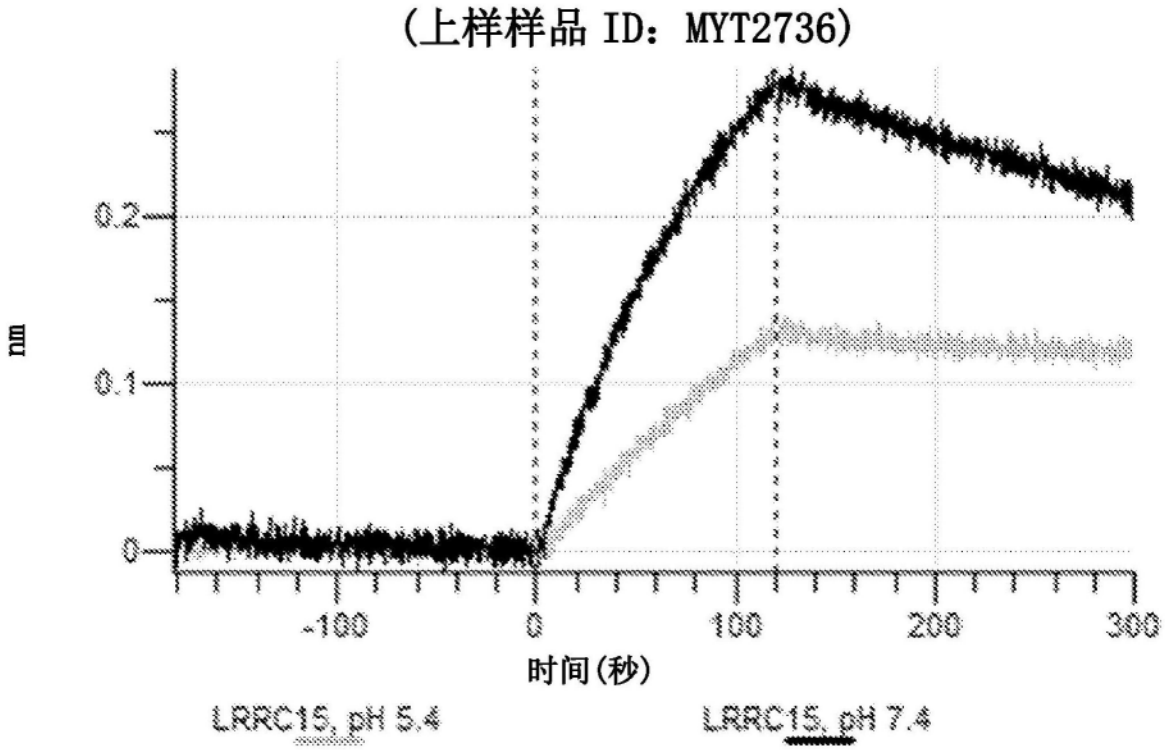

(上样样品 ID：MYT2736)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5K

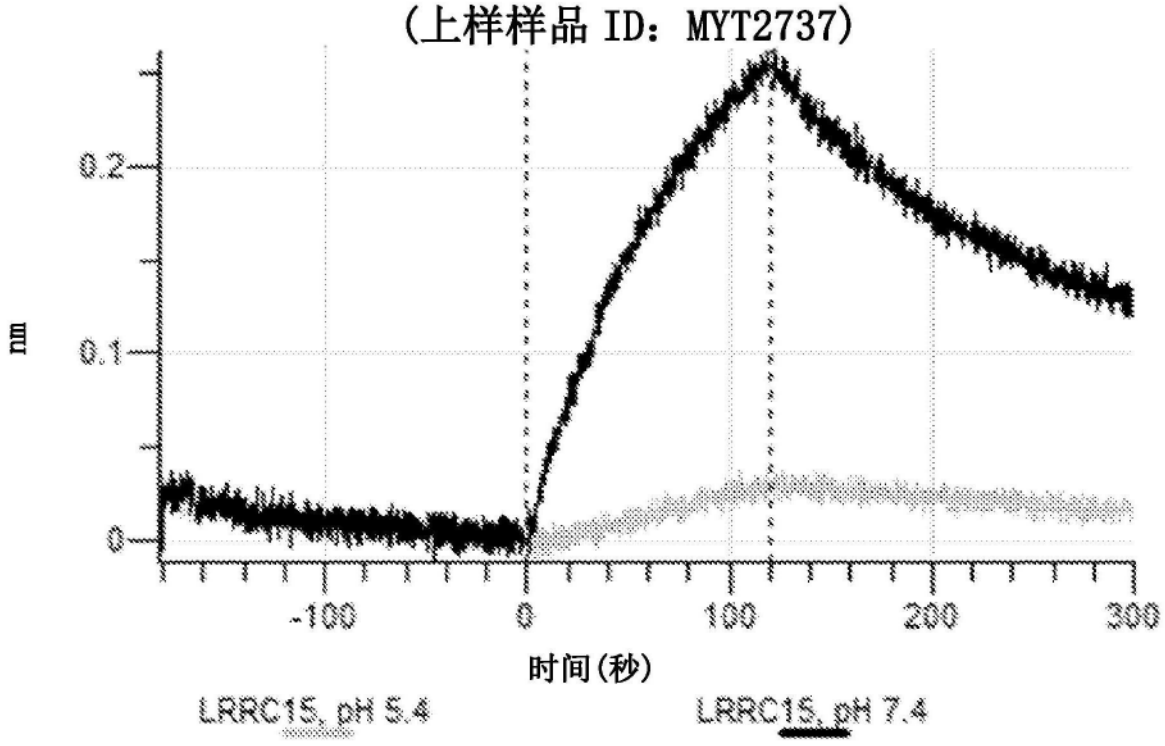

(上样样品 ID：MYT2737)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5L

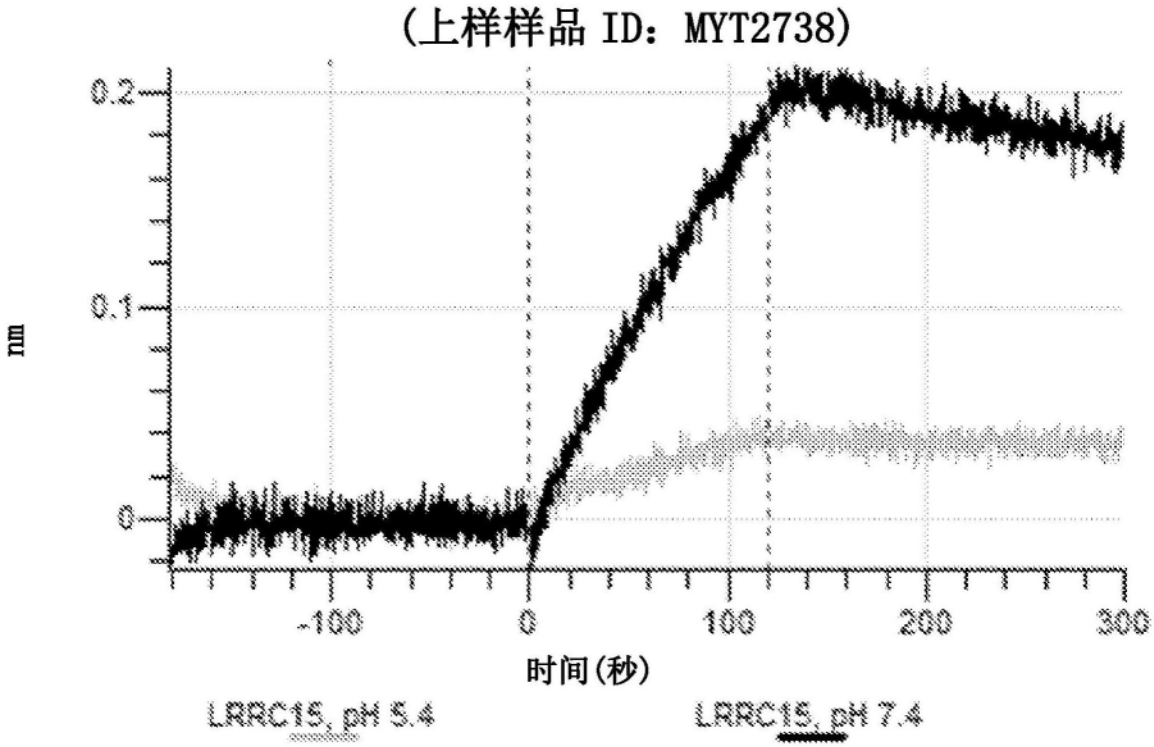

(上样样品 ID：MYT2738)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5M

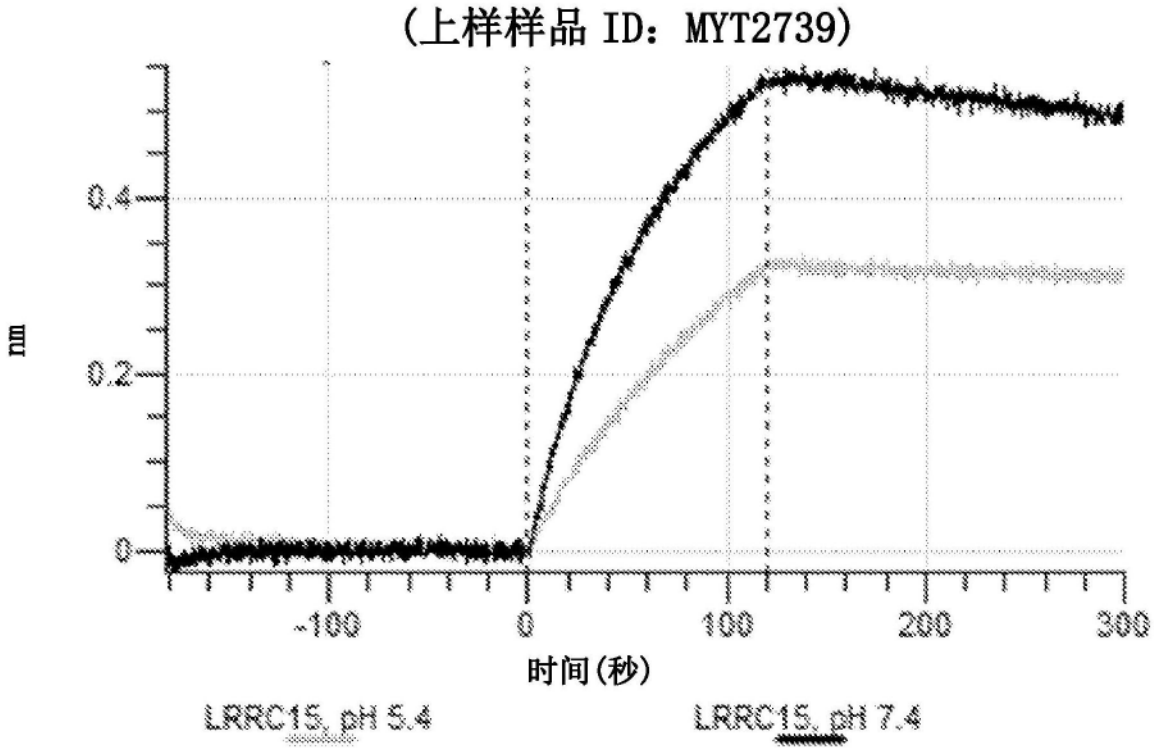

(上样样品 ID：MYT2739)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5N

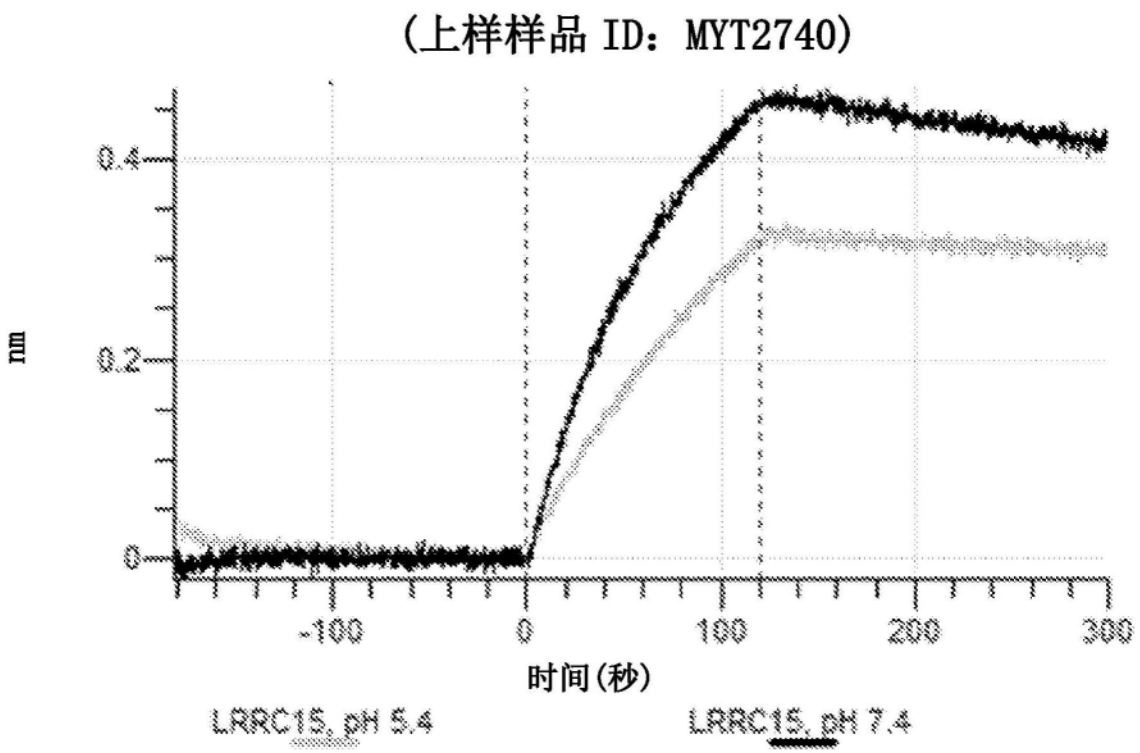

(上样样品 ID：MYT2740)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图50

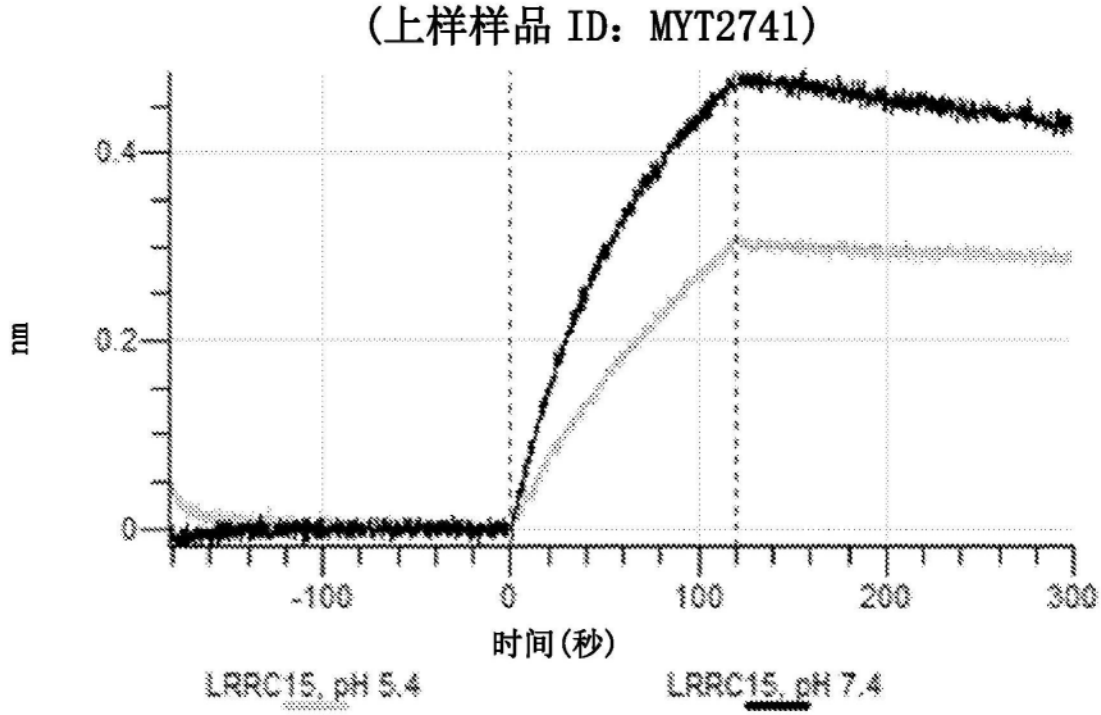

(上样样品 ID：MYT2741)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5P

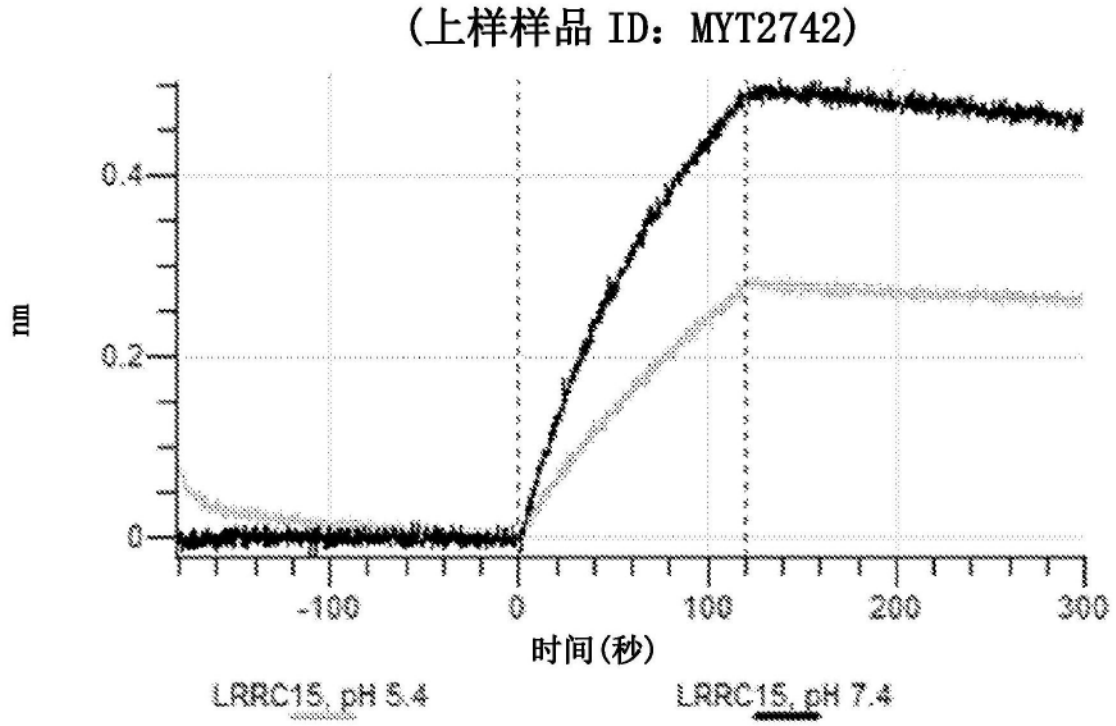

(上样样品 ID：MYT2742)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5Q

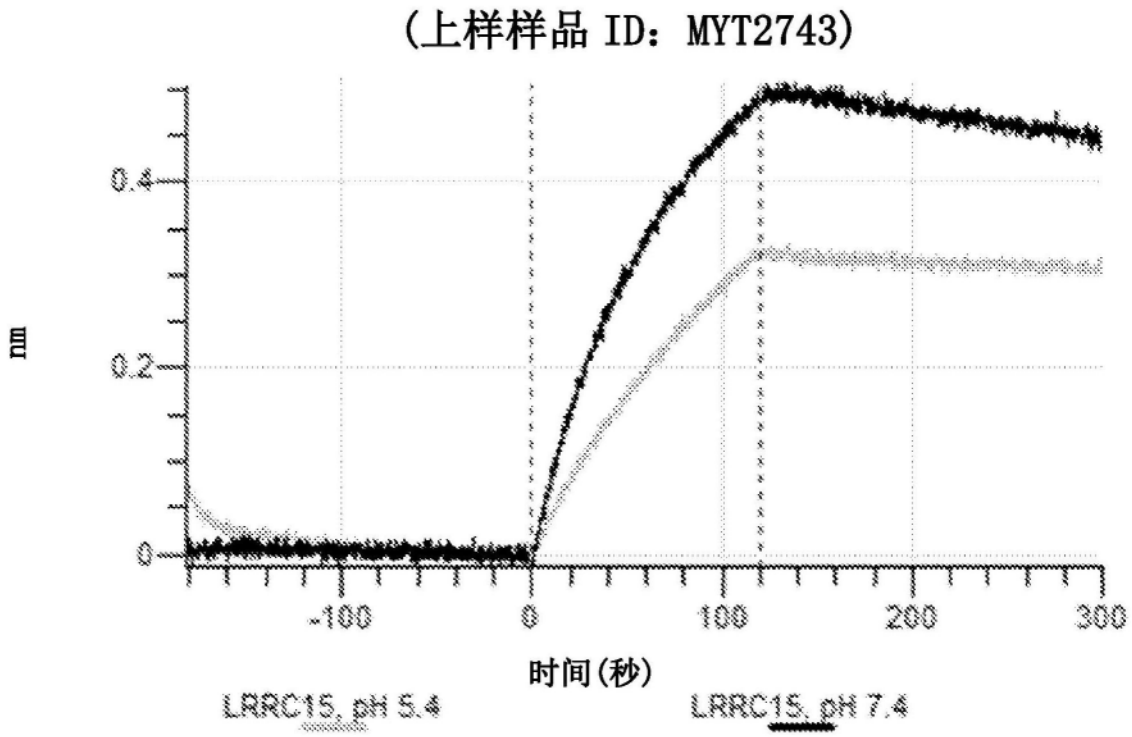

(上样样品 ID：MYT2743)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5R

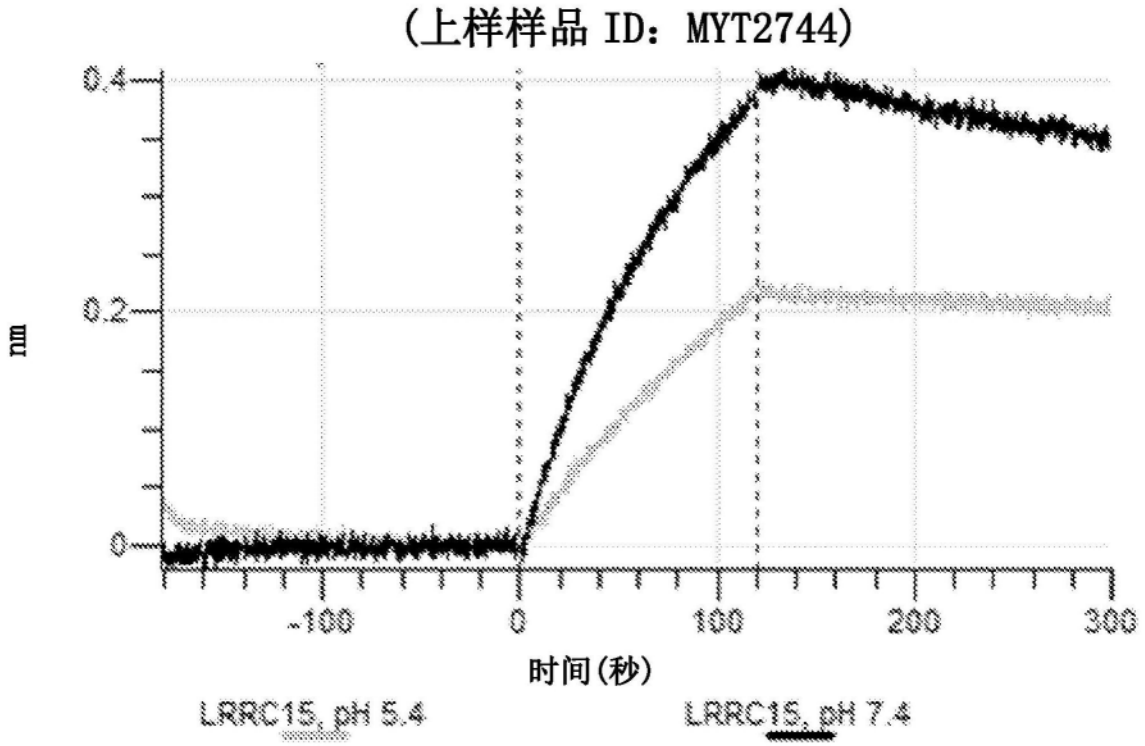

(上样样品 ID：MYT2744)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5S

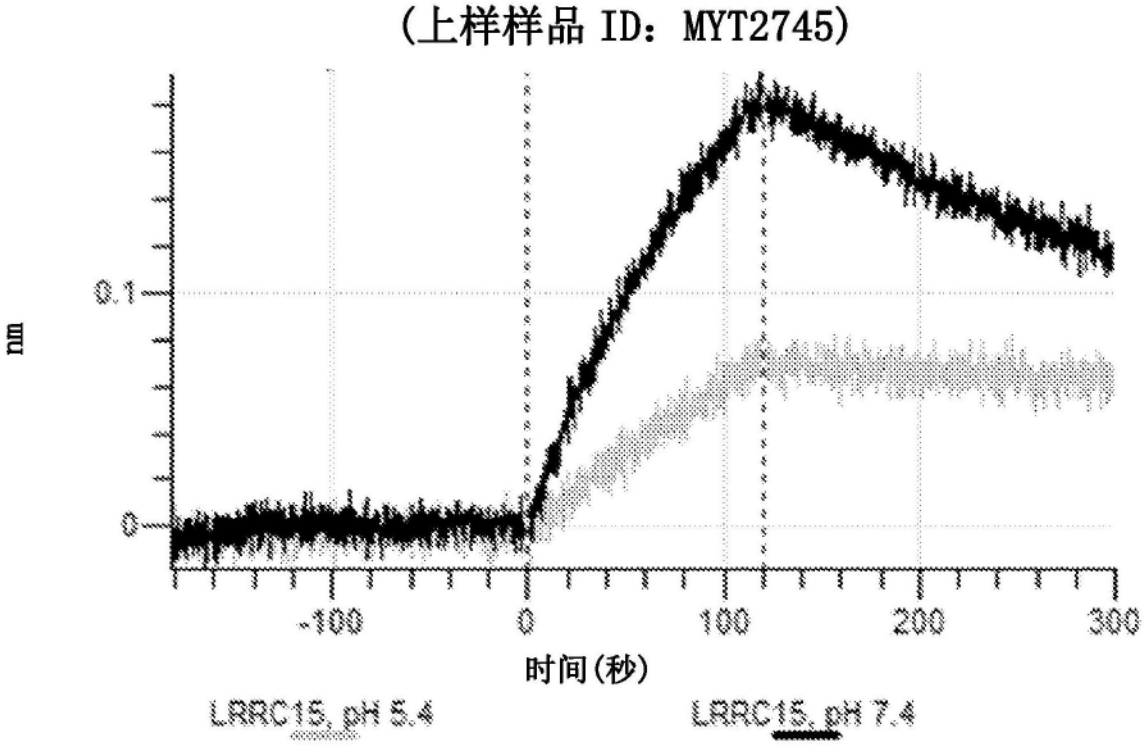

(上样样品 ID：MYT2745)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5T

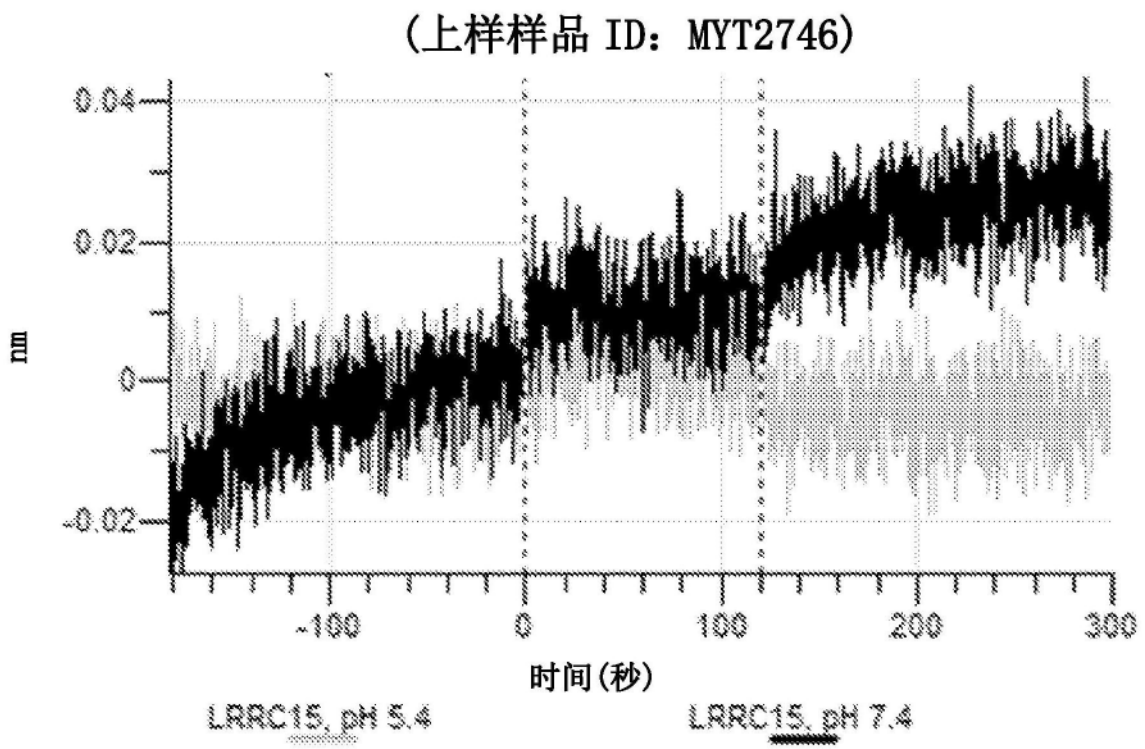

(上样样品 ID：MYT2746)
0.04
0.02
0
-0.02
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5U

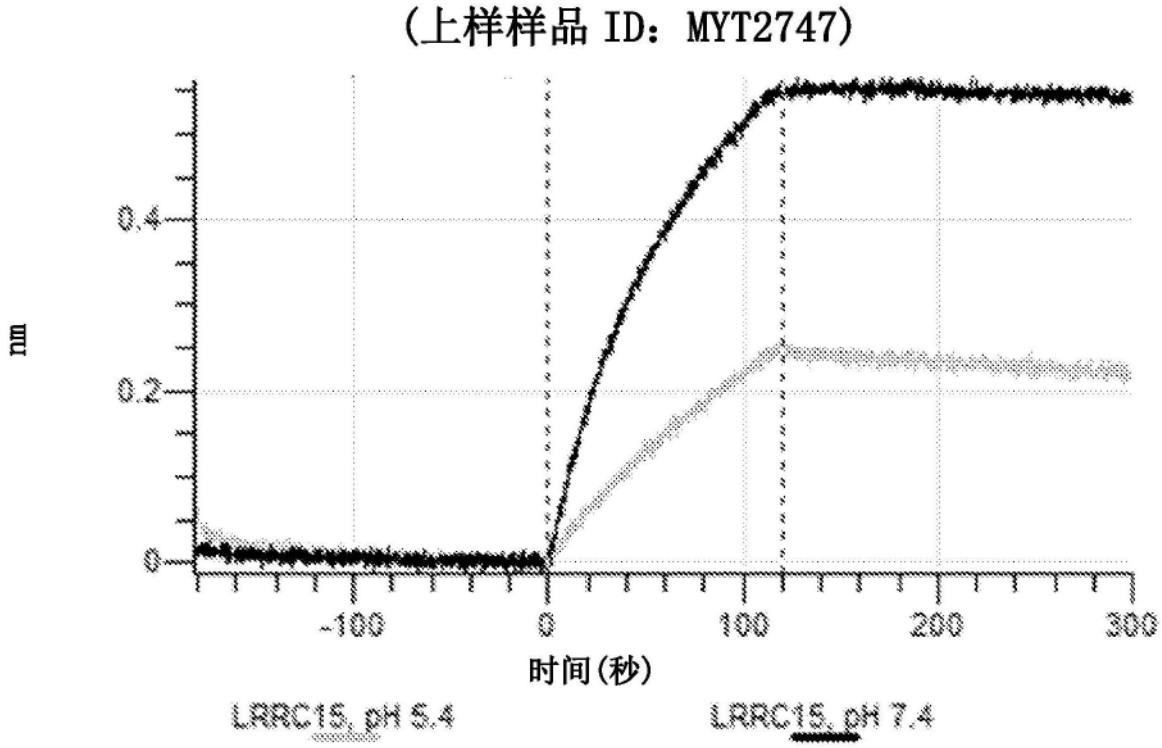

(上样样品 ID：MYT2747)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5V

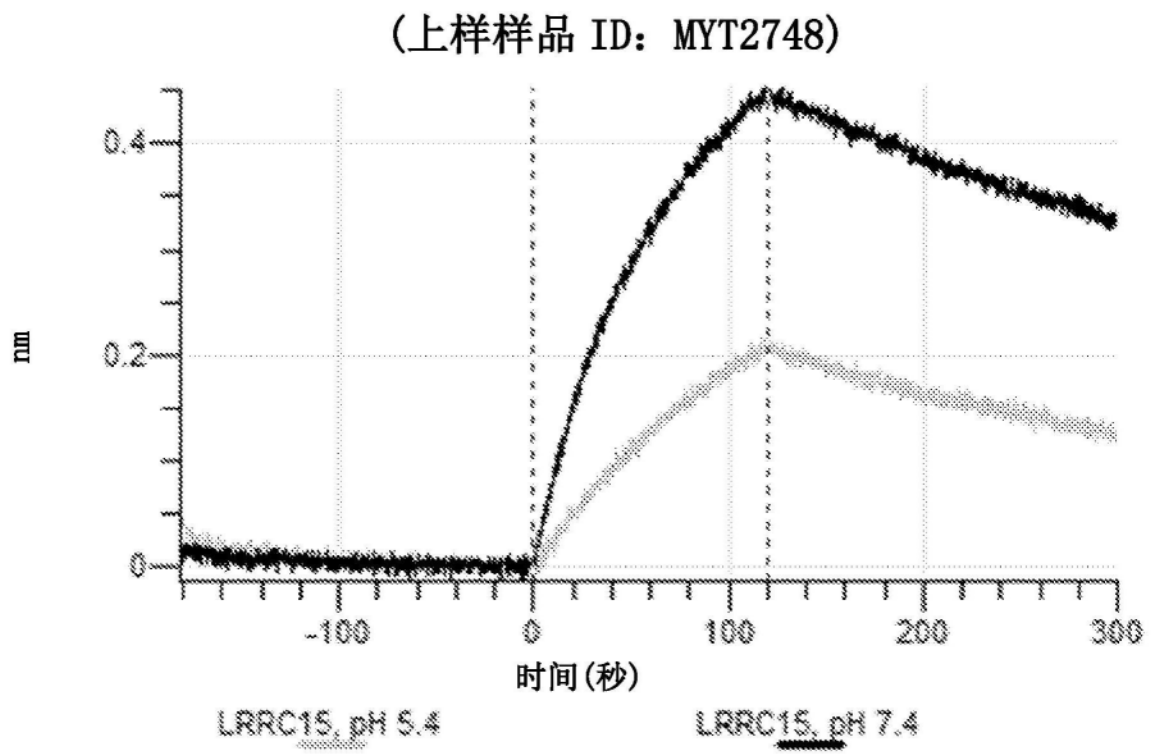

(上样样品 ID：MYT2748)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5W

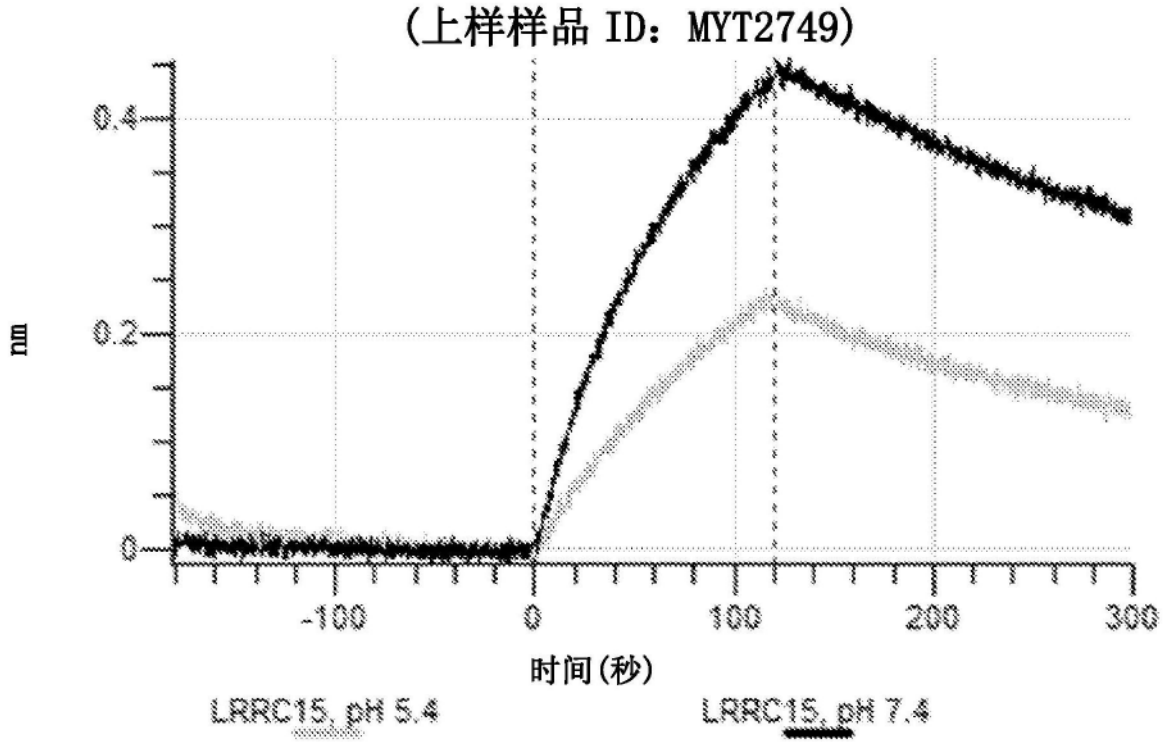

(上样样品 ID：MYT2749)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5X

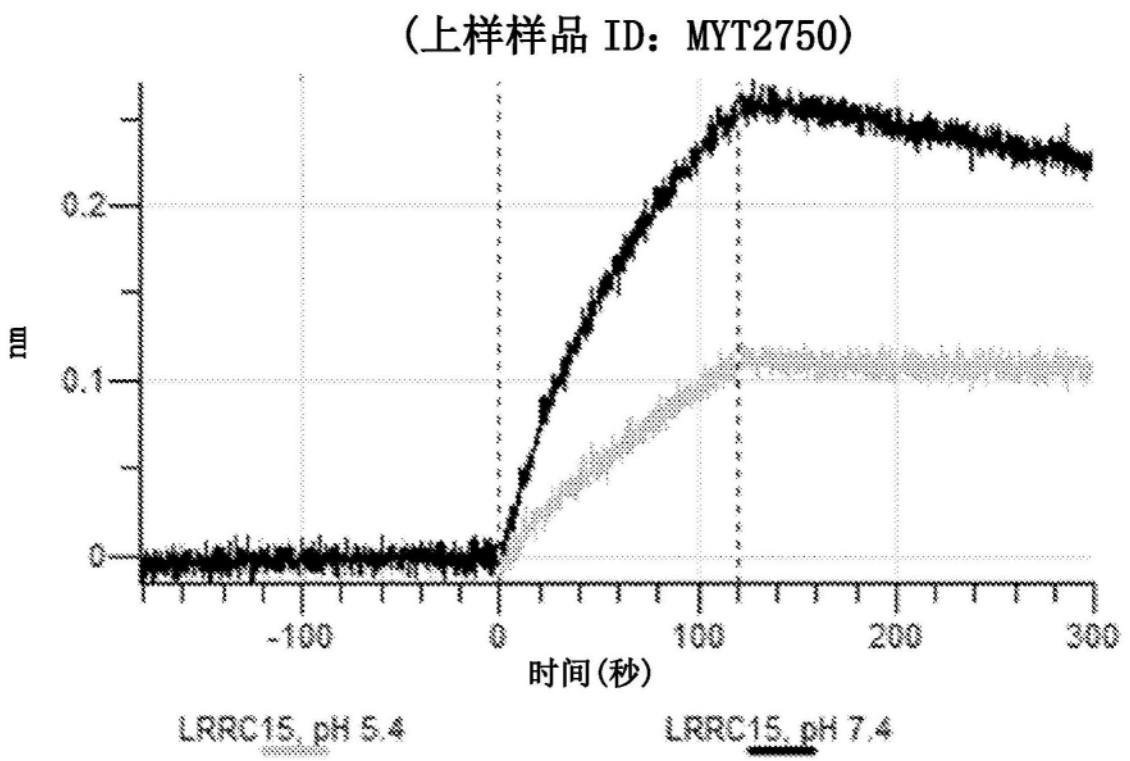

(上样样品 ID：MYT2750)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5Y

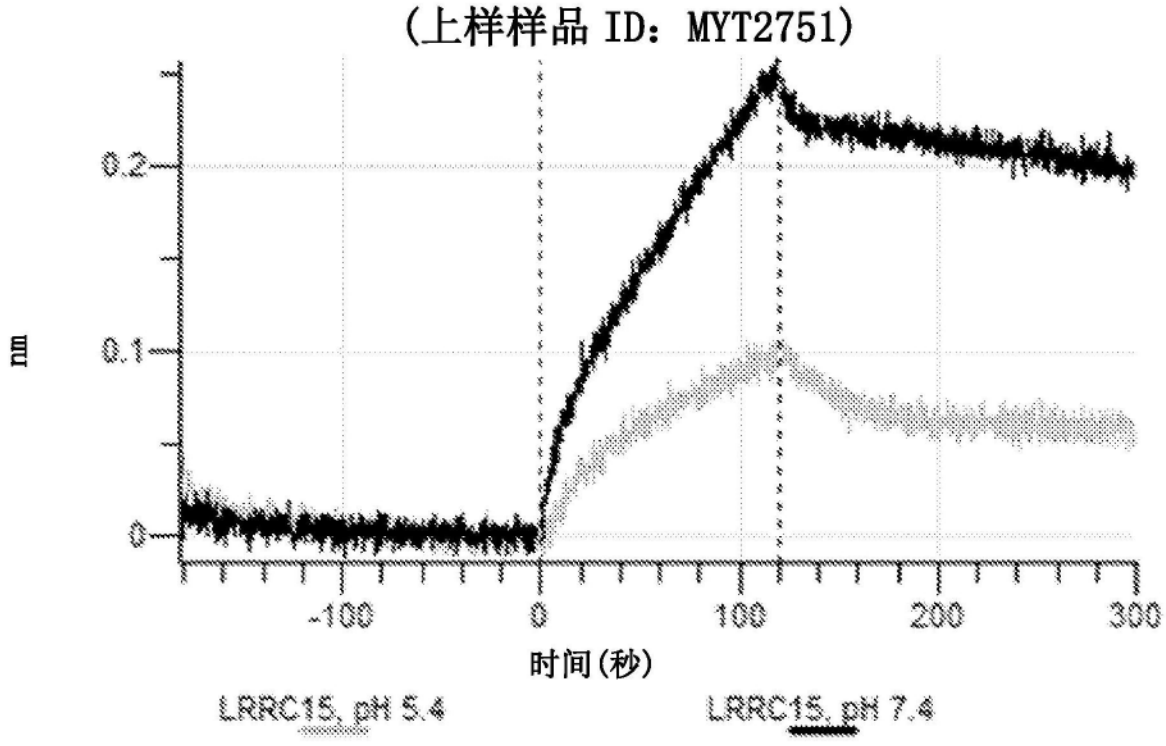

(上样样品 ID：MYT2751)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5Z

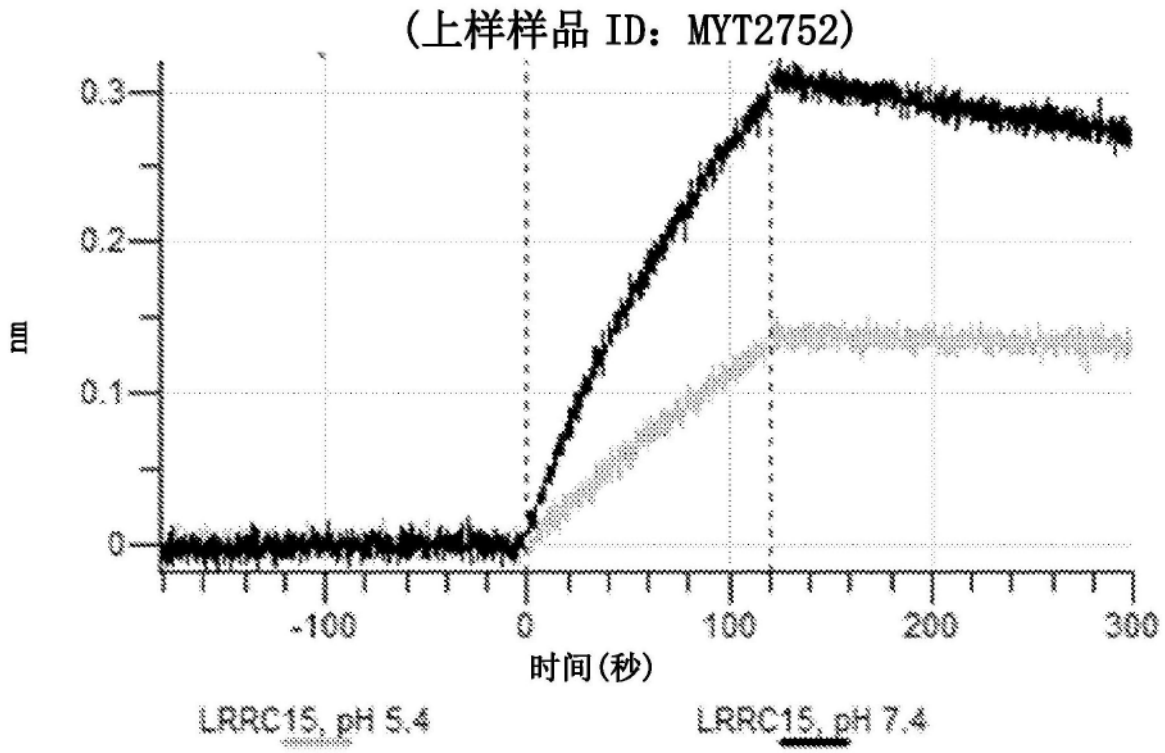

(上样样品 ID：MYT2752)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图5AA

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT0963（沙马妥单抗）	1	2	3	4	5	6	7	8
MYT2726	1	53						
MYT2727	1	54						
MYT2728	1	55						
MYT2729	1	56						
MYT2730	1	57						
MYT2731	1	58						
MYT2732	1	59						
MYT2733	1	60						
MYT2734	1	61						
MYT2735	1	62						
MYT2736	1	63						
MYT2737	1	64						
MYT2738	1	65						
MYT2739	1	66						
MYT2740	1	67						
MYT2741	1	68						
MYT2742	1	69						
MYT2743	1	70						
MYT2744	1	71						
MYT2745	1	72						
MYT2746	1	73						
MYT2747	1	74						
MYT2748	1	75						
MYT2749	1	76						
MYT2750	1	77						
MYT2751	1	78						
MYT2752	1	79						

图6

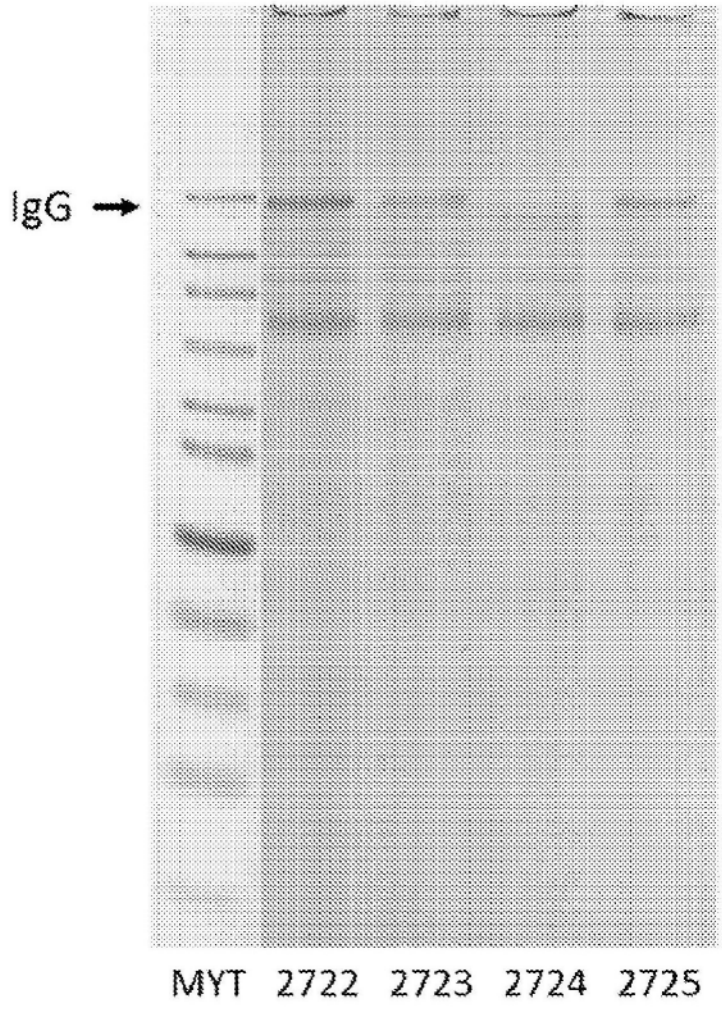


图7

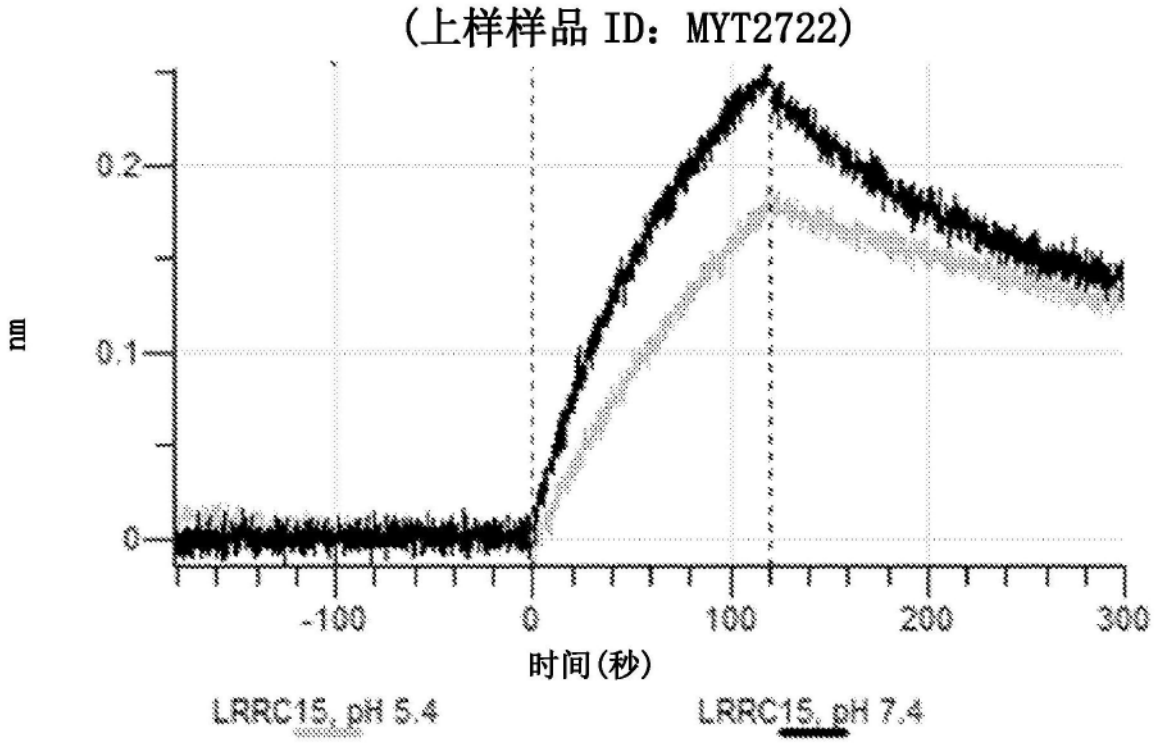

(上样样品 ID：MYT2722)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图8A

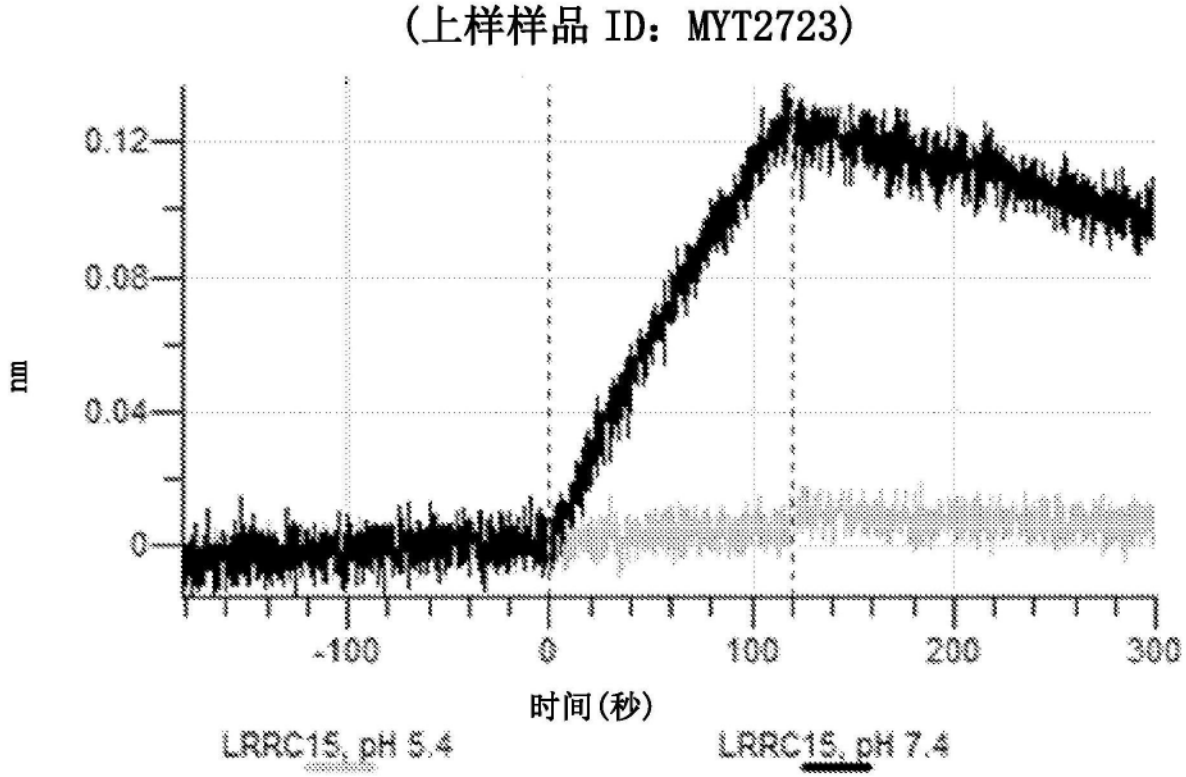

(上样样品 ID：MYT2723)
nm
0.12
0.08
0.04
0
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图8B

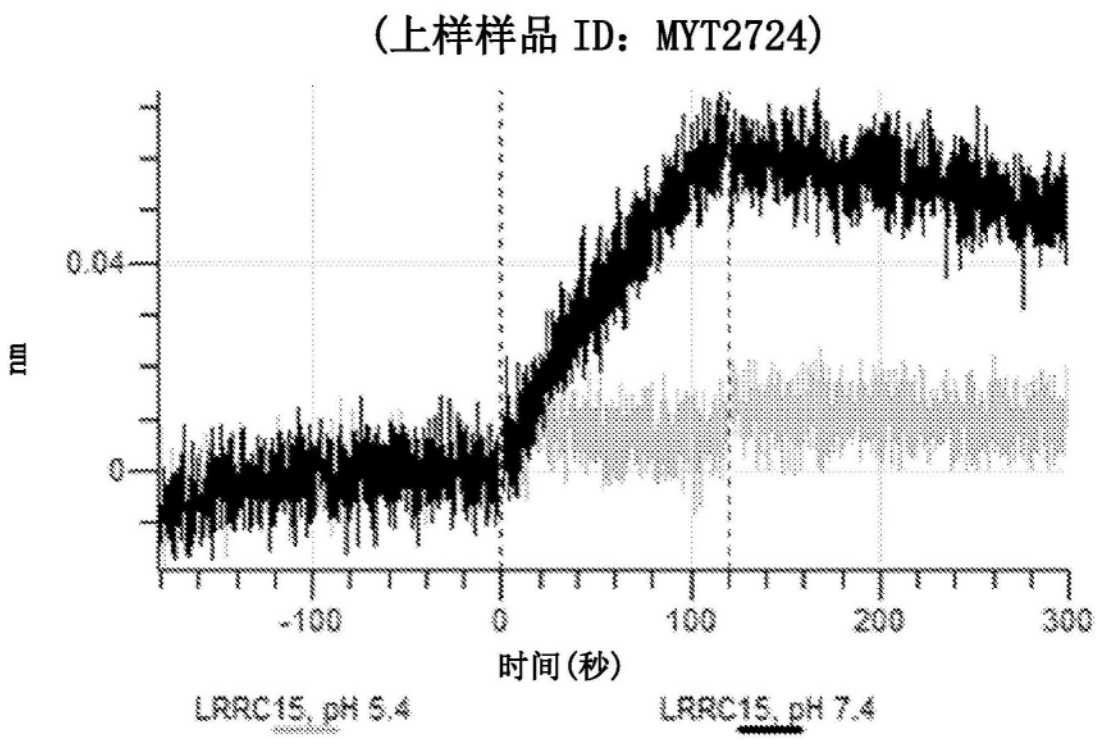

(上样样品 ID：MYT2724)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图8C

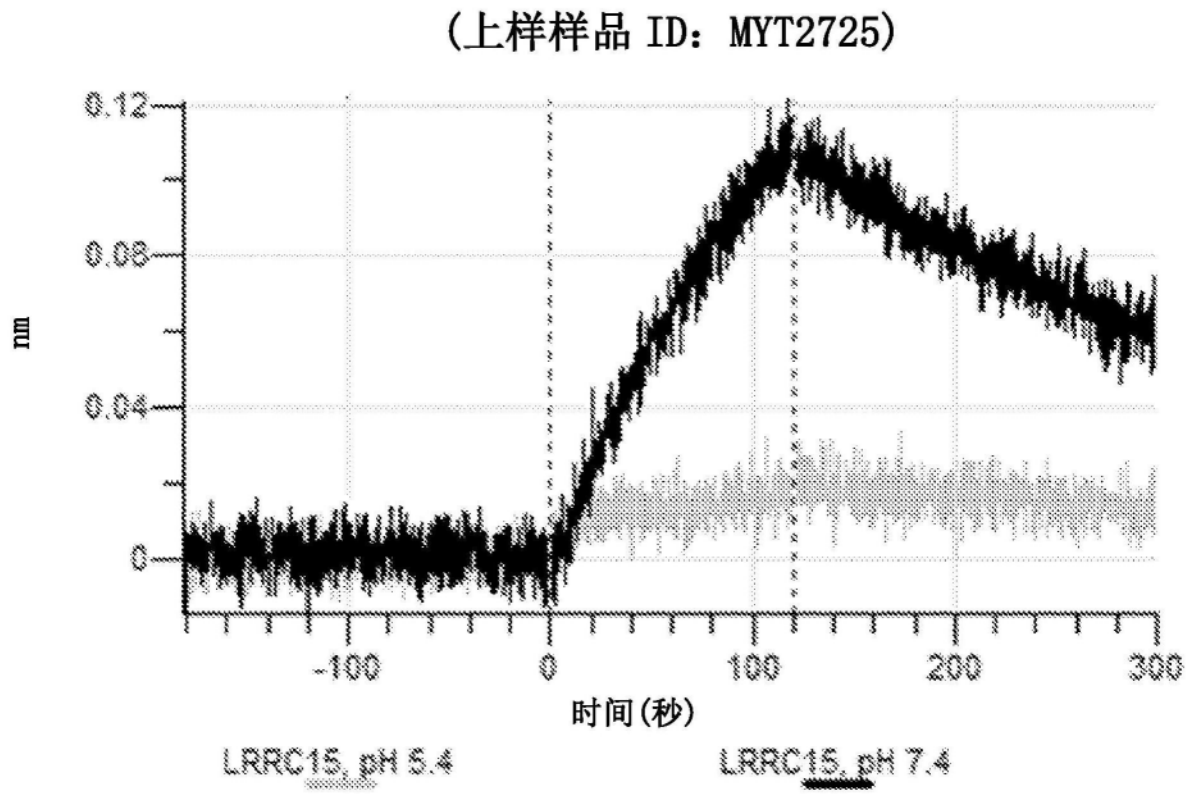

(上样样品 ID：MYT2725)
0.12
0.08
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
时间(秒)
LRRC15, pH 5.4
LRRC15, pH 7.4

图8D

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT0963（沙马妥单抗）	1	2	3	4	5	6	7	8
MYT2722	80	2						
MYT2723	81	2						
MYT2724	82	2						
MYT2725	83	2						

图9

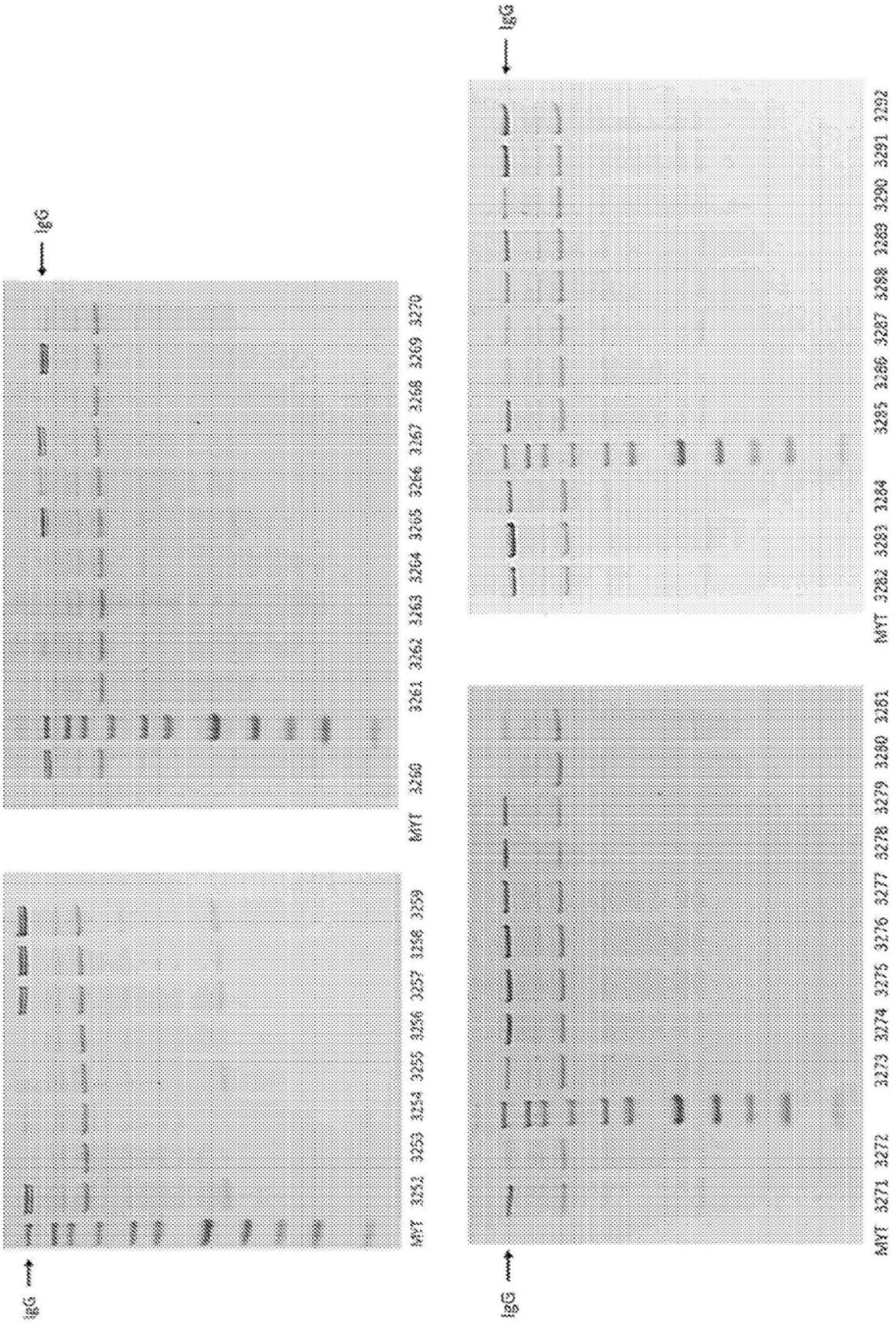

IgG
IgG
IgG
IgG
MYT 3252 3253 3254 3255 3256 3257 3258 3259
MYT 3260 3261 3262 3263 3264 3265 3266 3267 3268 3269 3270
MYT 3271 3272 3273 3274 3275 3276 3277 3278 3279 3280 3281
MYT 3282 3283 3284 3285 3286 3287 3288 3289 3290 3291 3292

图10

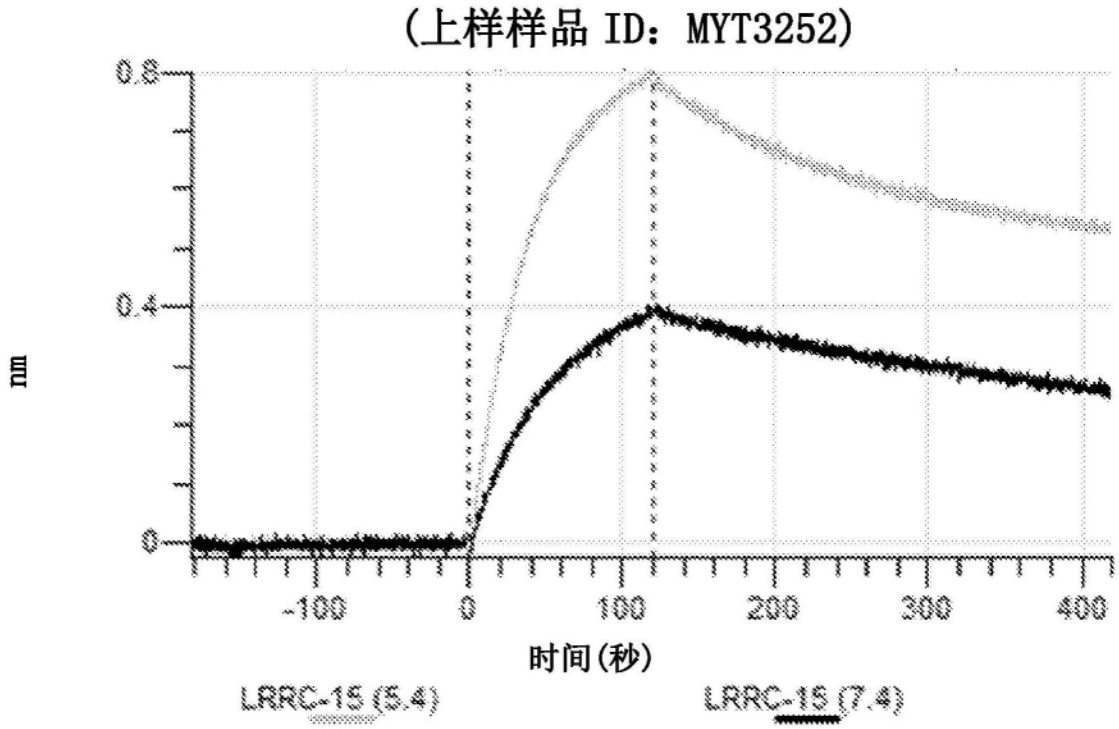

(上样样品 ID：MYT3252)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11A

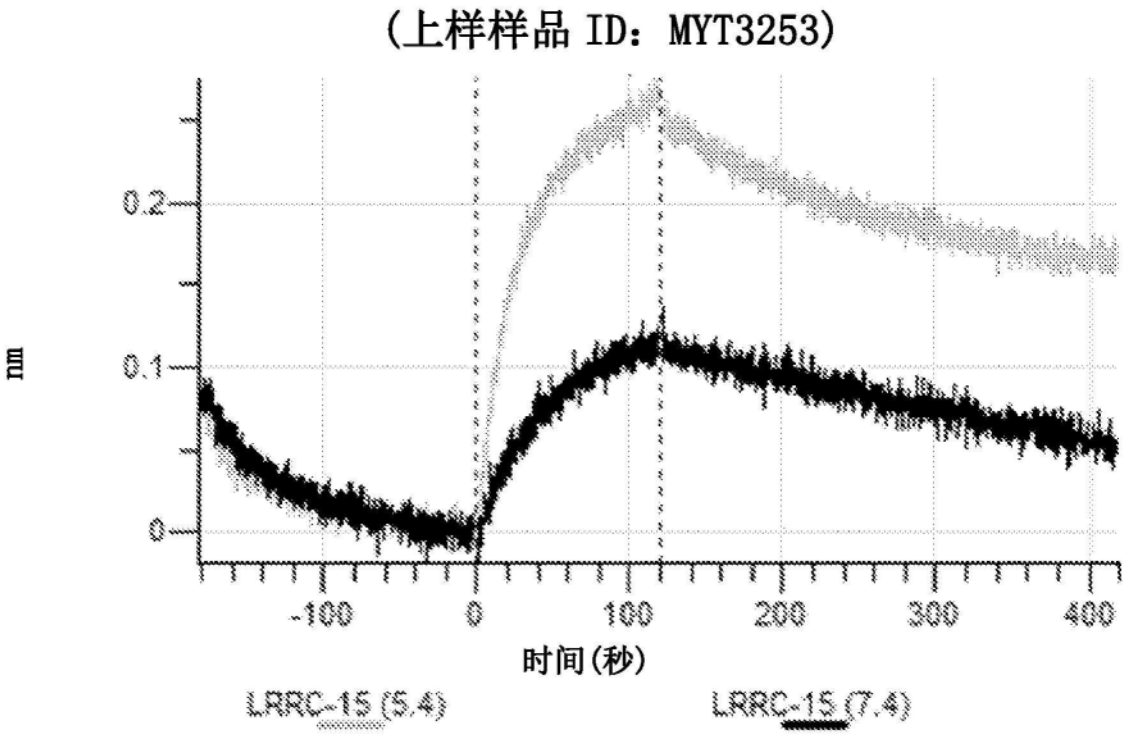

(上样样品 ID：MYT3253)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11B

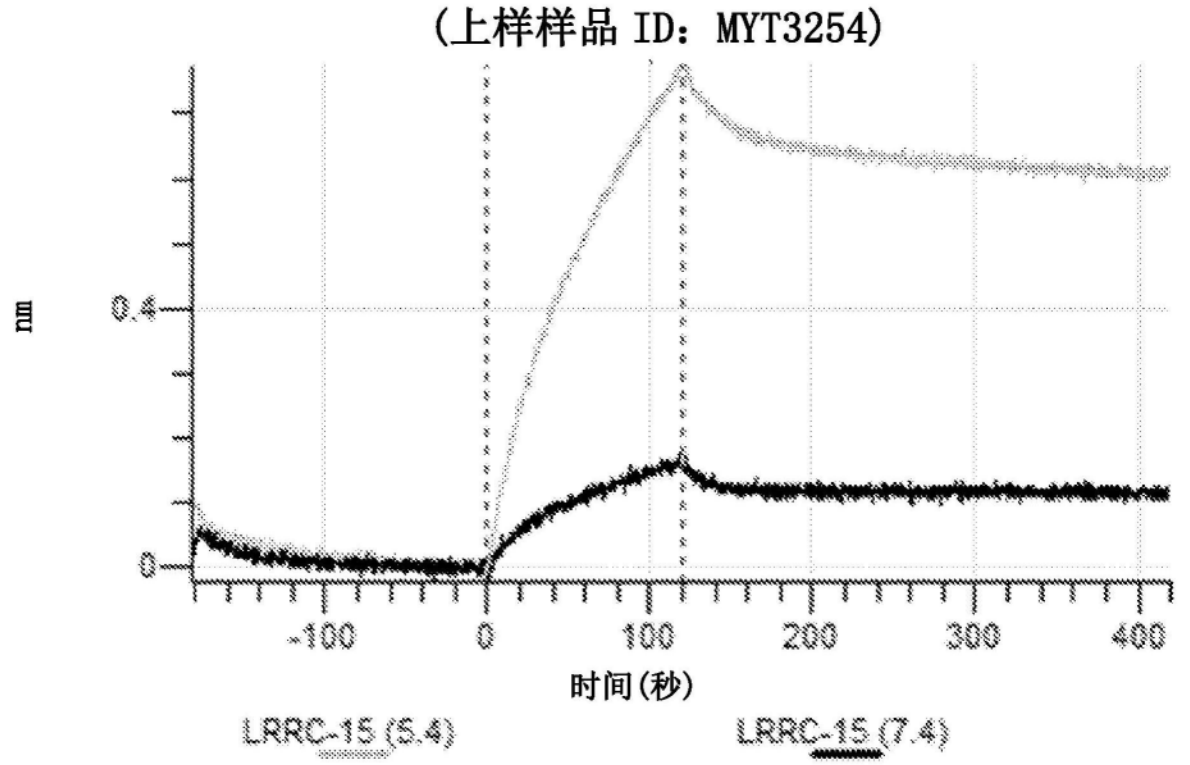

(上样样品 ID：MYT3254)
nm
0.4
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11C

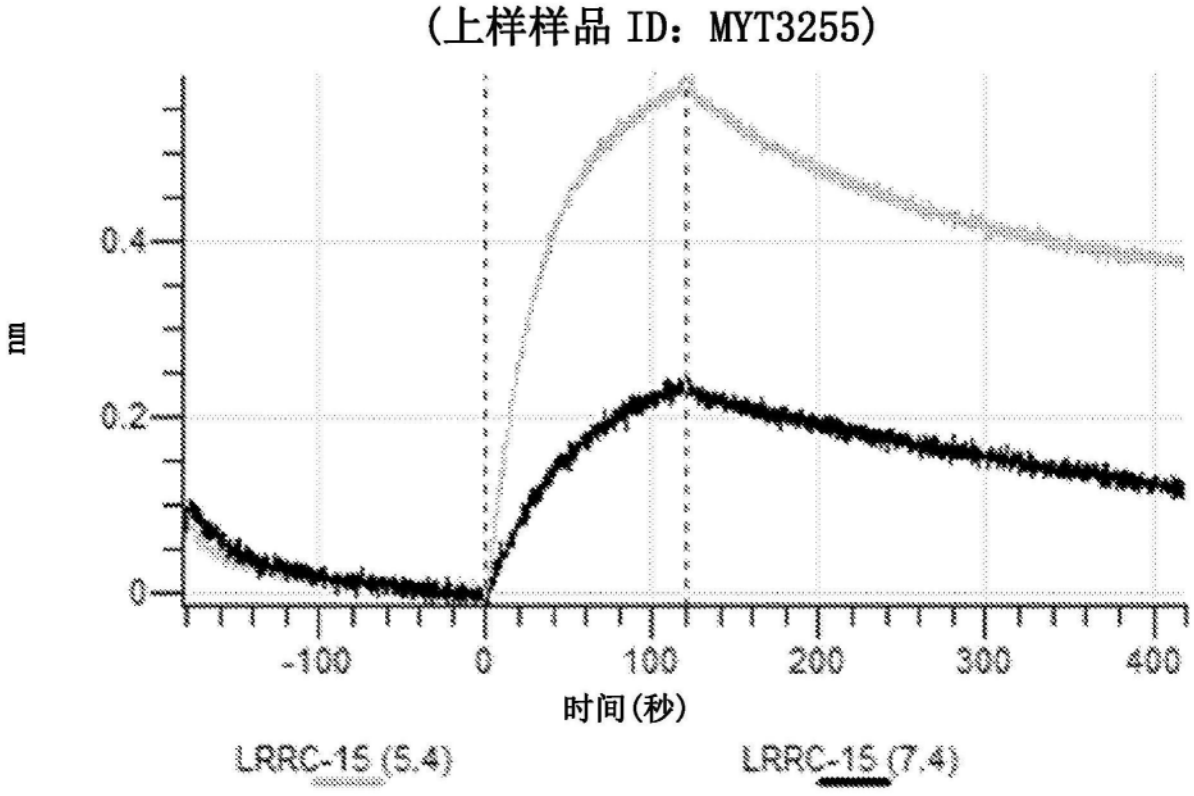

(上样样品 ID：MYT3255)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11D

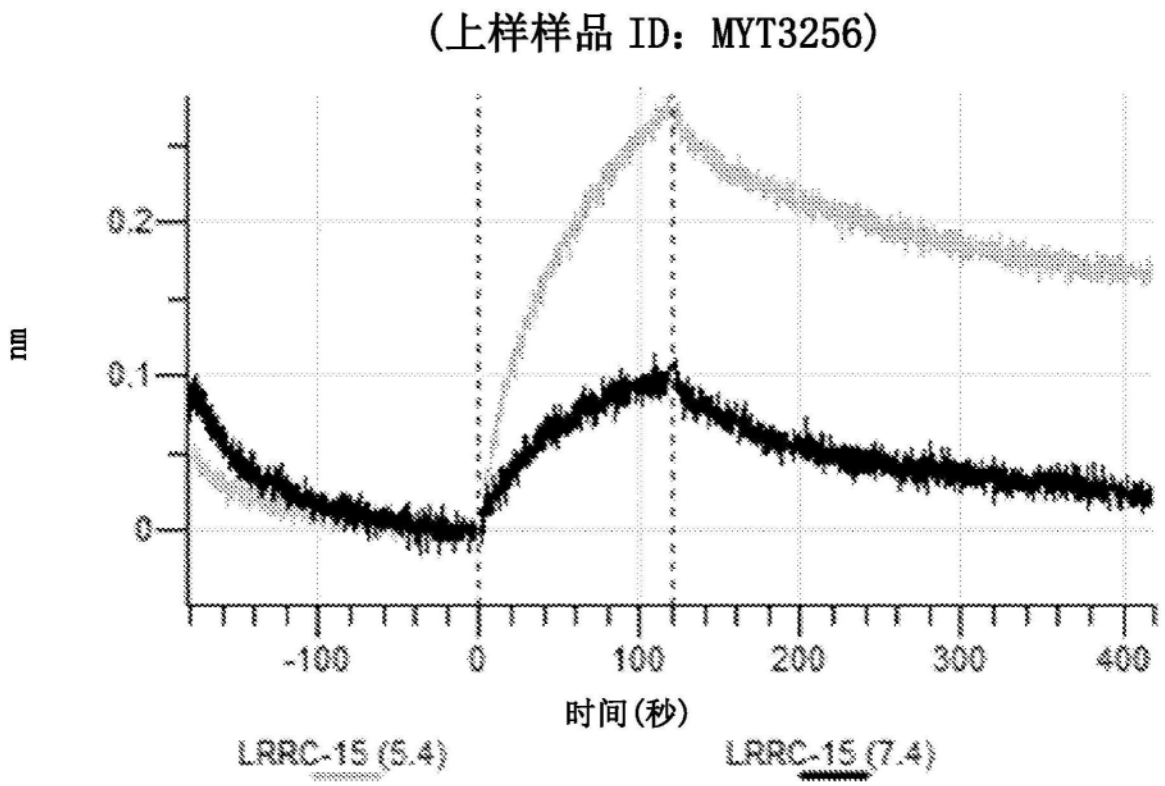

(上样样品 ID：MYT3256)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11E

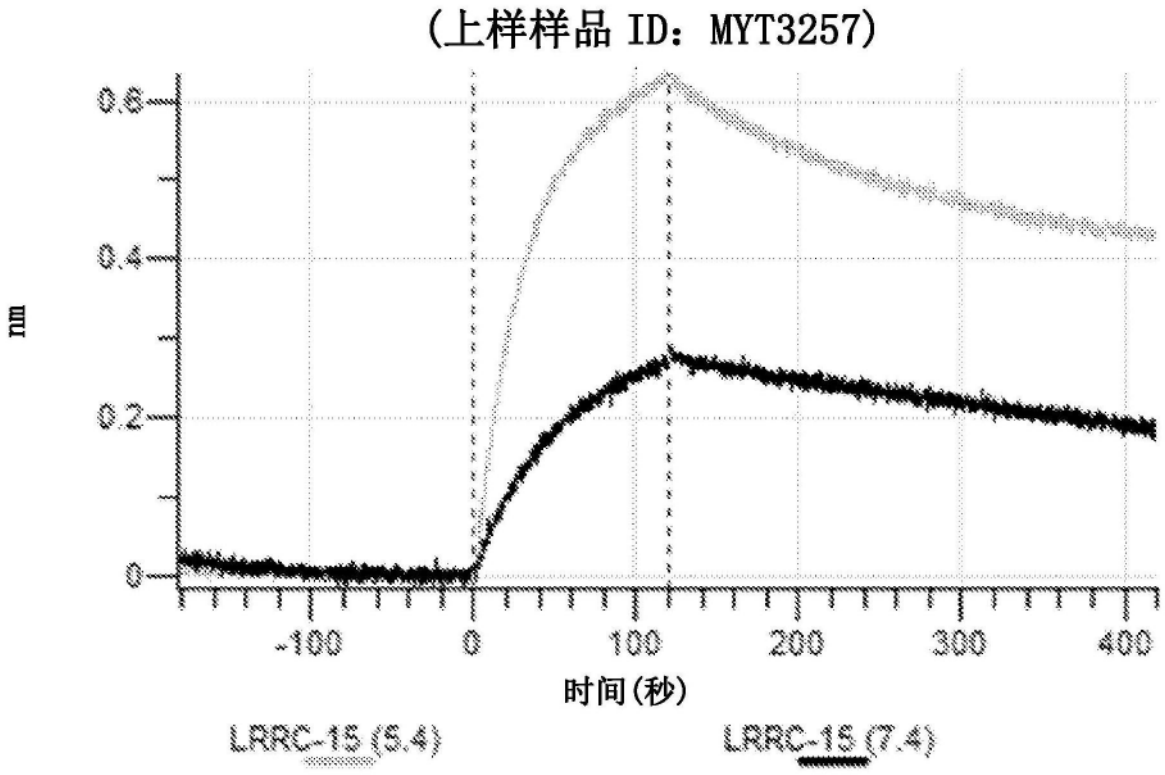

(上样样品 ID：MYT3257)
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11F

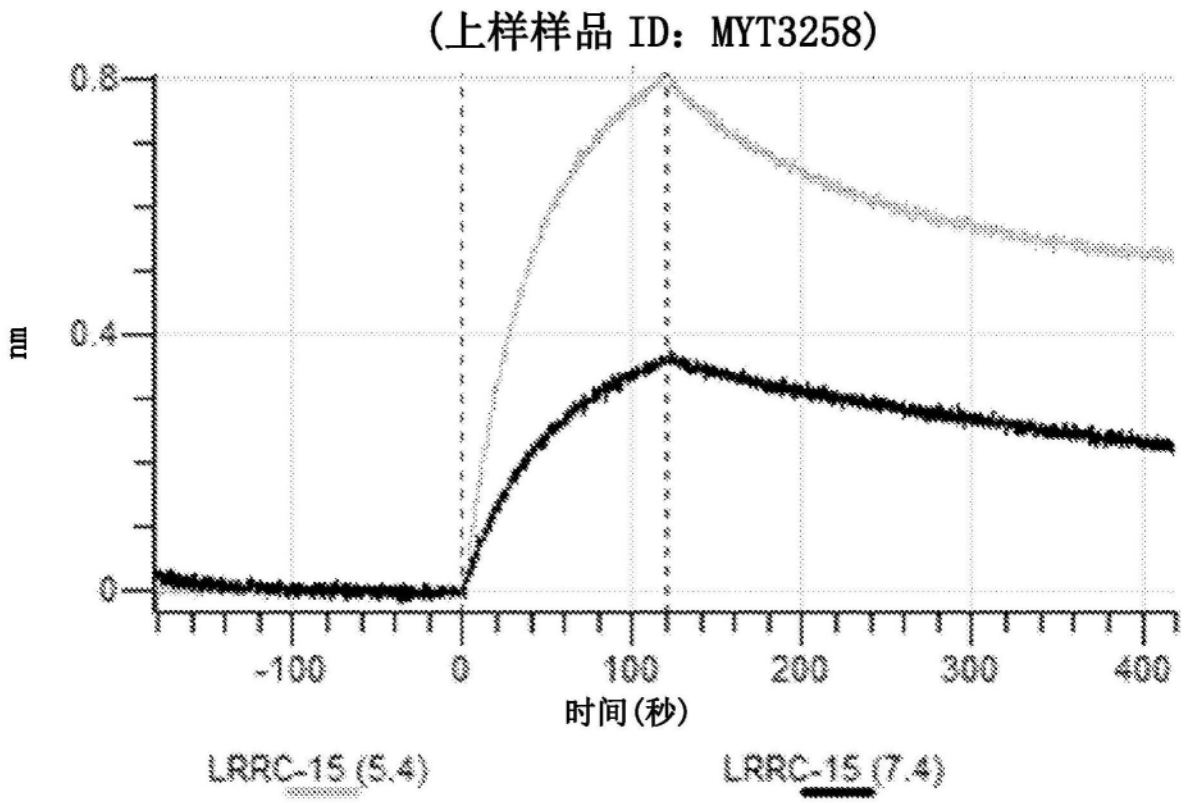

(上样样品 ID：MYT3258)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11G

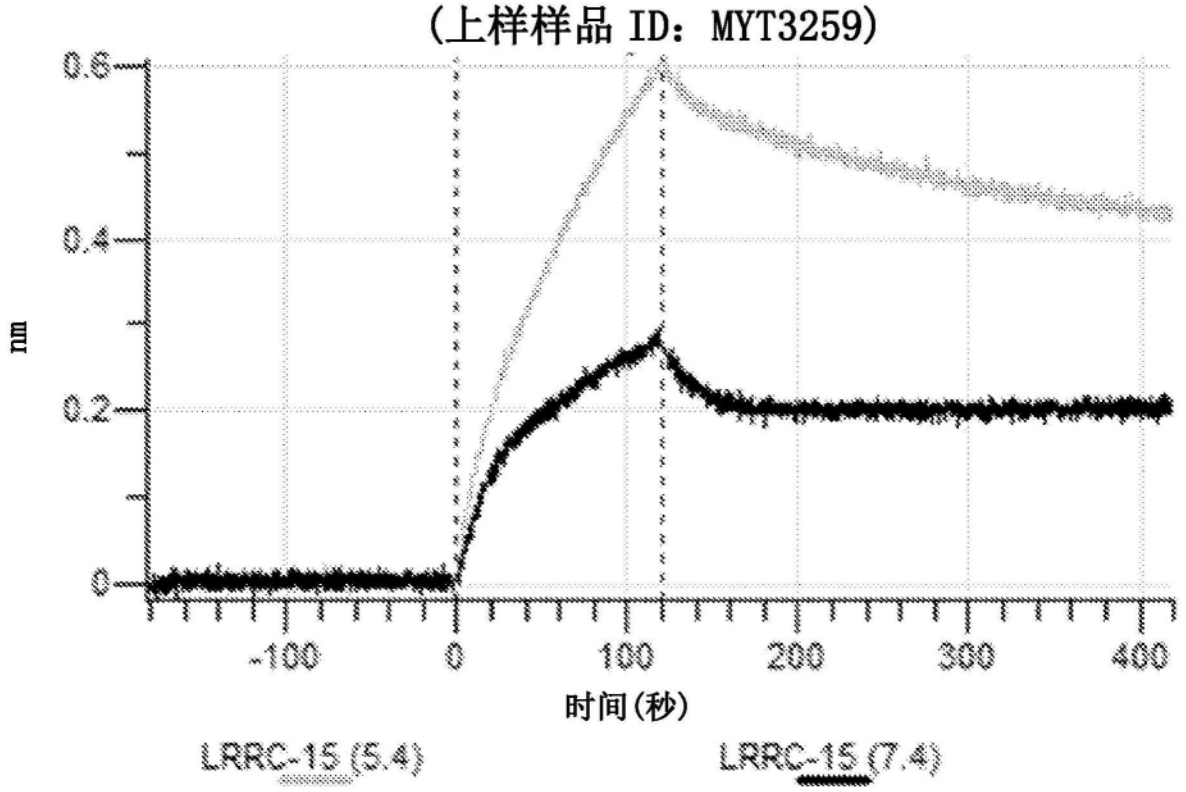

(上样样品 ID：MYT3259)
0.6
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11H

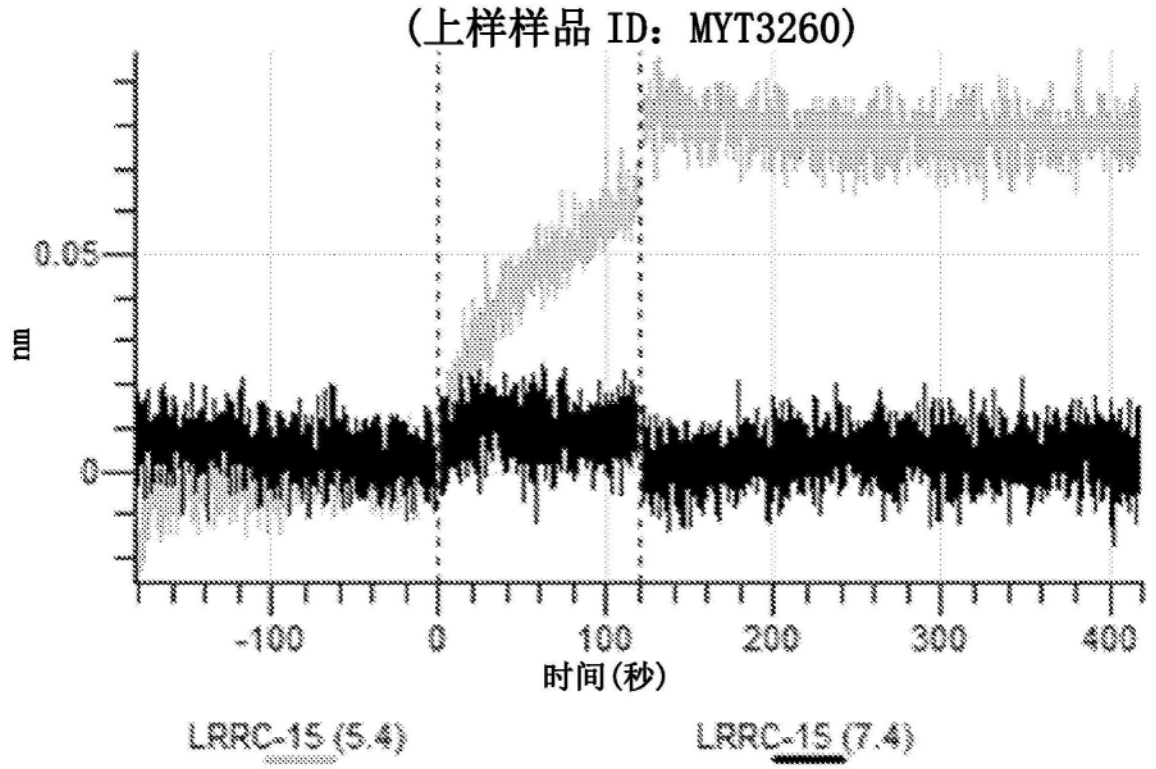

(上样样品 ID：MYT3260)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11I

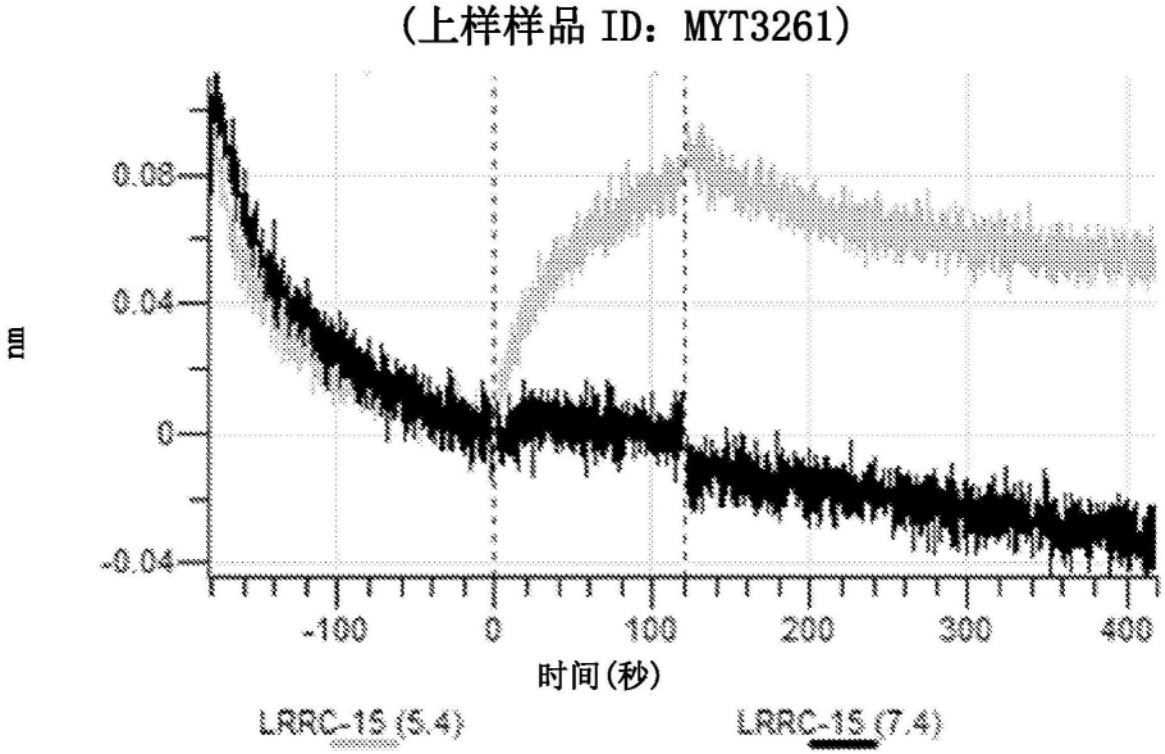

(上样样品 ID：MYT3261)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11J

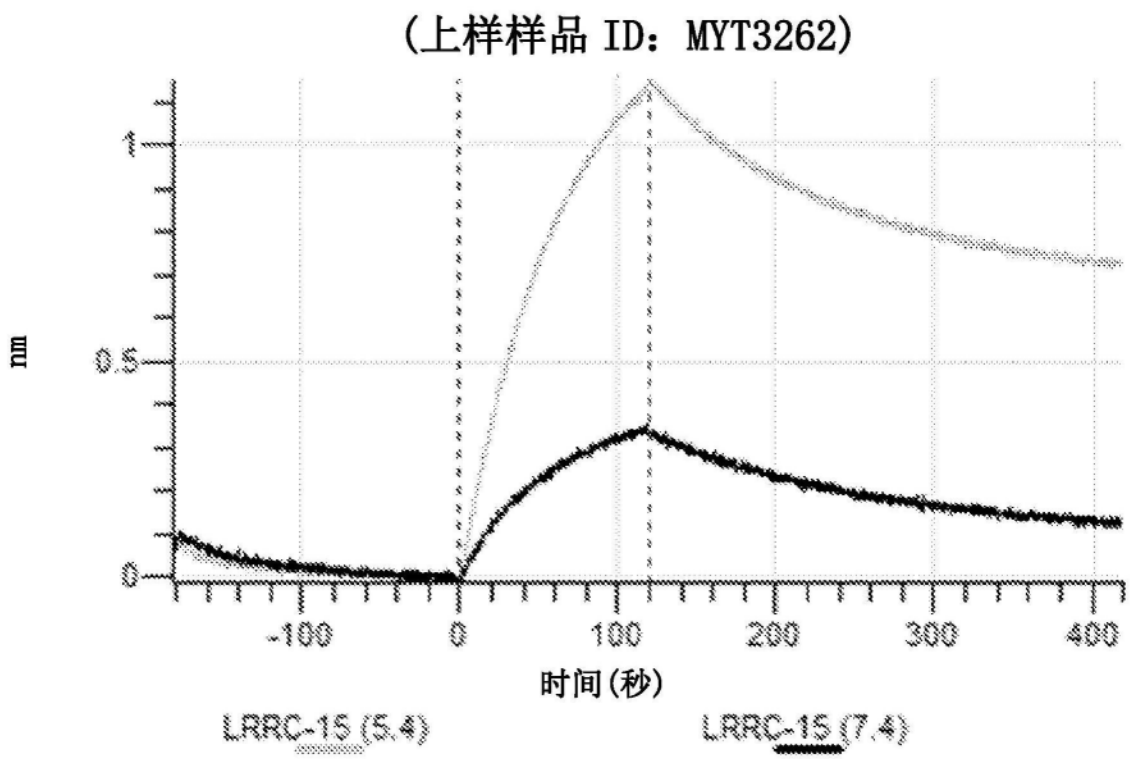

(上样样品 ID：MYT3262)
nm
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11K

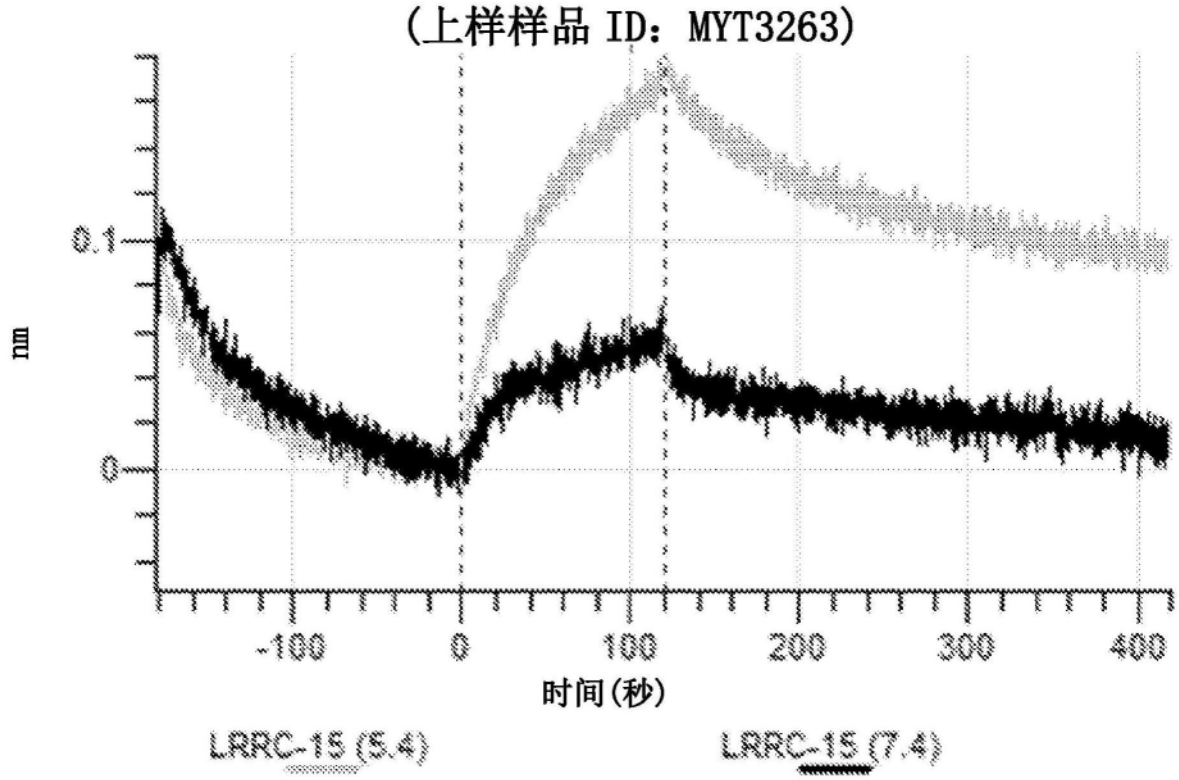

(上样样品 ID：MYT3263)
nm
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11L

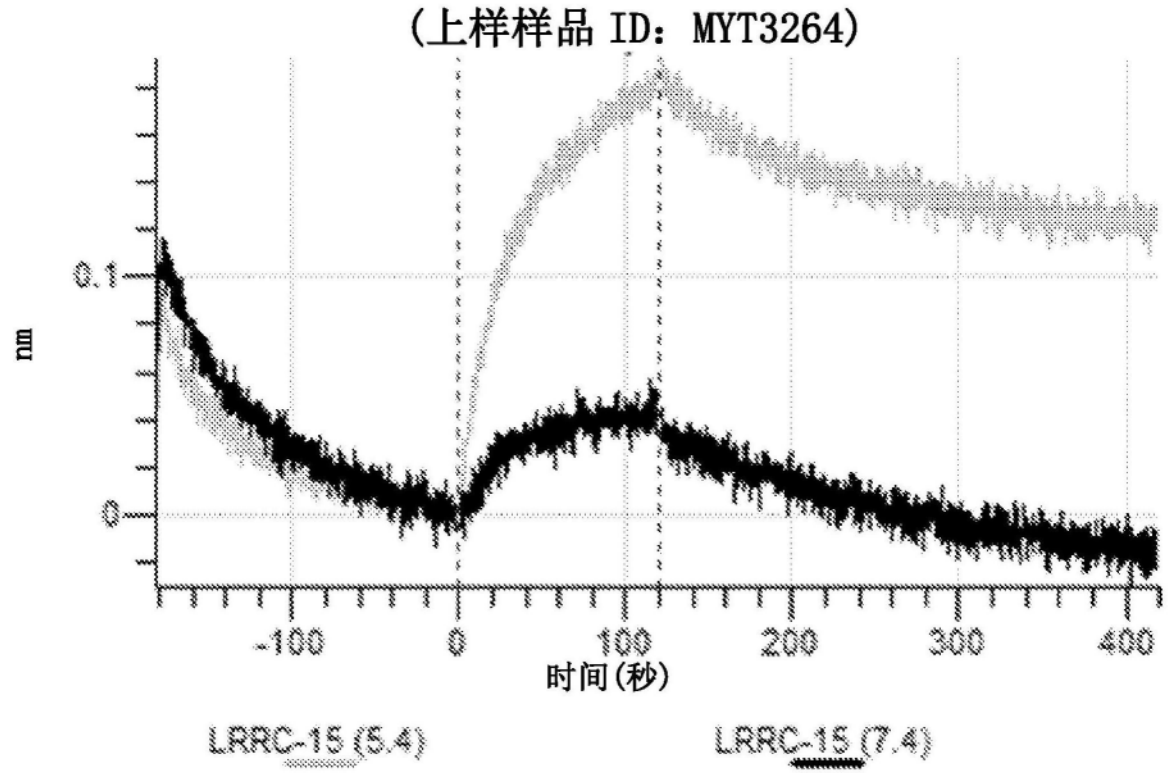

(上样样品 ID：MYT3264)
nm
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11M

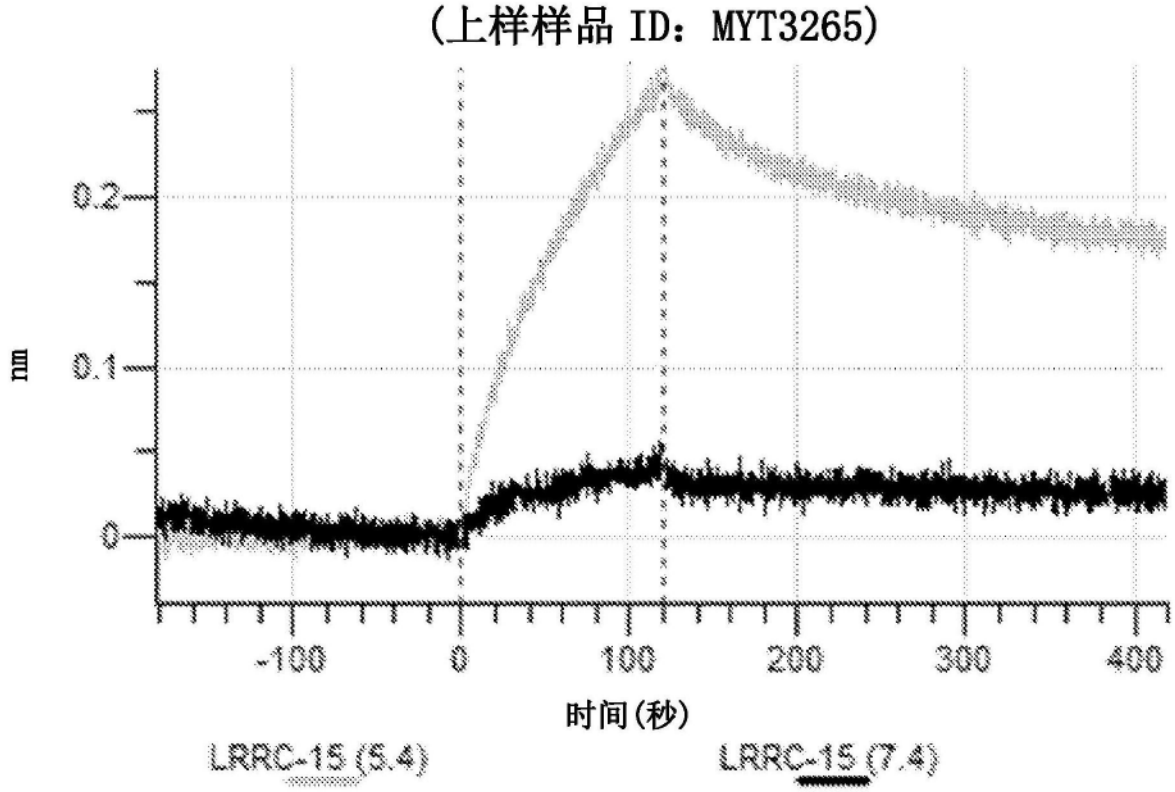

(上样样品 ID：MYT3265)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11N

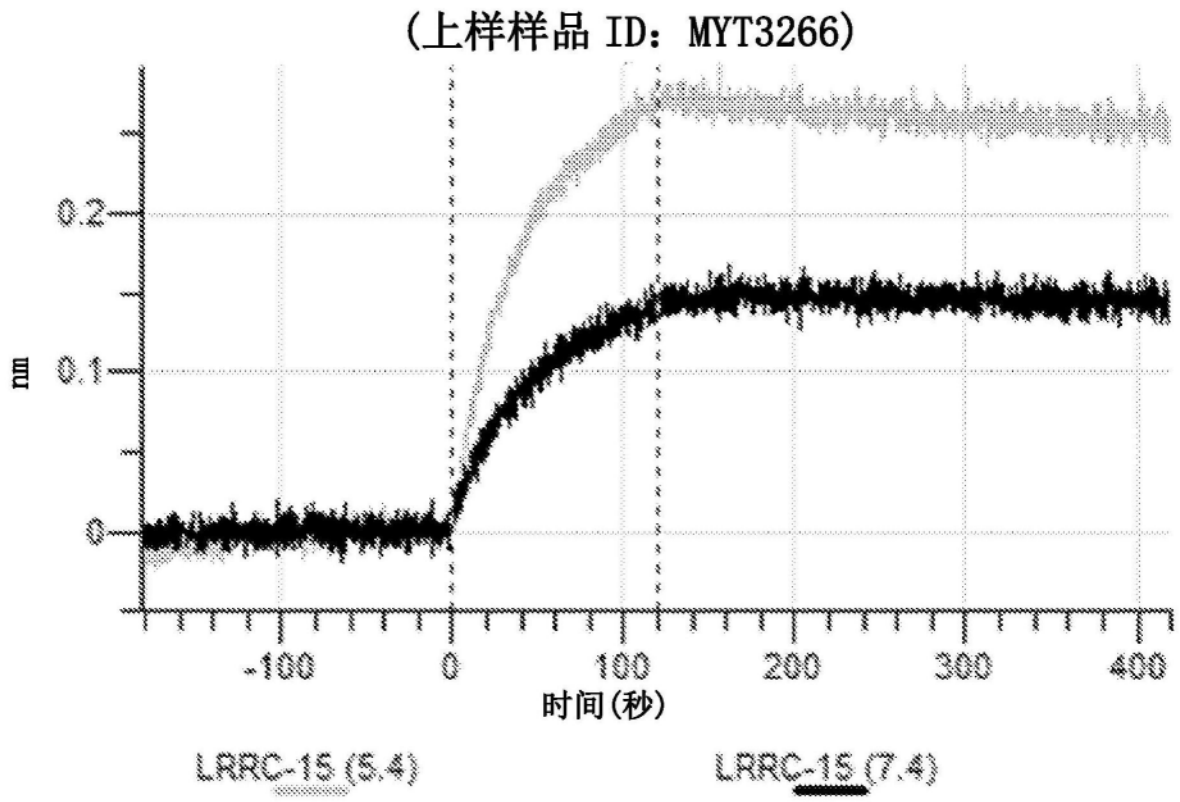

(上样样品 ID：MYT3266)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图110

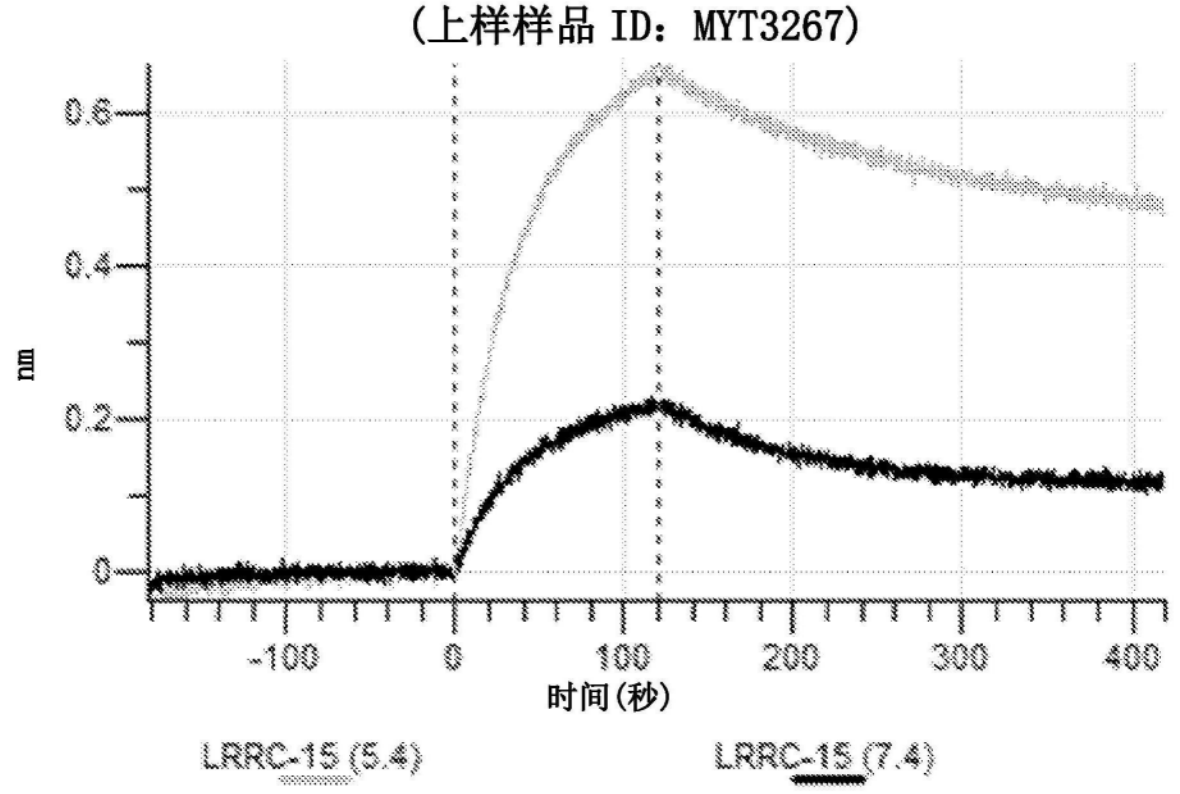

(上样样品 ID：MYT3267)
0.6
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11P

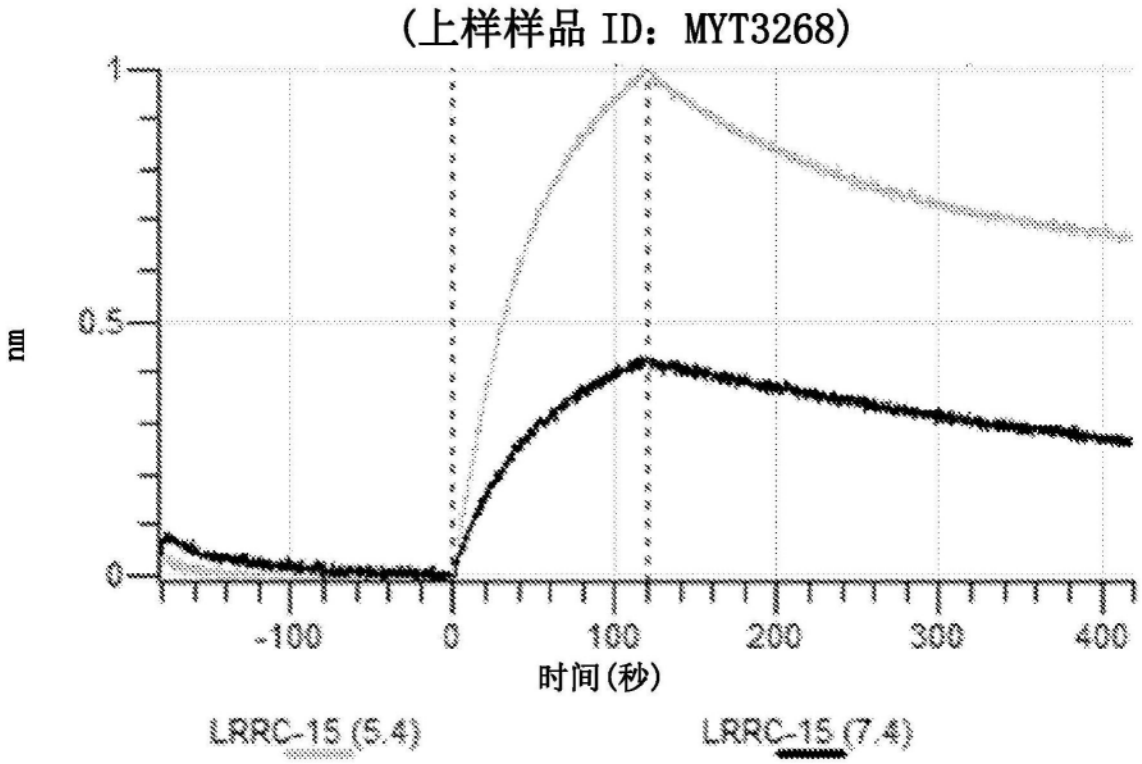

(上样样品 ID：MYT3268)
nm
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11Q

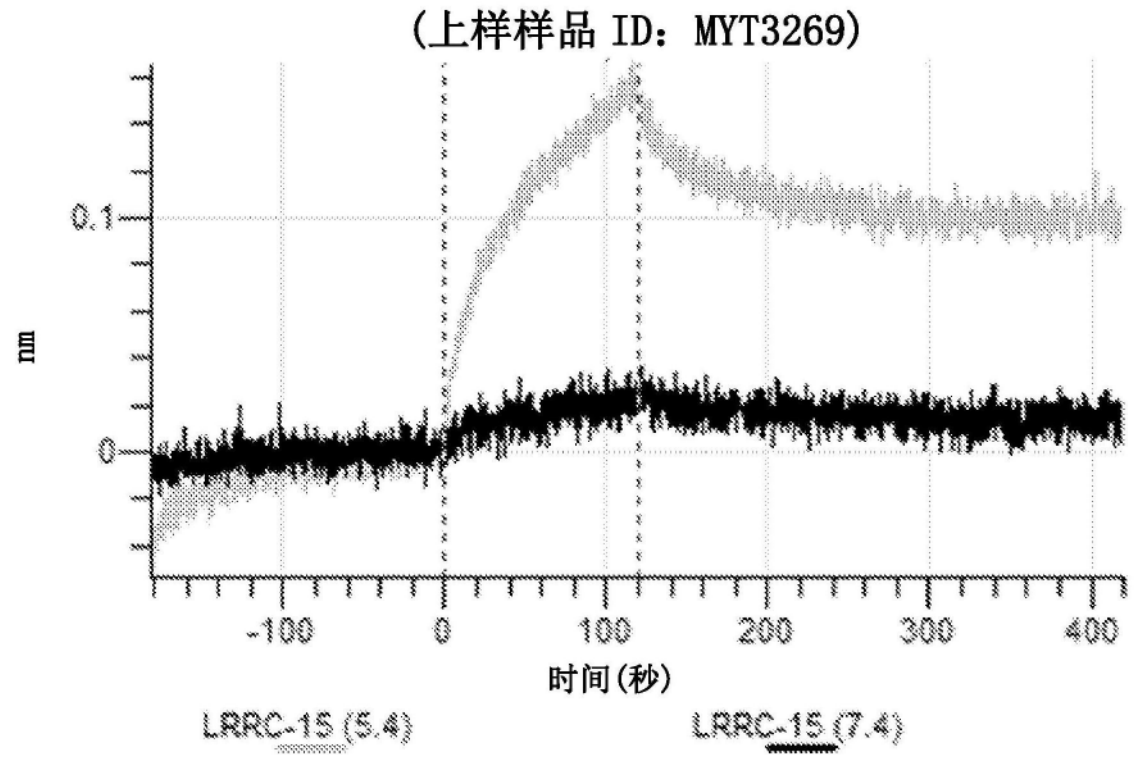

(上样样品 ID：MYT3269)
nm
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11R

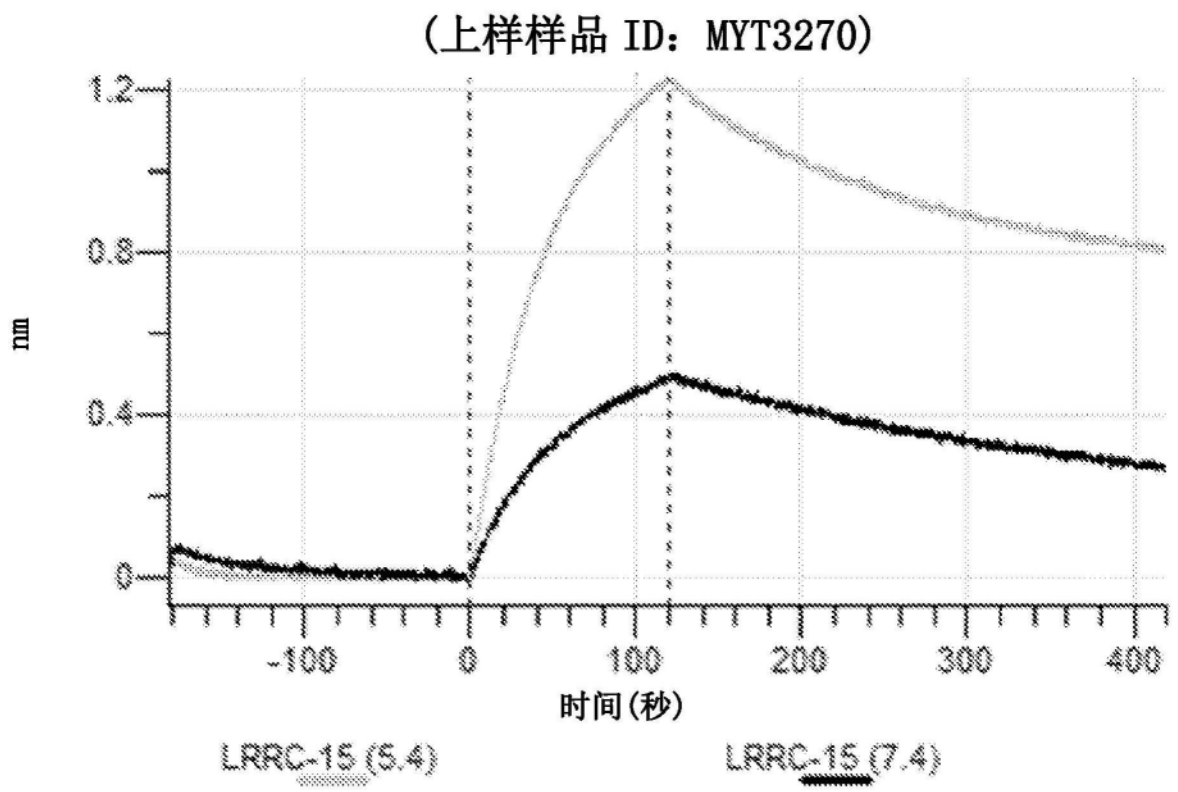

(上样样品 ID：MYT3270)
1.2
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11S

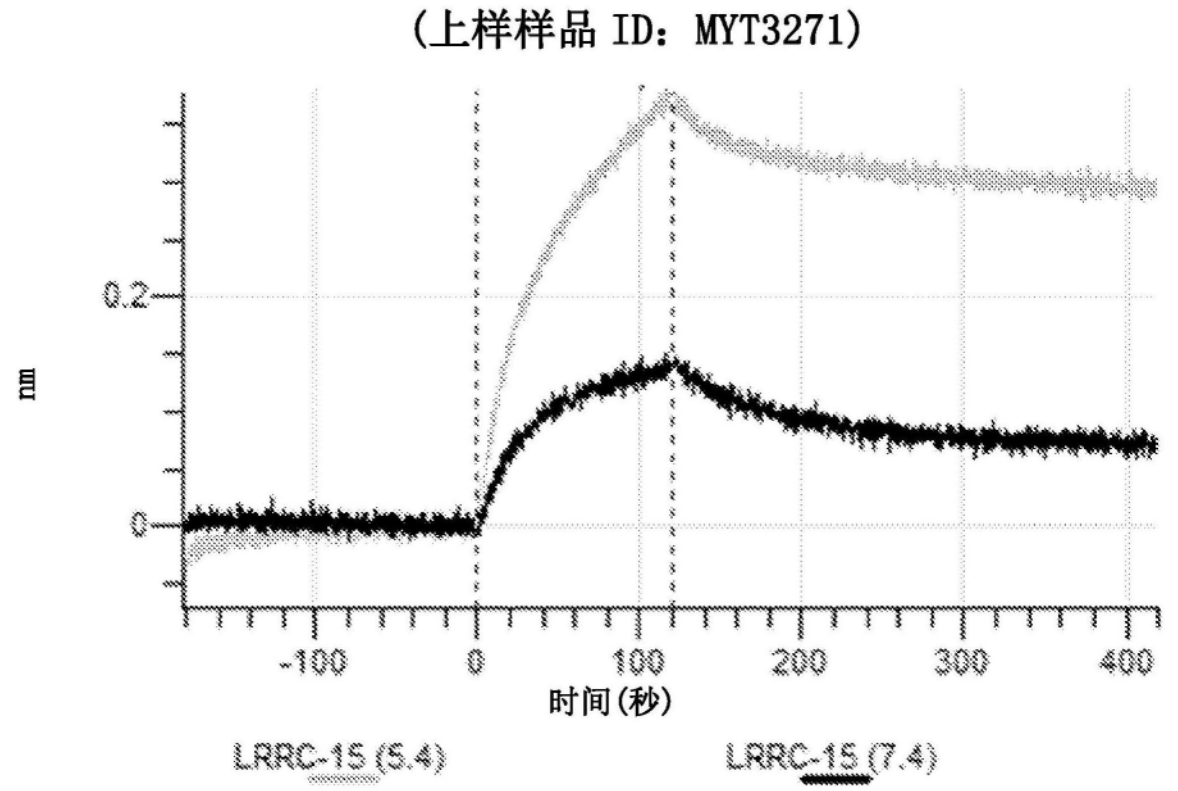

(上样样品 ID：MYT3271)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11T

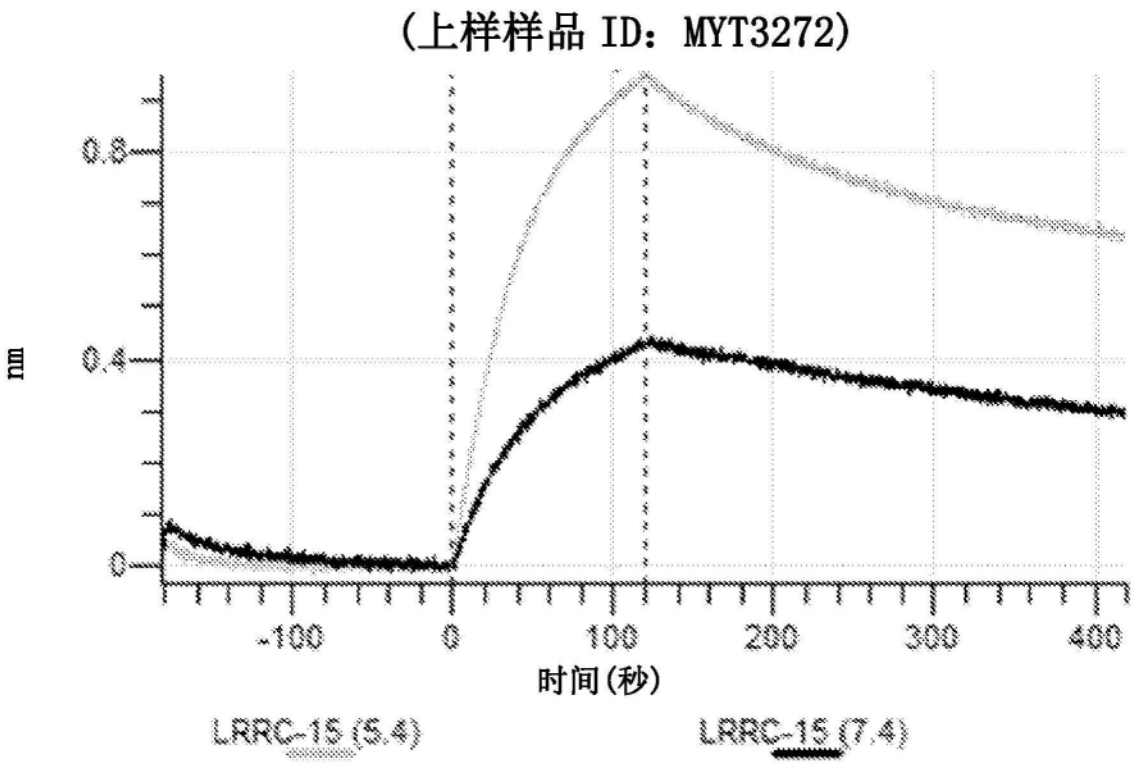

(上样样品 ID：MYT3272)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11U

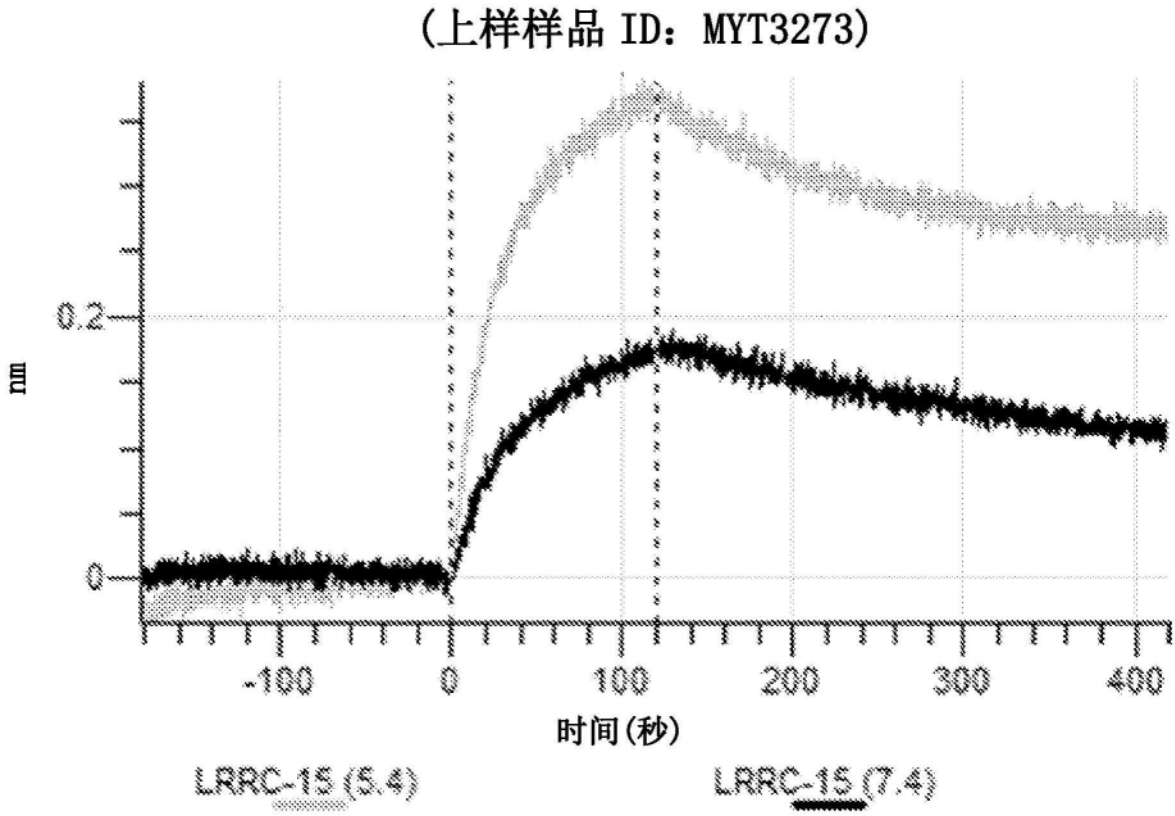

(上样样品 ID：MYT3273)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11V

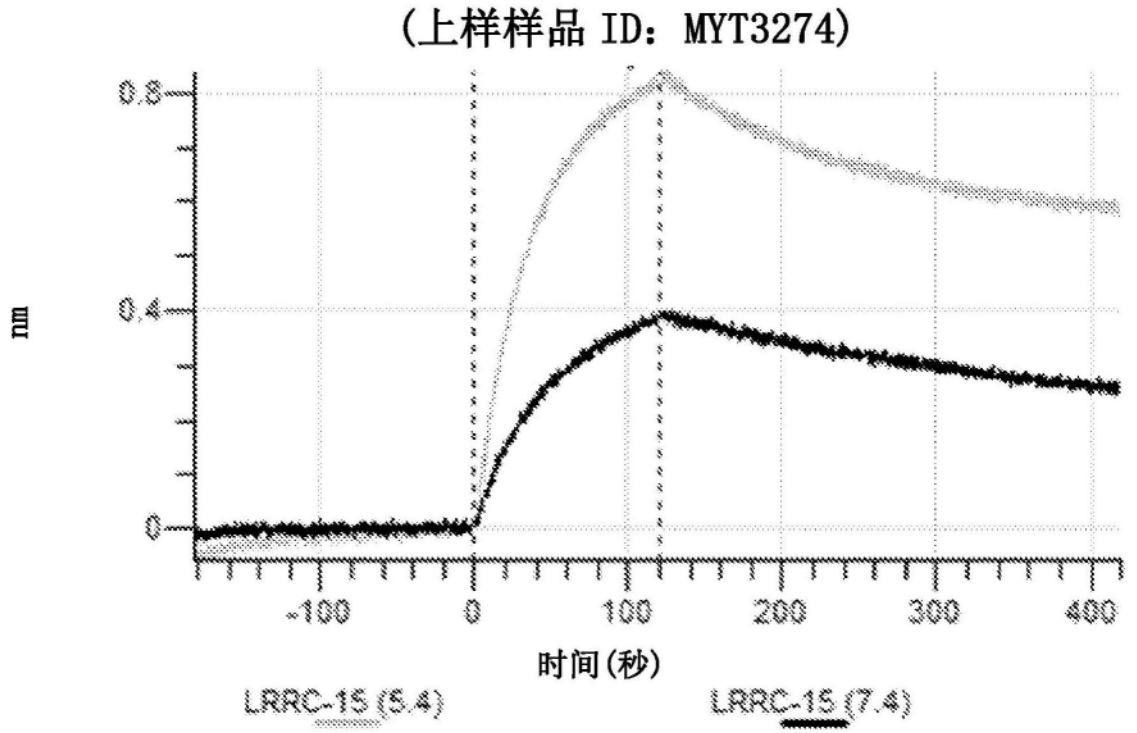

(上样样品 ID：MYT3274)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11W

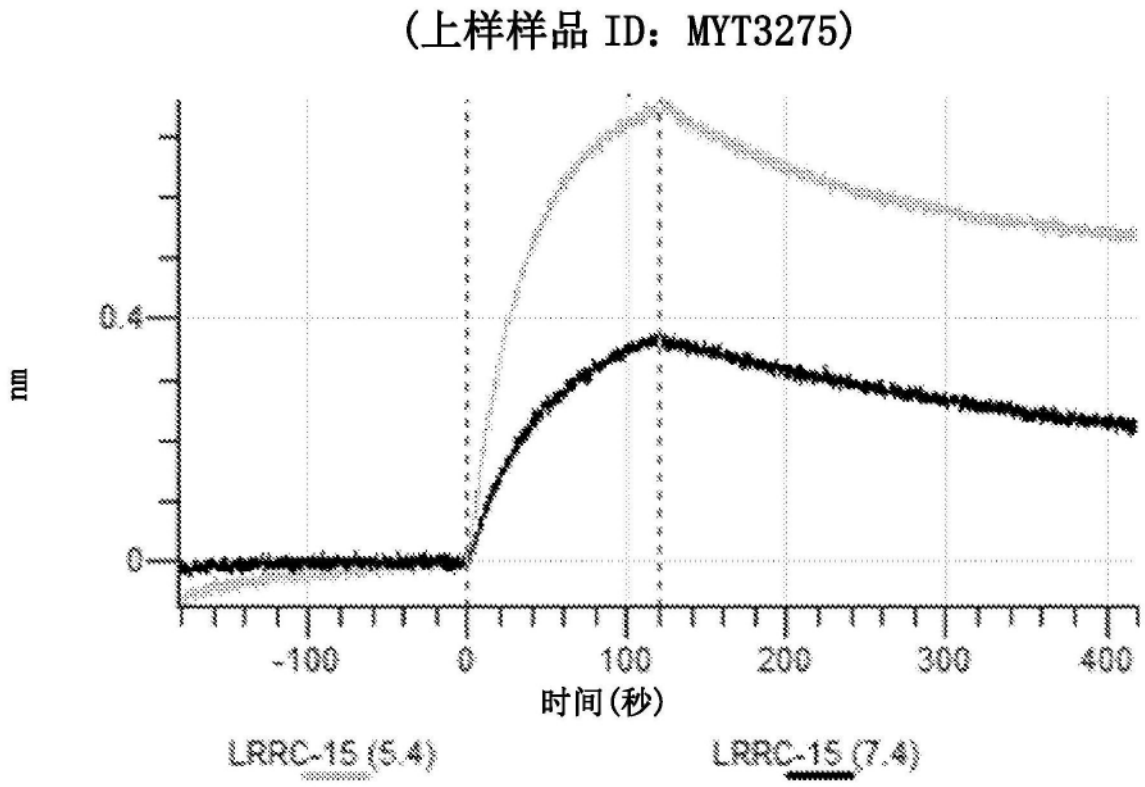

(上样样品 ID：MYT3275)
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11X

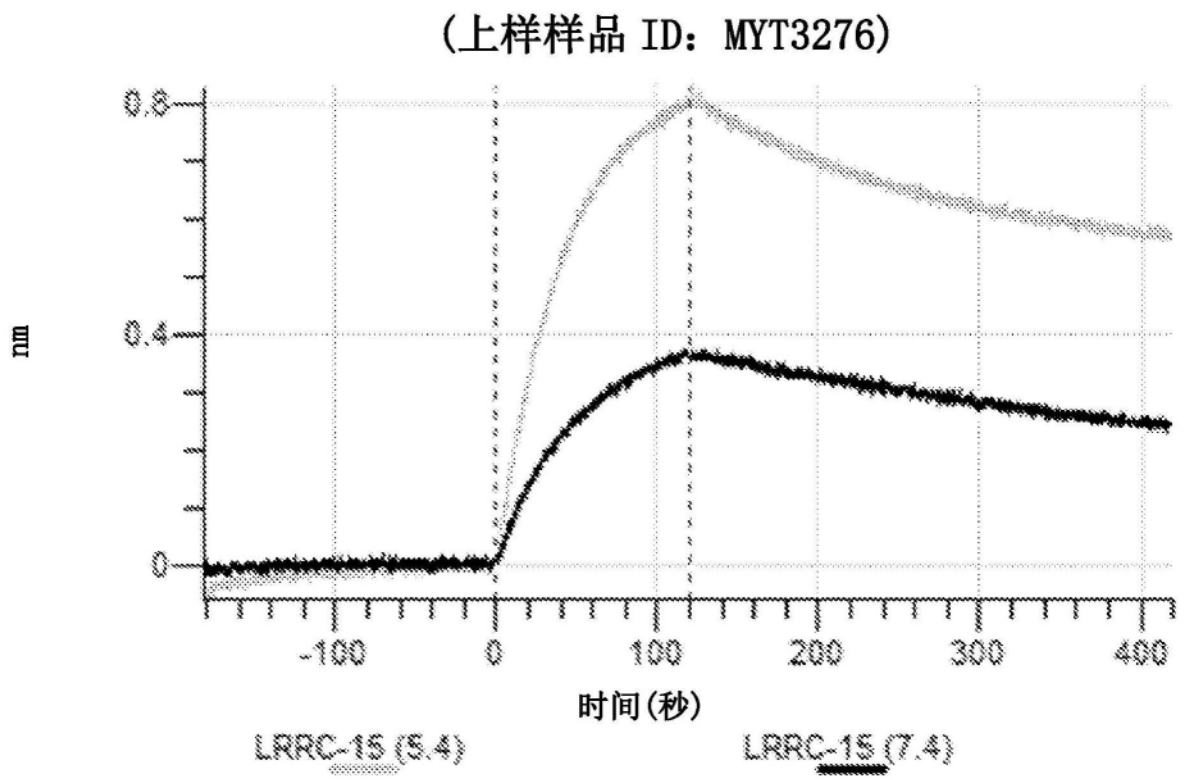

(上样样品 ID：MYT3276)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11Y

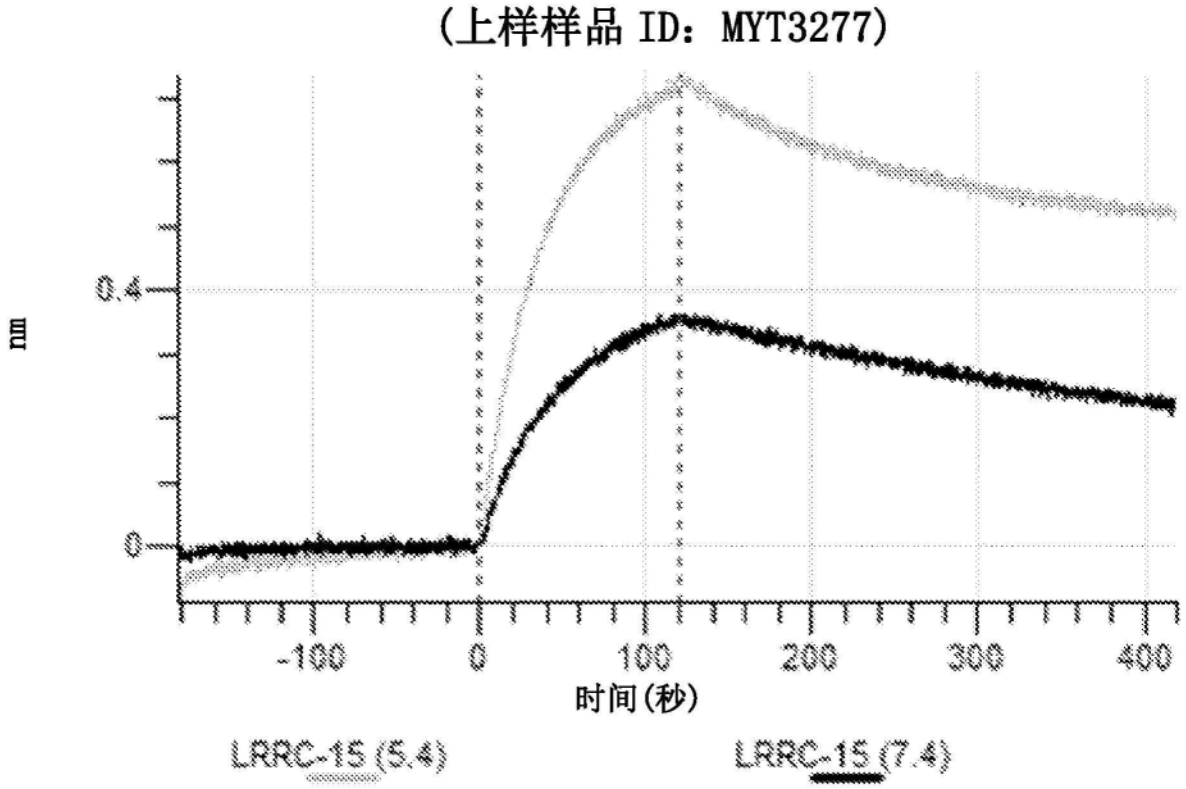

(上样样品 ID：MYT3277)
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11Z

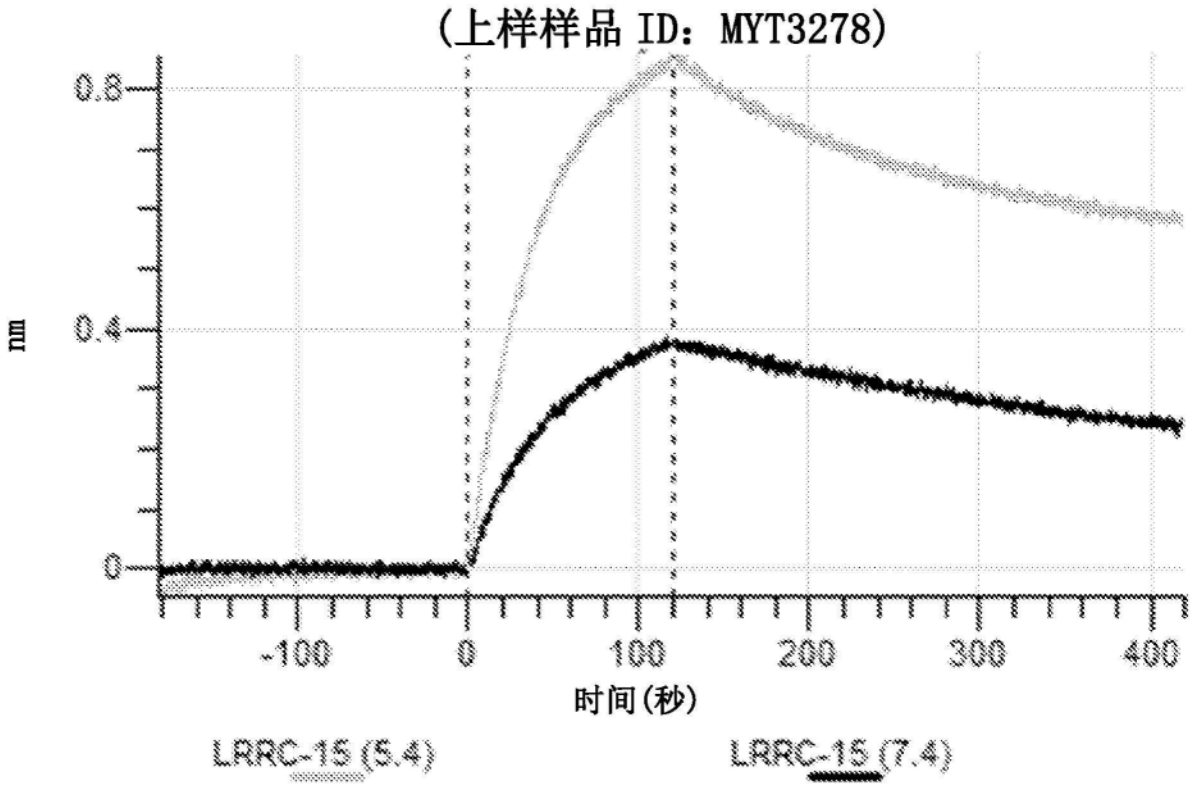

(上样样品 ID：MYT3278)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AA

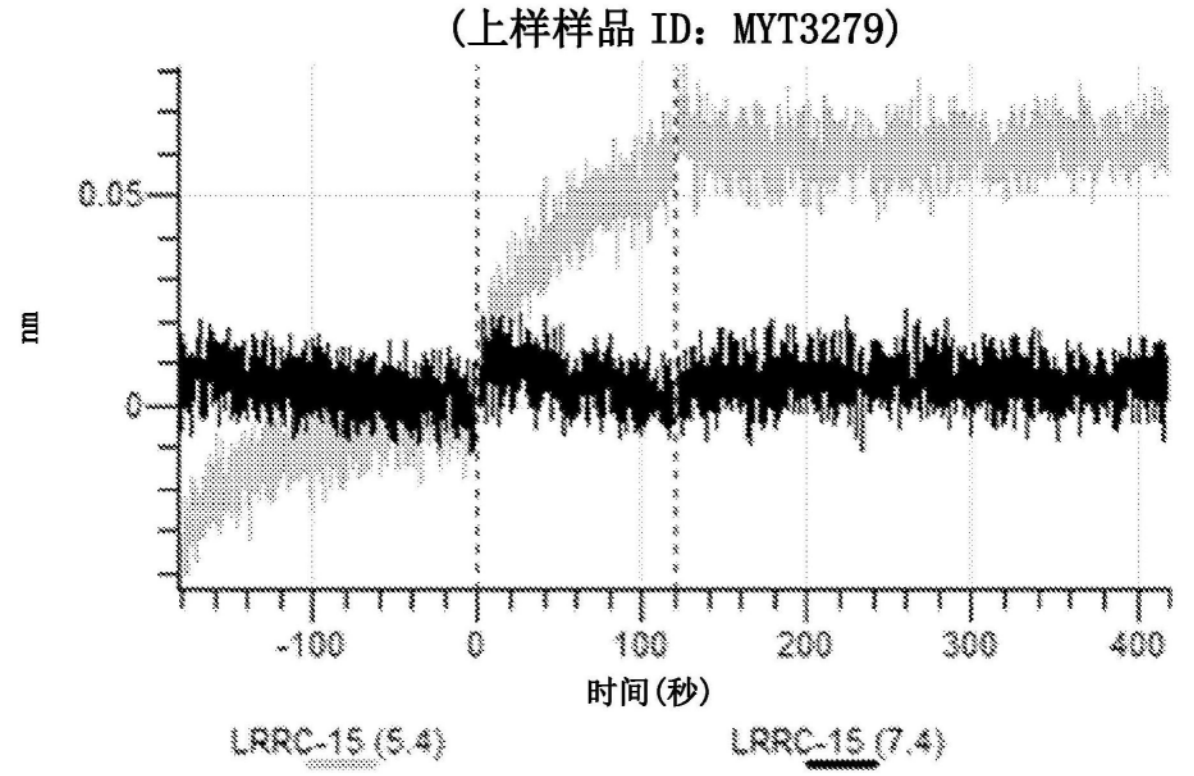

(上样样品 ID：MYT3279)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AB

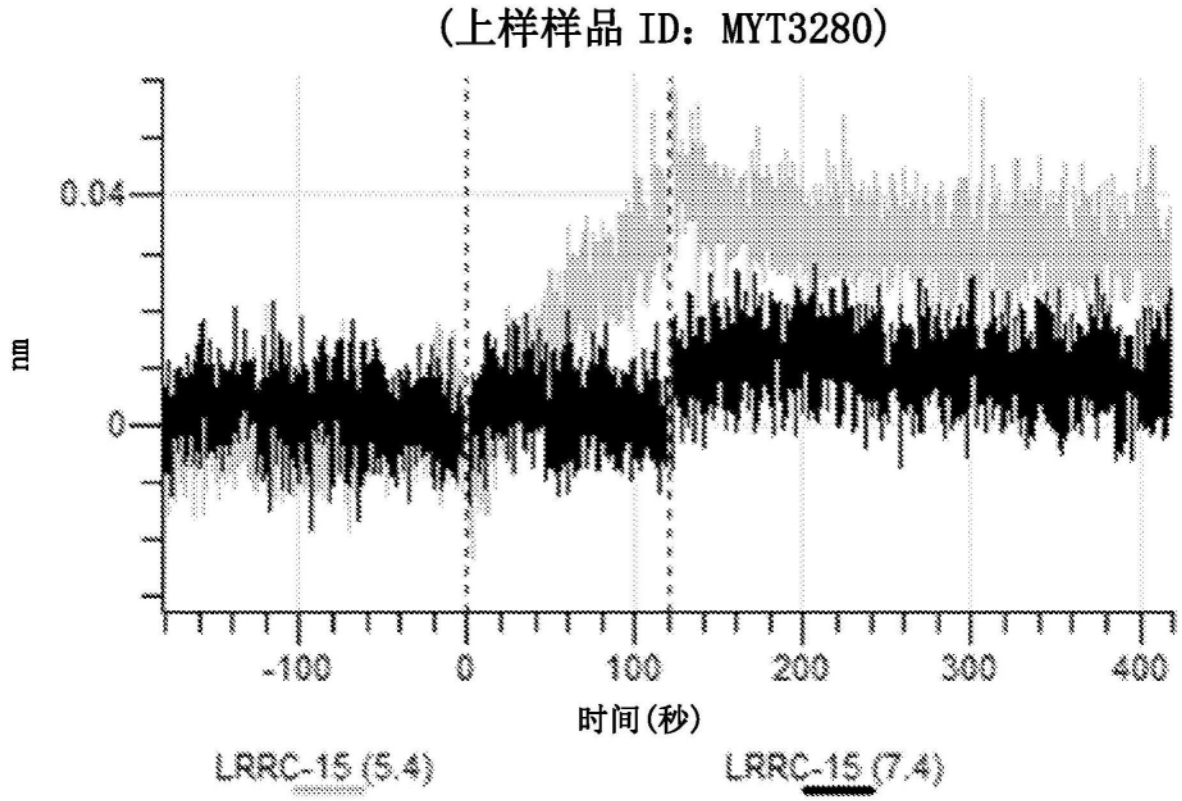

(上样样品 ID：MYT3280)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AC

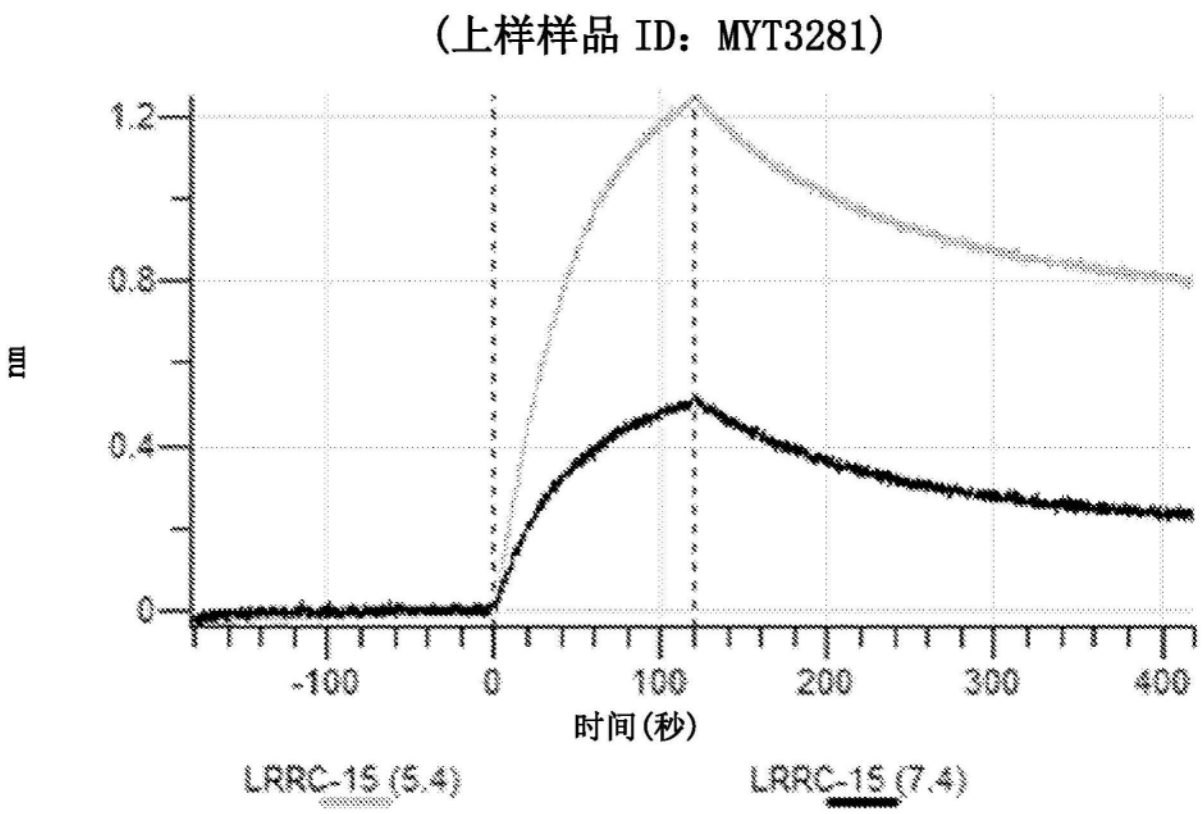

(上样样品 ID：MYT3281)
nm
1.2
0.8
0.4
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AD

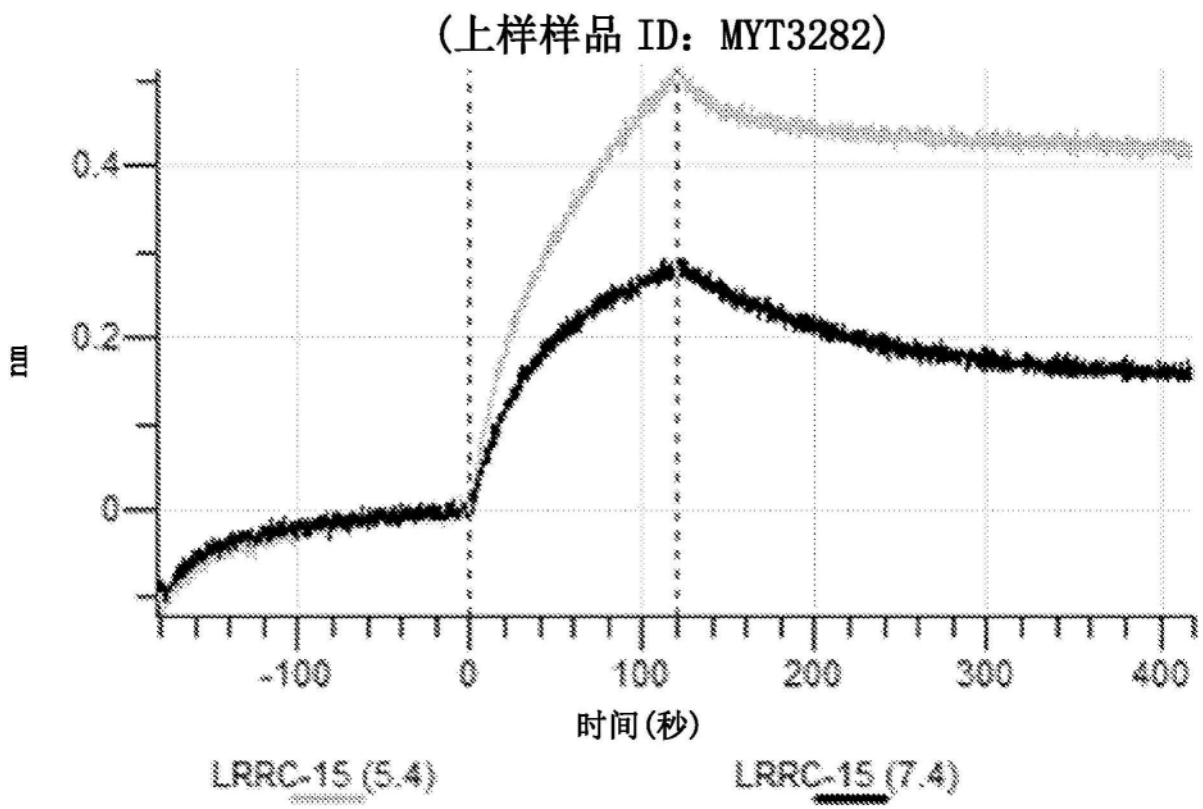

(上样样品 ID：MYT3282)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AE

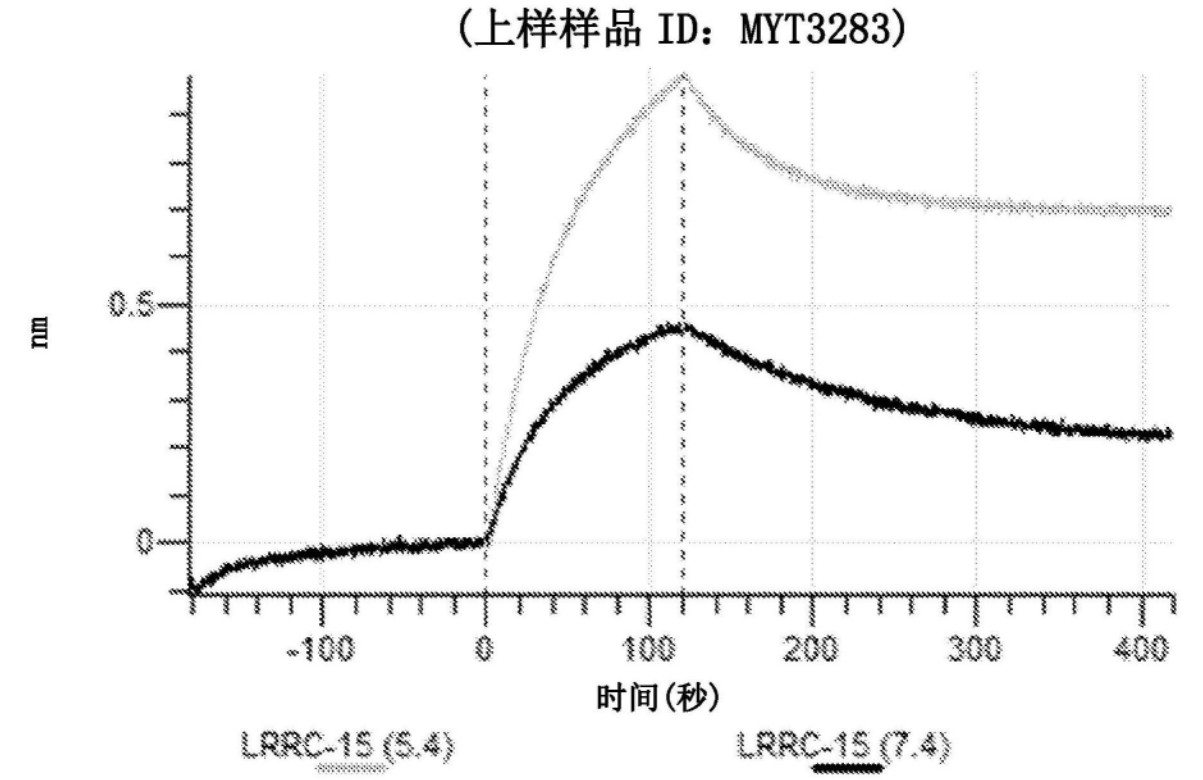

(上样样品 ID：MYT3283)
0.5
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AF

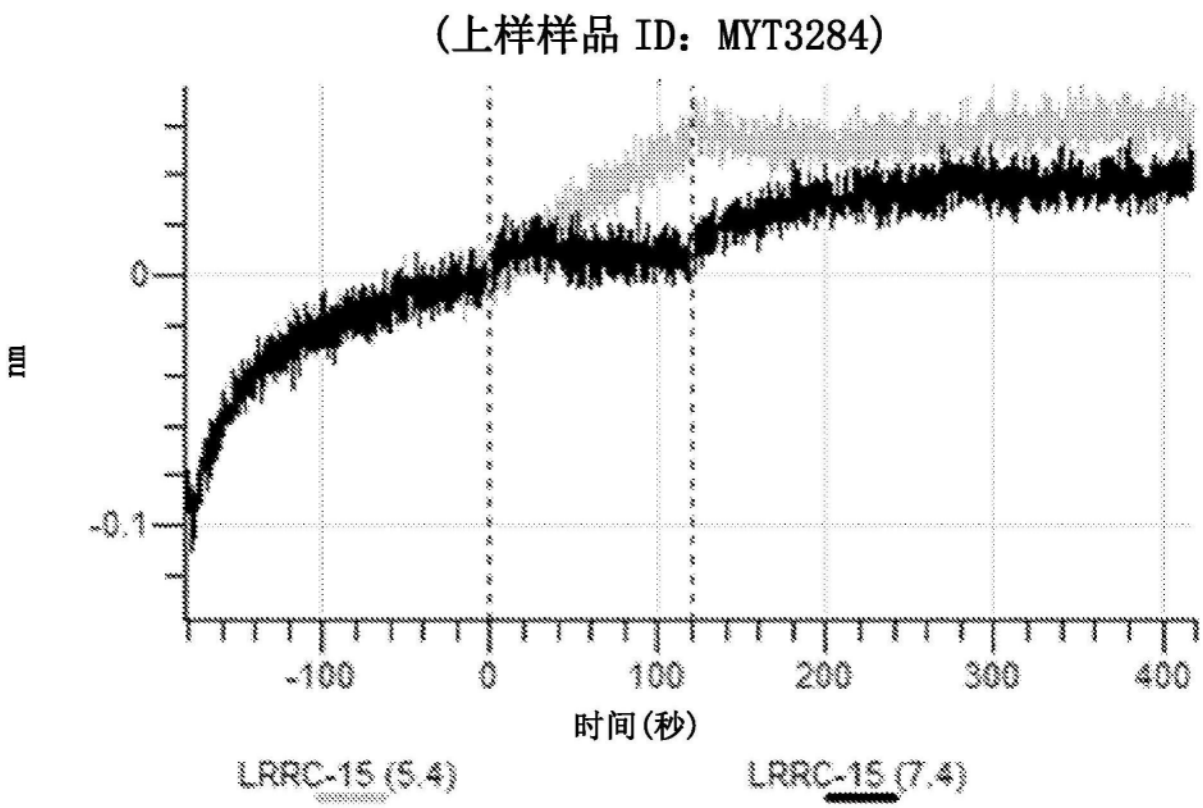

(上样样品 ID：MYT3284)
nm
0
-0.1
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AG

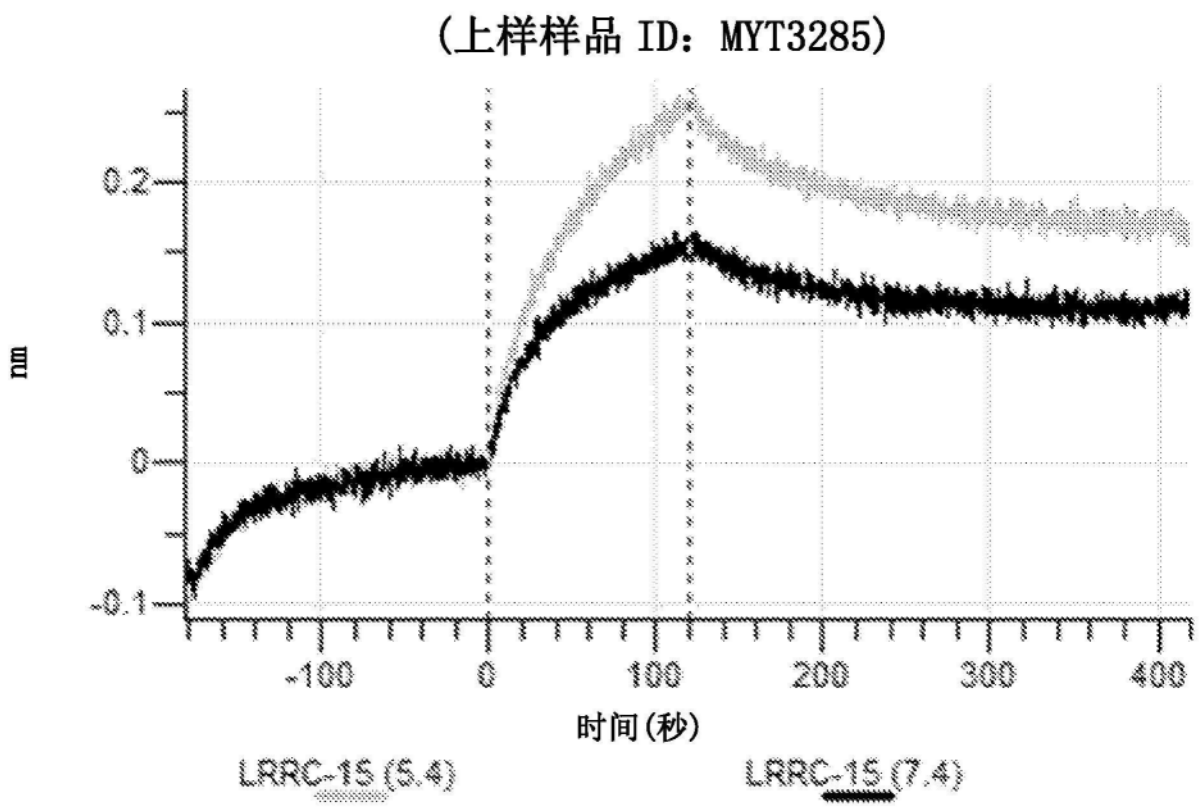

(上样样品 ID：MYT3285)
nm
0.2
0.1
0
-0.1
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AH

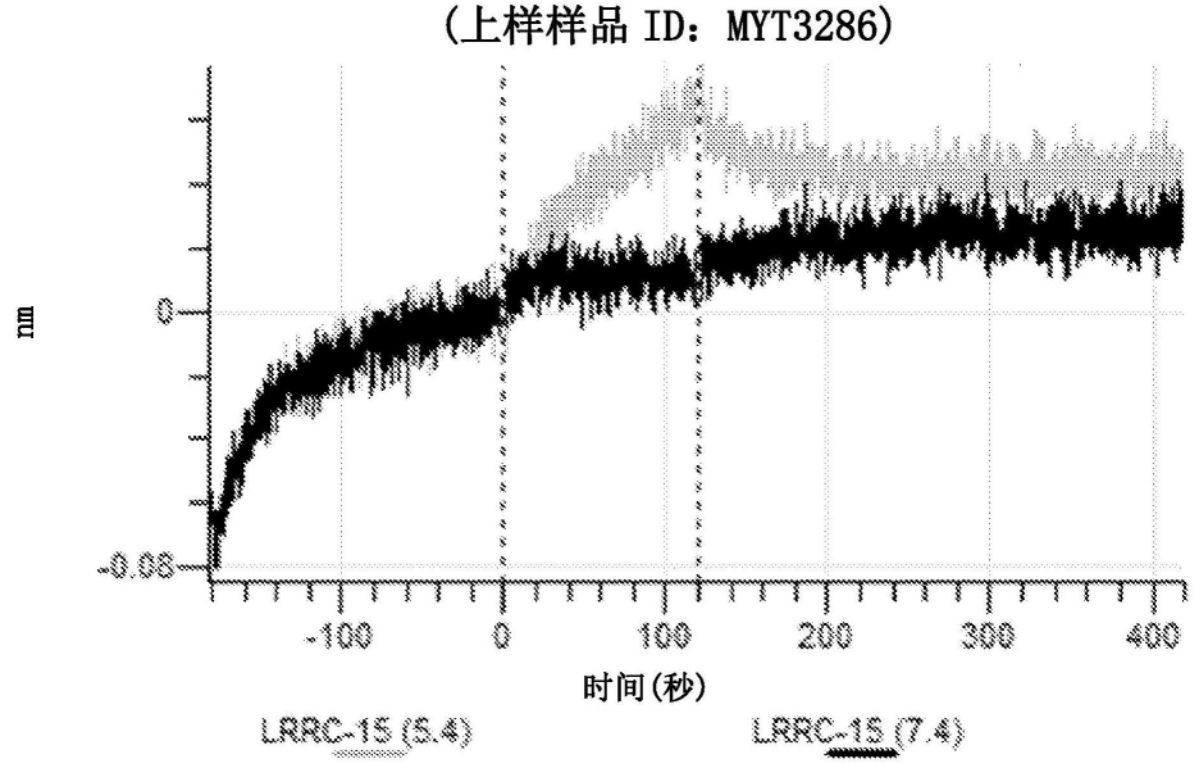

(上样样品 ID：MYT3286)
nm
0
-0.08
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AI

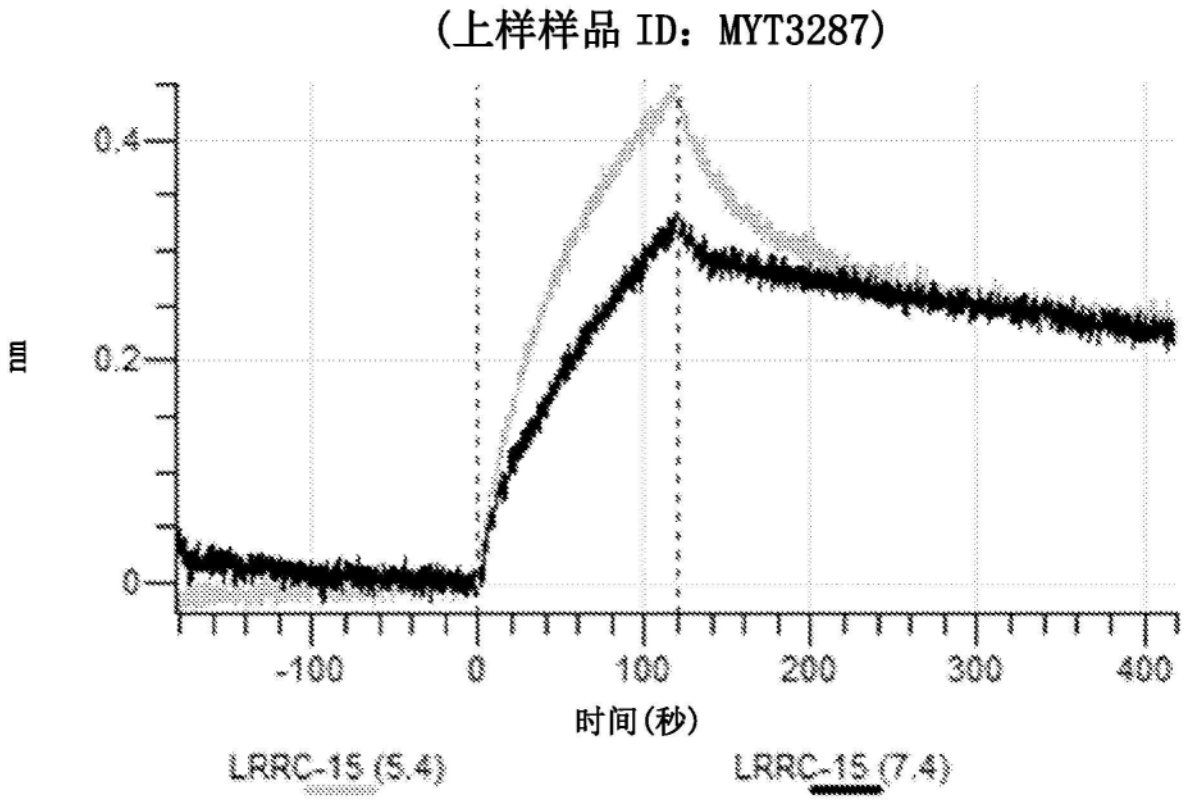

(上样样品 ID：MYT3287)
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AJ

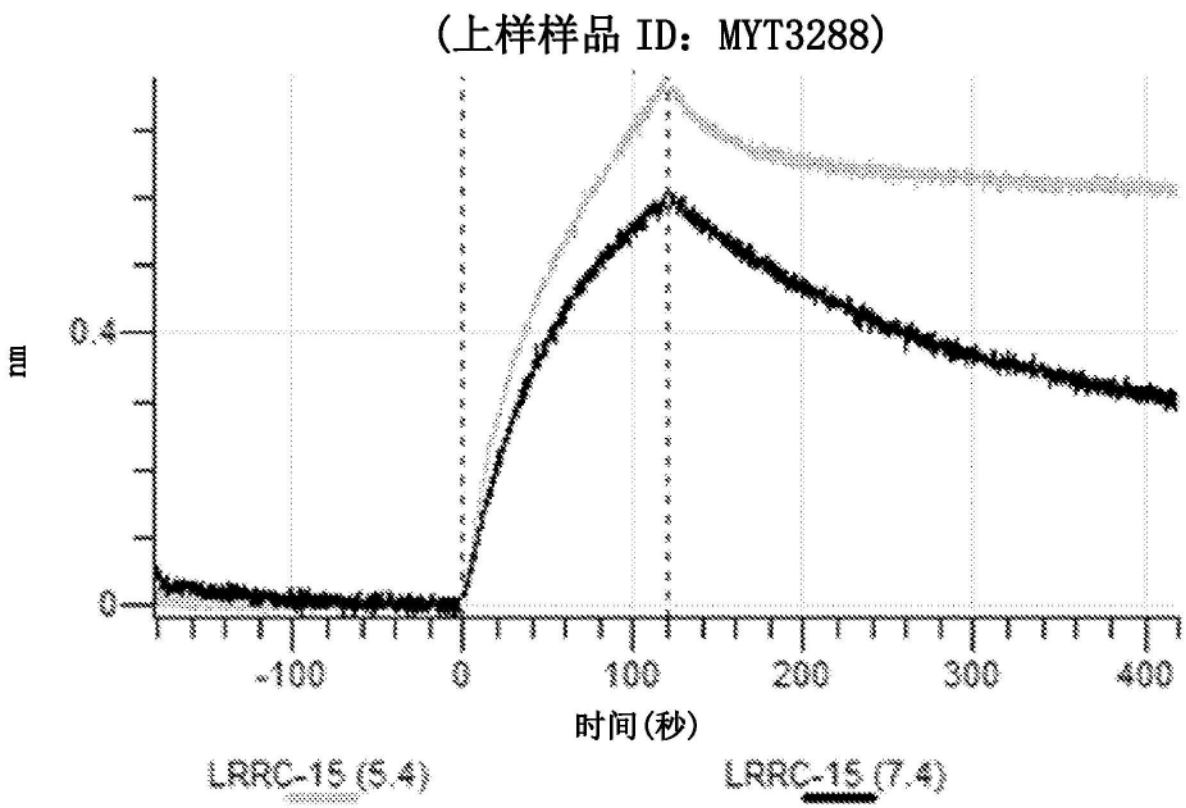

(上样样品 ID：MYT3288)
nm
0.4
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AK

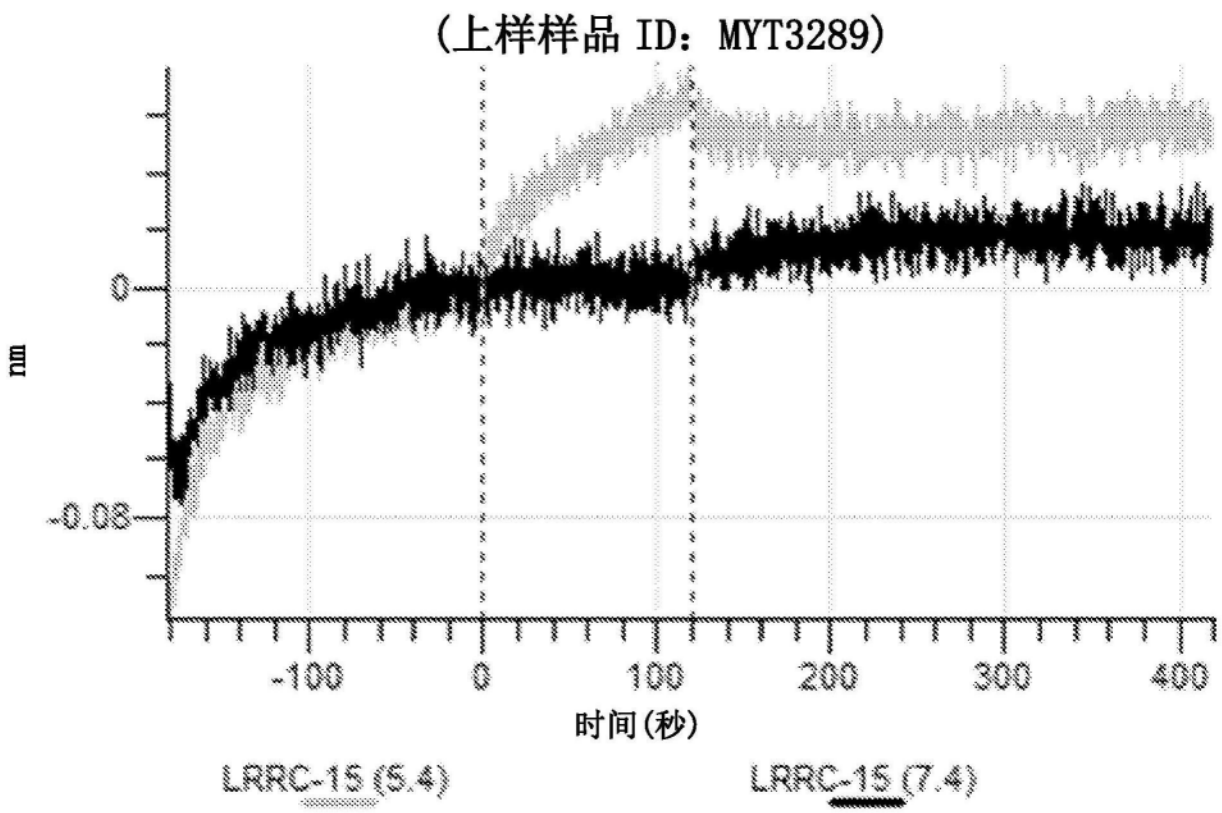

(上样样品 ID：MYT3289)
nm
0
-0.08
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AL

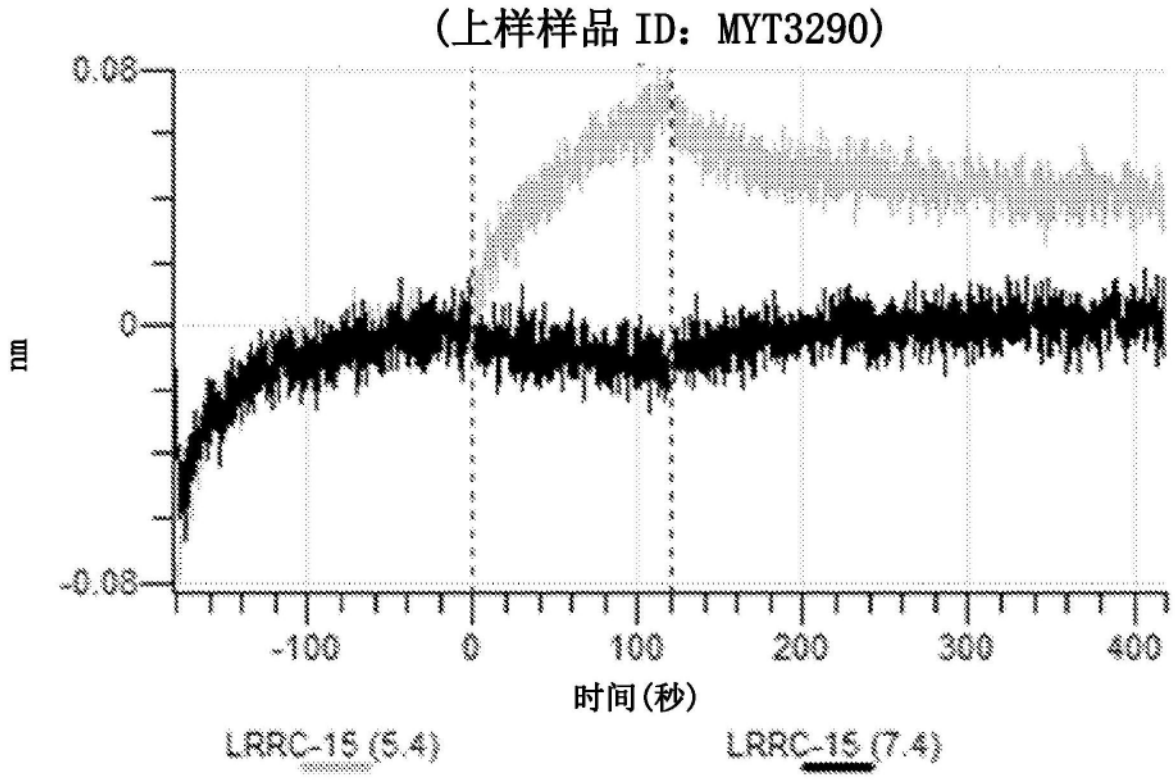

(上样样品 ID：MYT3290)
nm
0.08
0
-0.08
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AM

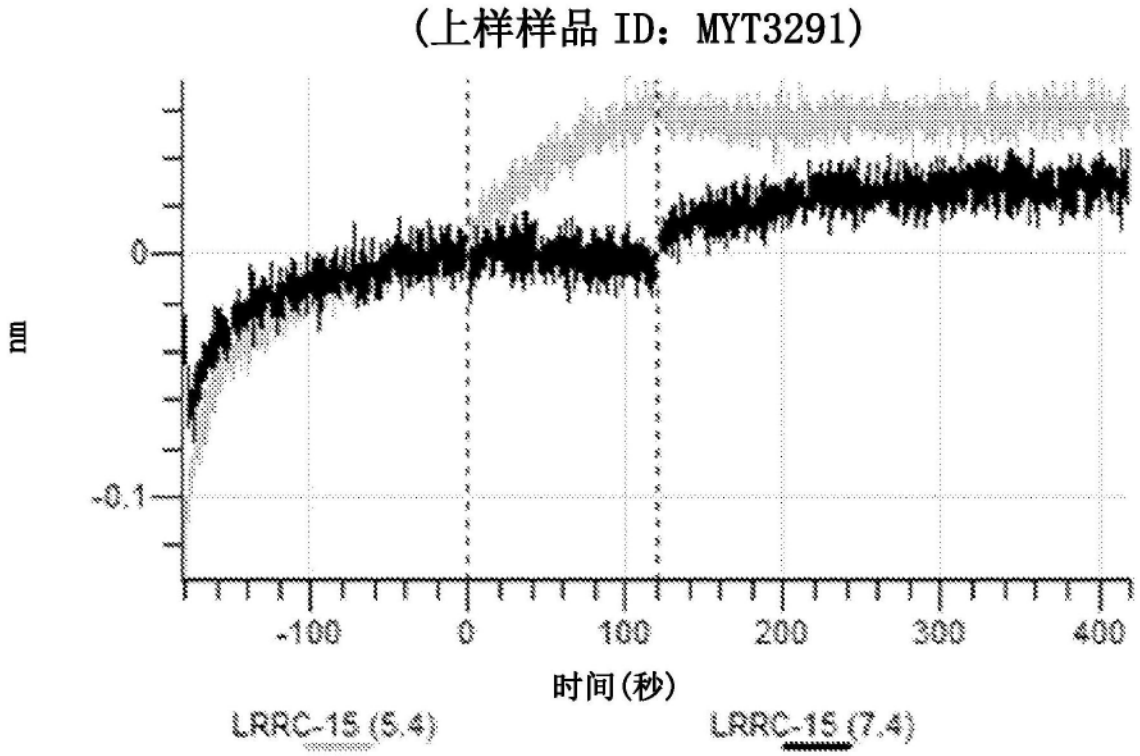

(上样样品 ID：MYT3291)
0
-0.1
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AN

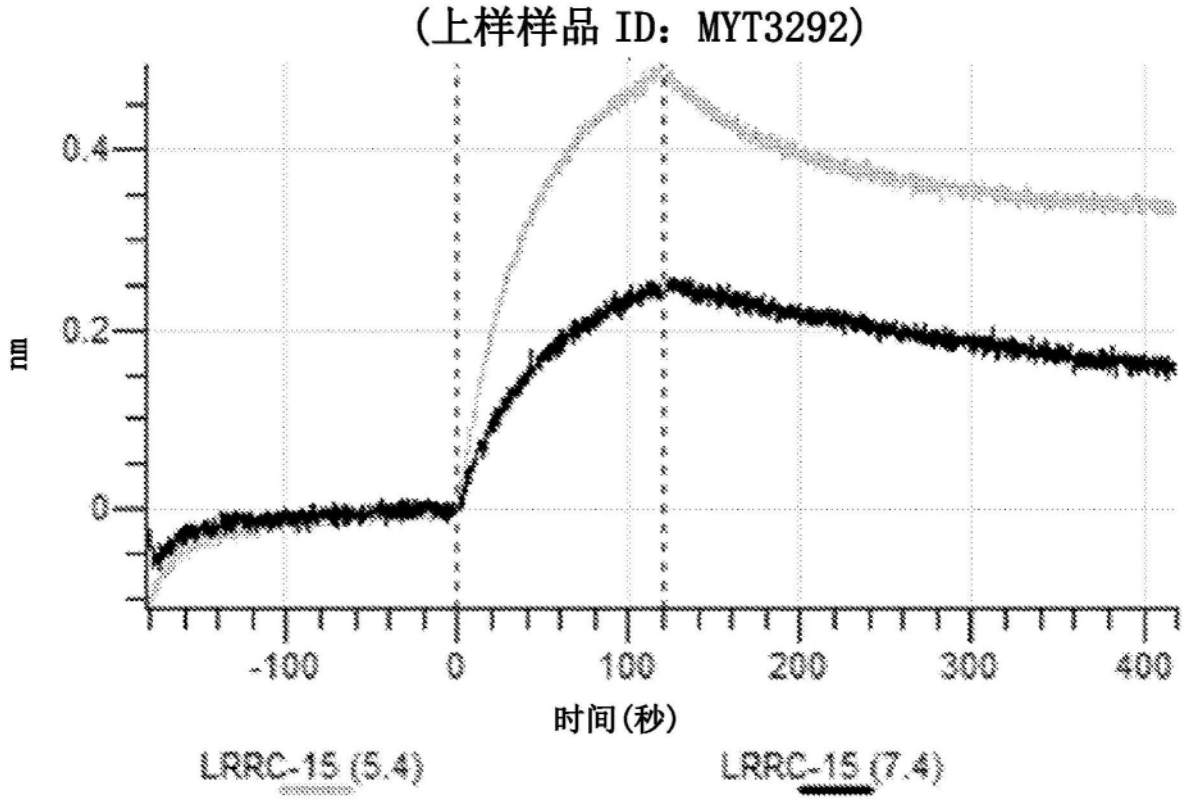

(上样样品 ID：MYT3292)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图11AO

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT3253	92	85						
MYT3254	93	85						
MYT3255	94	85						
MYT3256	95	85						
MYT3257	96	85						
MYT3258	97	85						
MYT3259	98	85						
MYT3260	99	85						
MYT3261	100	85						
MYT3262	101	85						
MYT3263	102	85						
MYT3264	103	85						
MYT3265	104	85						
MYT3266	105	85						
MYT3267	106	85						
MYT3268	107	85						
MYT3269	108	85						
MYT3270	109	85						
MYT3271	110	85						
MYT3272	111	85						
MYT3273	112	85						
MYT3274	113	85						
MYT3275	114	85						
MYT3276	115	85						
MYT3277	116	85						
MYT3278	117	85						
MYT3279	118	85						
MYT3280	119	85						
MYT3281	120	85						
MYT3282	121	85						
MYT3283	122	85						
MYT3284	123	85						
MYT3285	124	85						
MYT3286	125	85						
MYT3287	126	85						
MYT3288	127	85						
MYT3289	128	85						
MYT3290	129	85						
MYT3291	130	85						
MYT3292	131	85						

图12

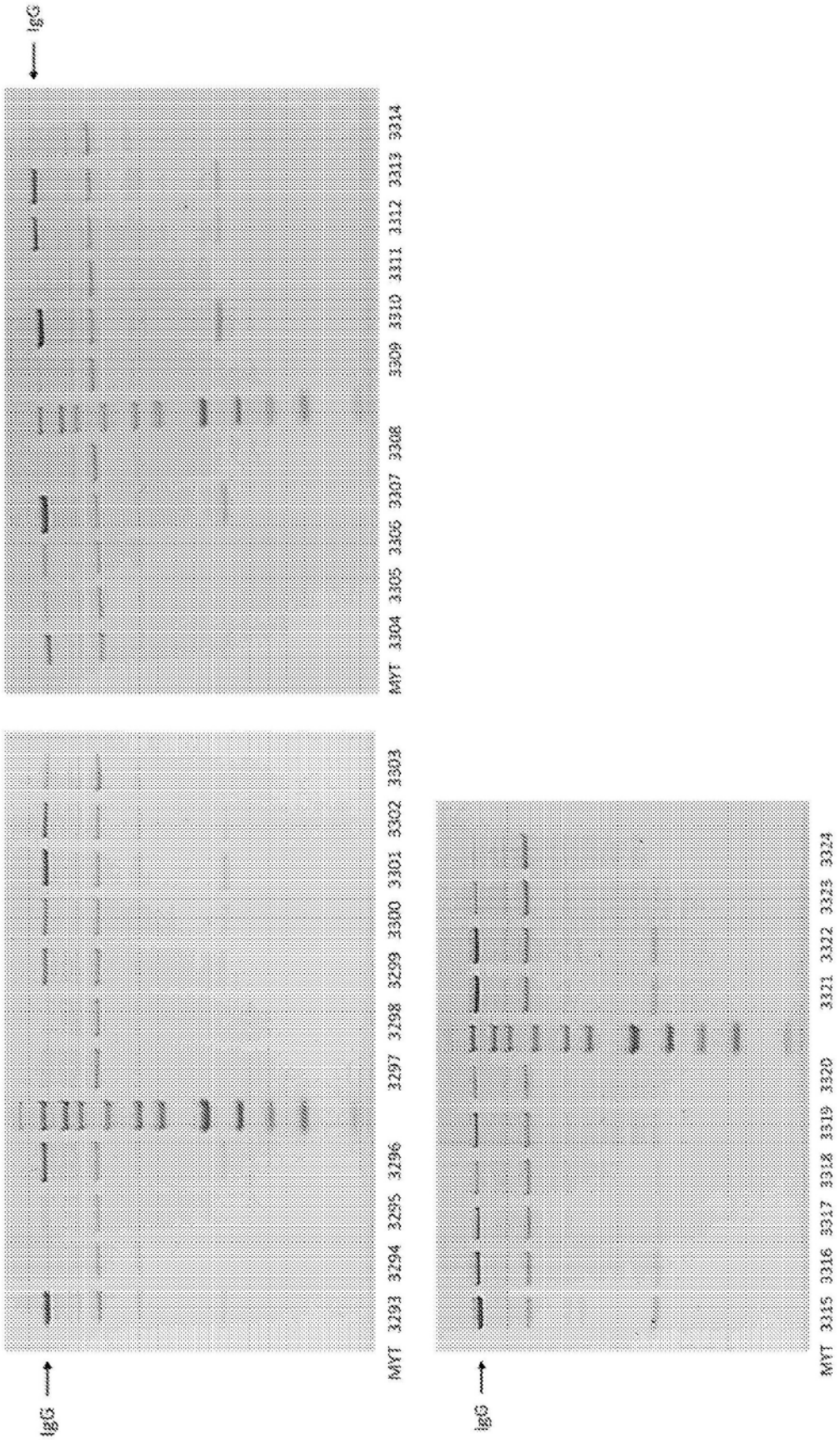

IgG
MYT 3293 3294 3295 3296 3297 3298 3299 3300 3301 3302 3303
IgG
MYT 3304 3305 3306 3307 3308 3309 3310 3311 3312 3313 3314
IgG
MYT 3315 3316 3317 3318 3319 3320 3321 3322 3323 3324

图13

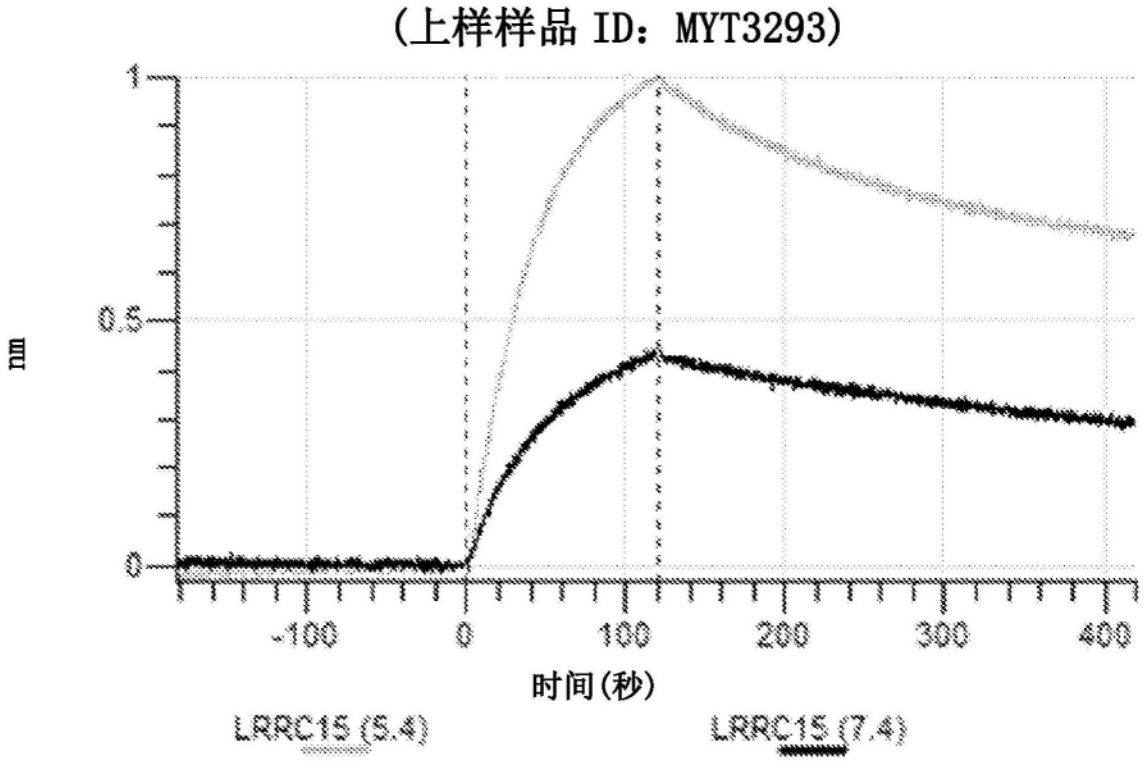

(上样样品 ID：MYT3293)
1
0.5
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14A

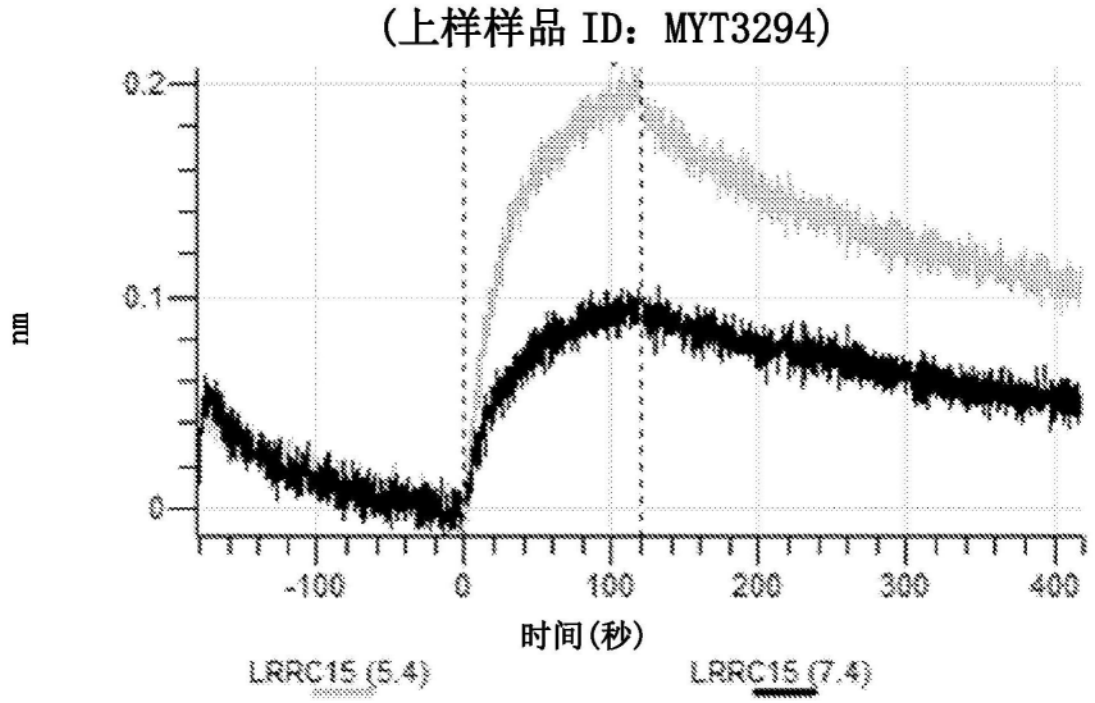

(上样样品 ID：MYT3294)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14B

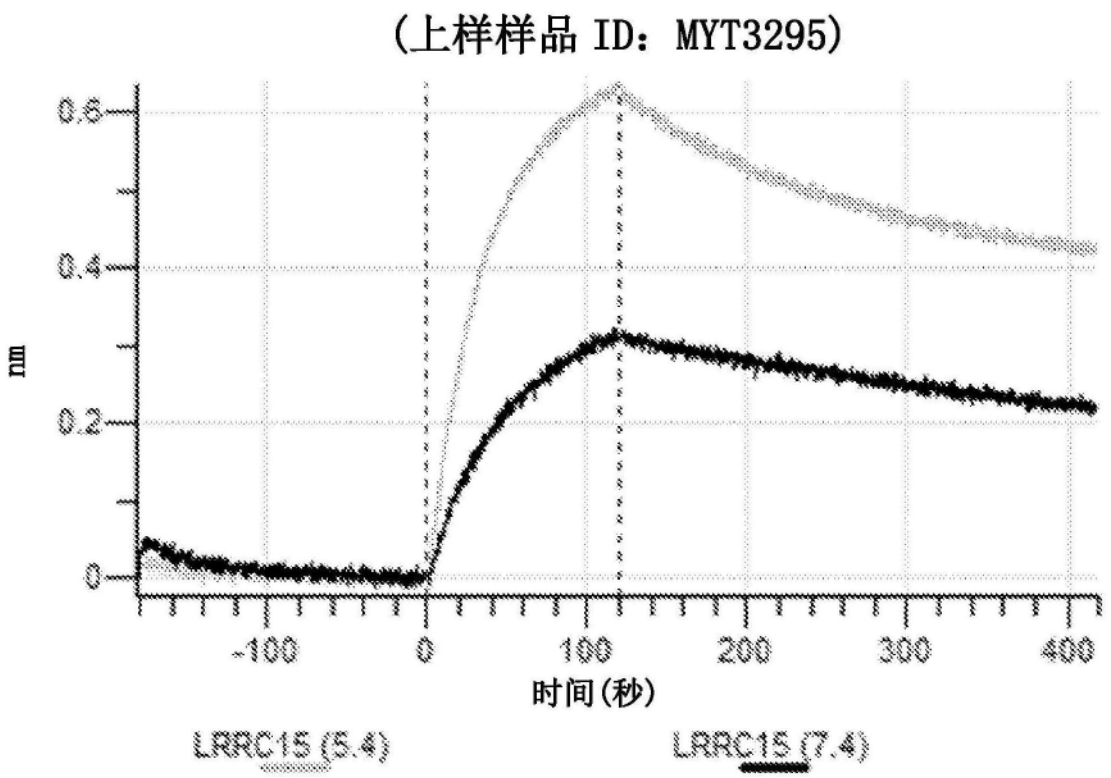

(上样样品 ID：MYT3295)
0.6
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14C

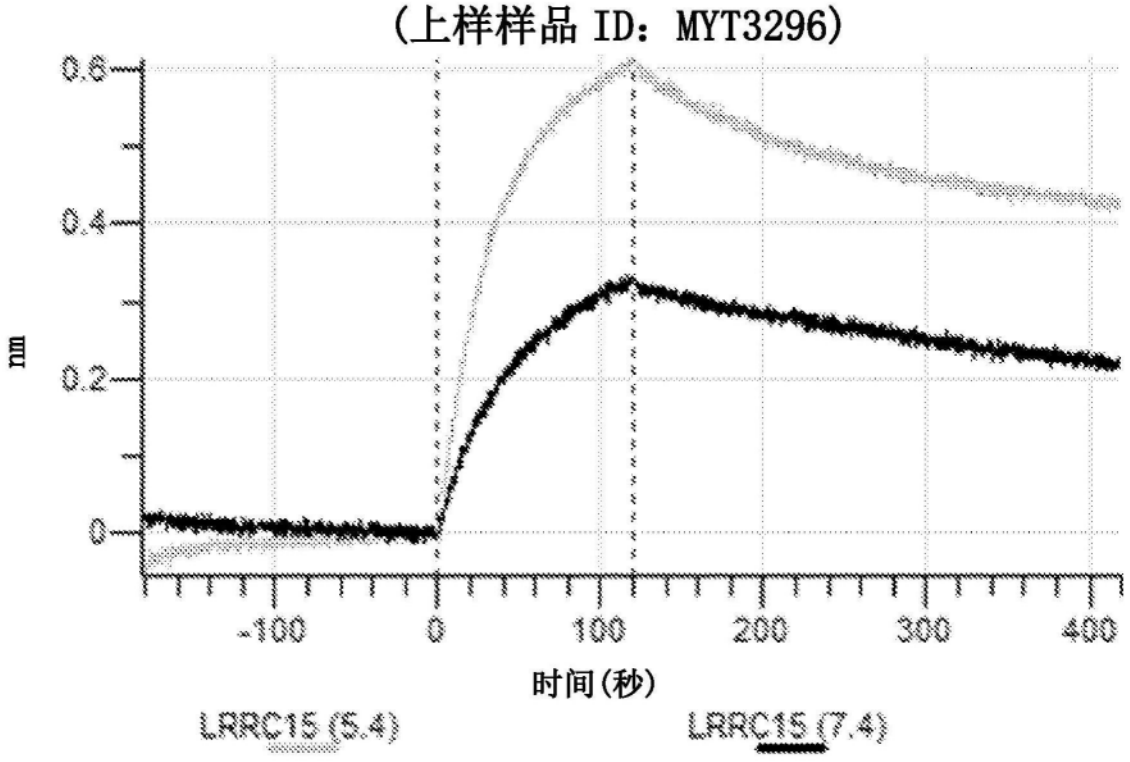

(上样样品 ID：MYT3296)
0.6
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14D

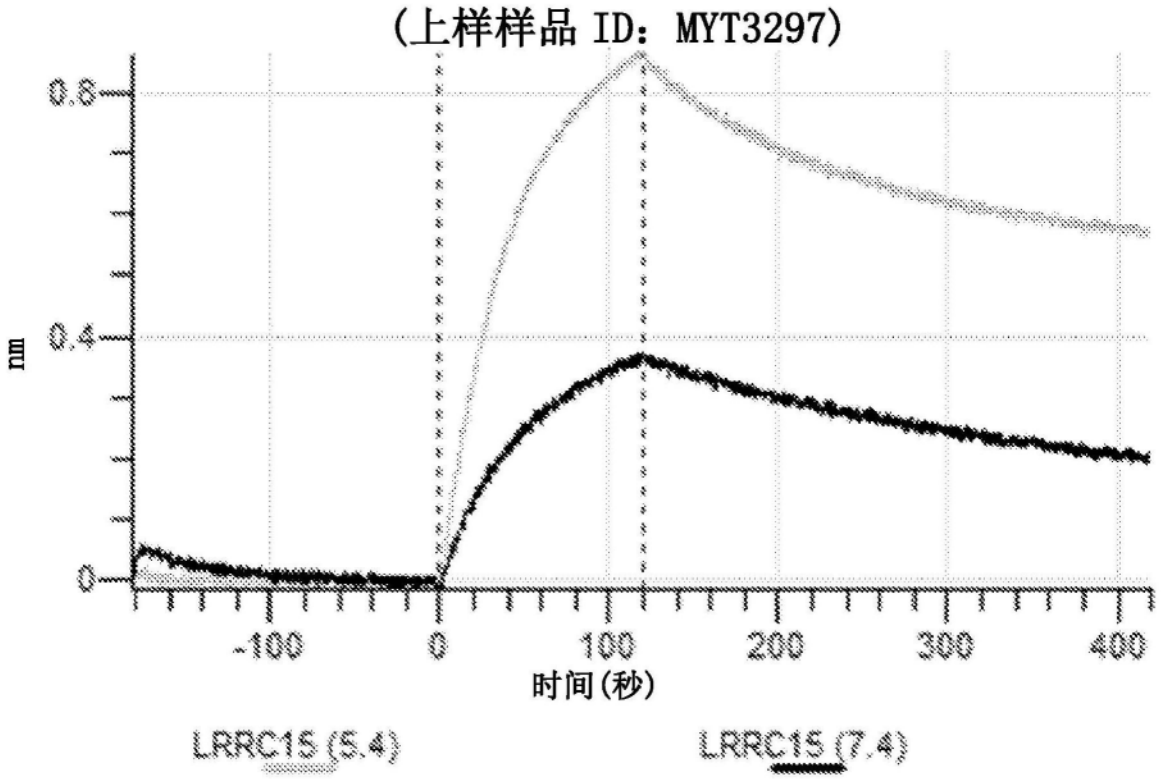

(上样样品 ID：MYT3297)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14E

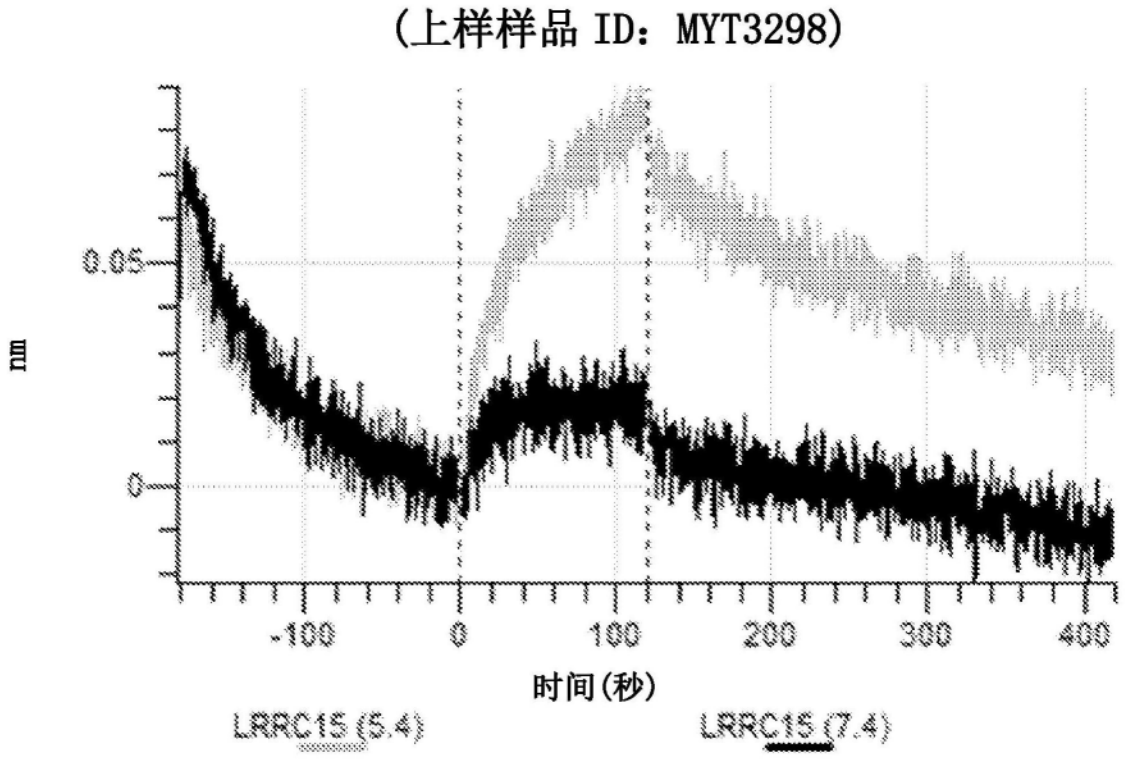

(上样样品 ID：MYT3298)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14F

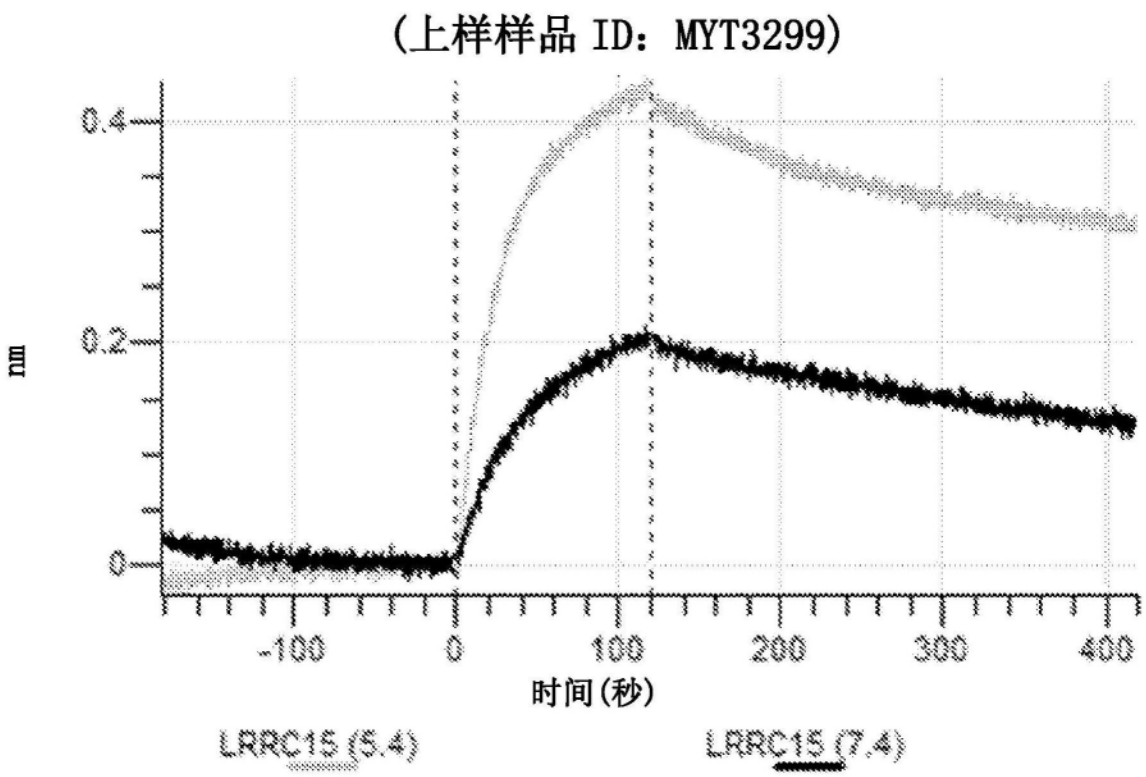

(上样样品 ID：MYT3299)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14G

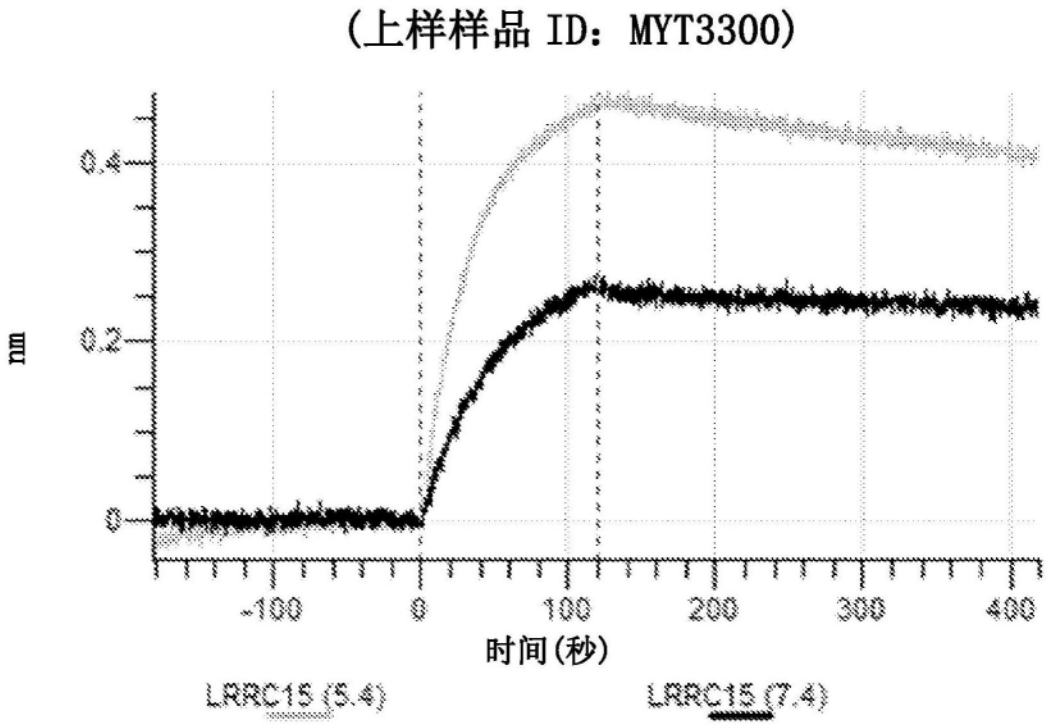

(上样样品 ID：MYT3300)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14H

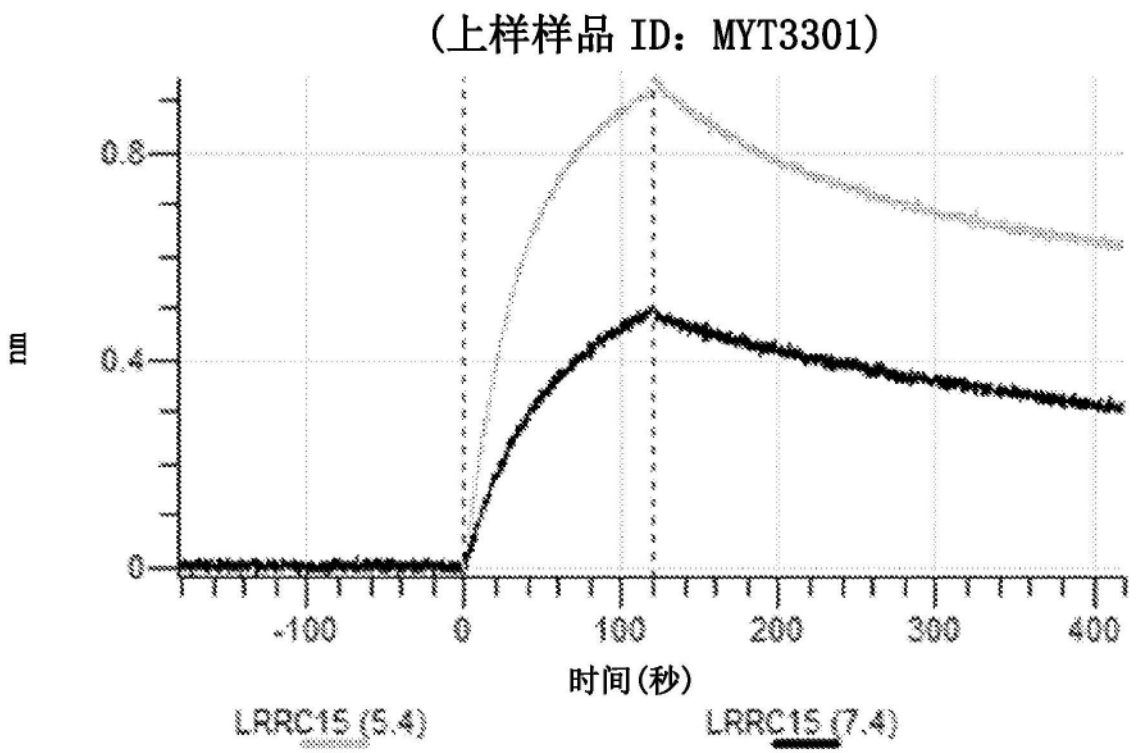

(上样样品 ID：MYT3301)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14I

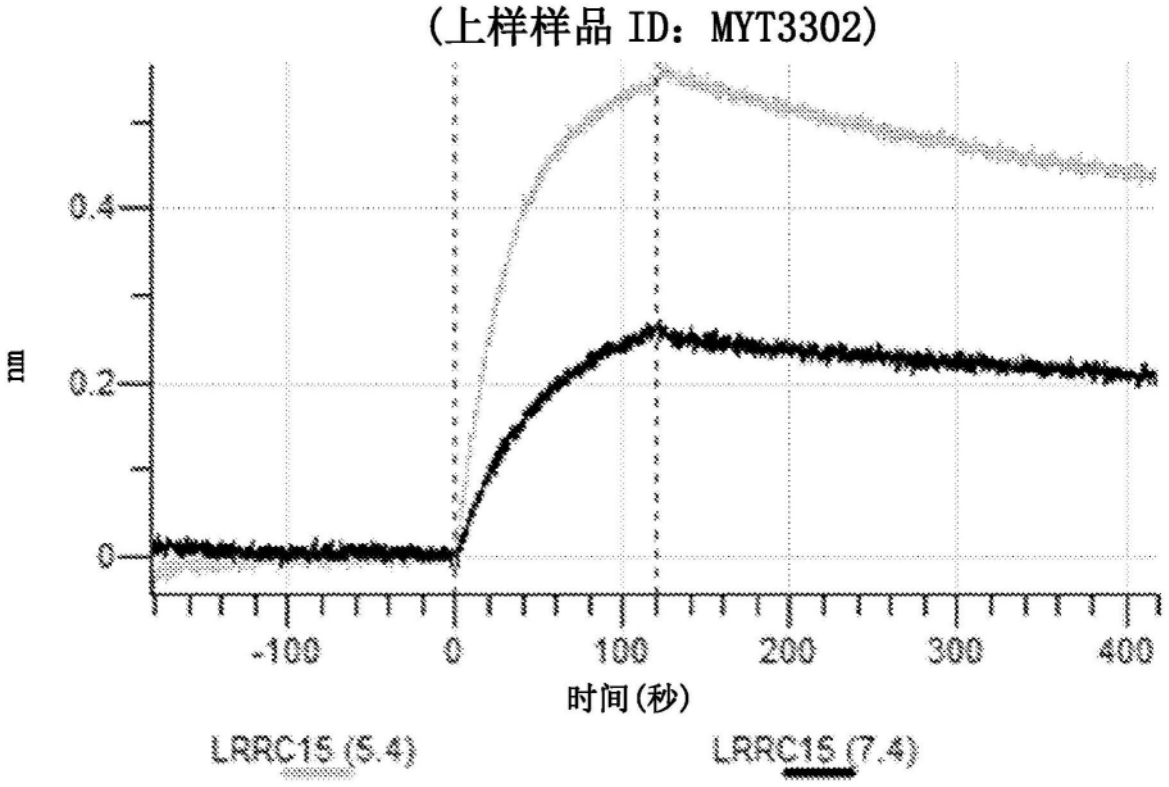

(上样样品 ID：MYT3302)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14J

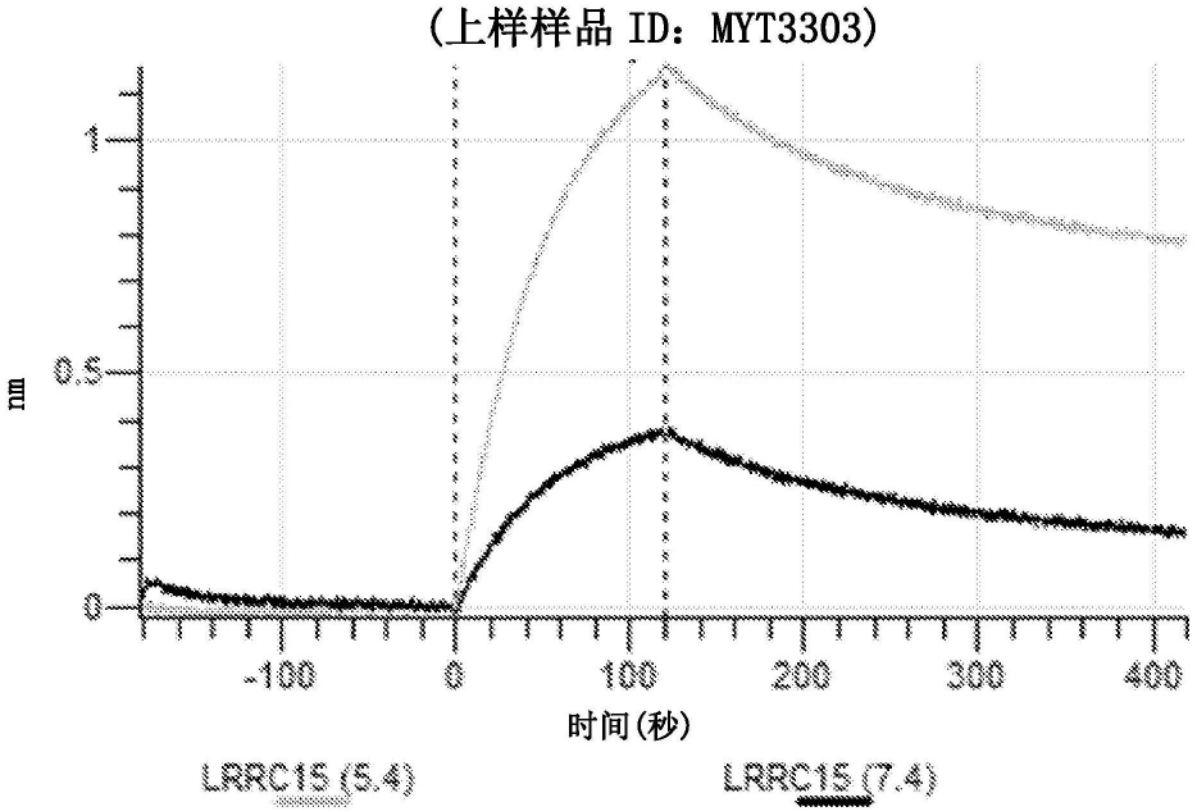

(上样样品 ID：MYT3303)
nm
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14K

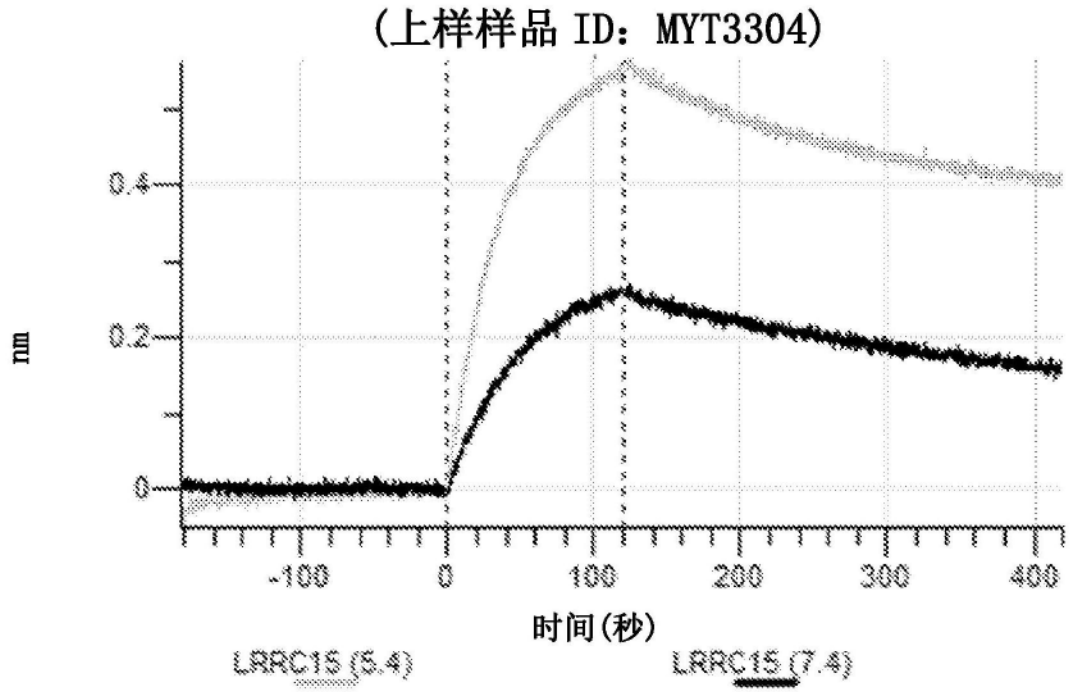

(上样样品 ID：MYT3304)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14L

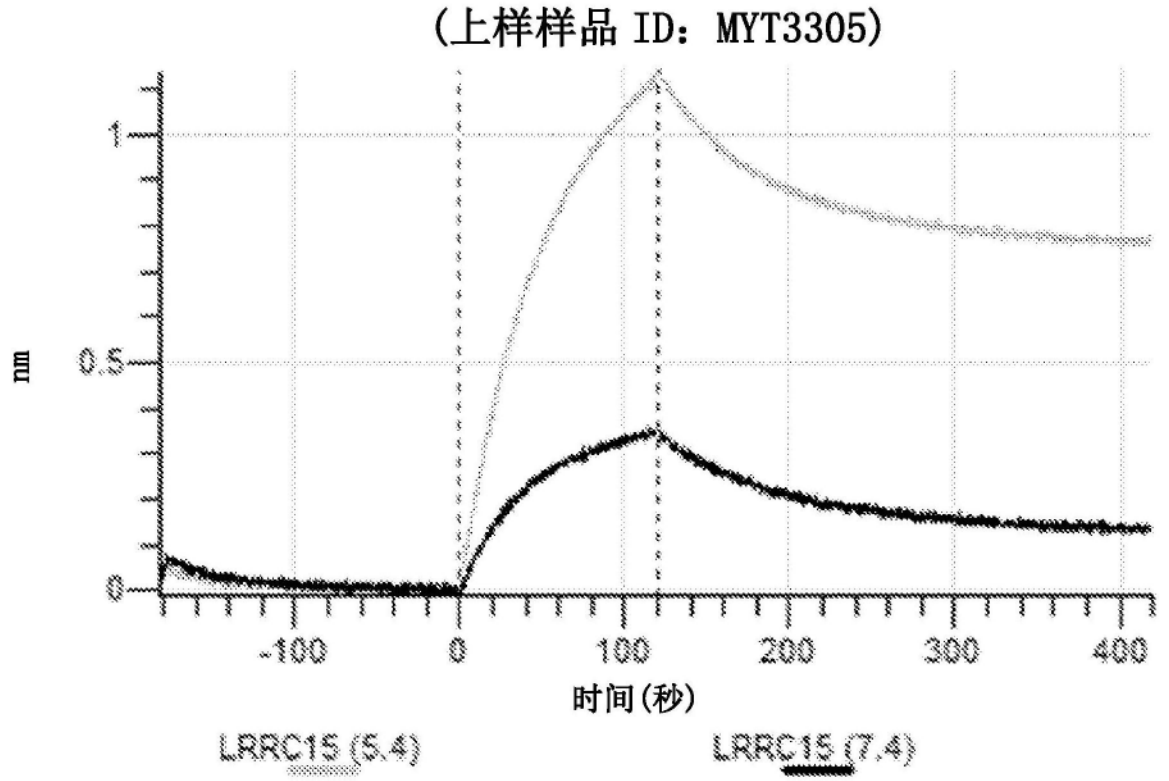

(上样样品 ID：MYT3305)
nm
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14M

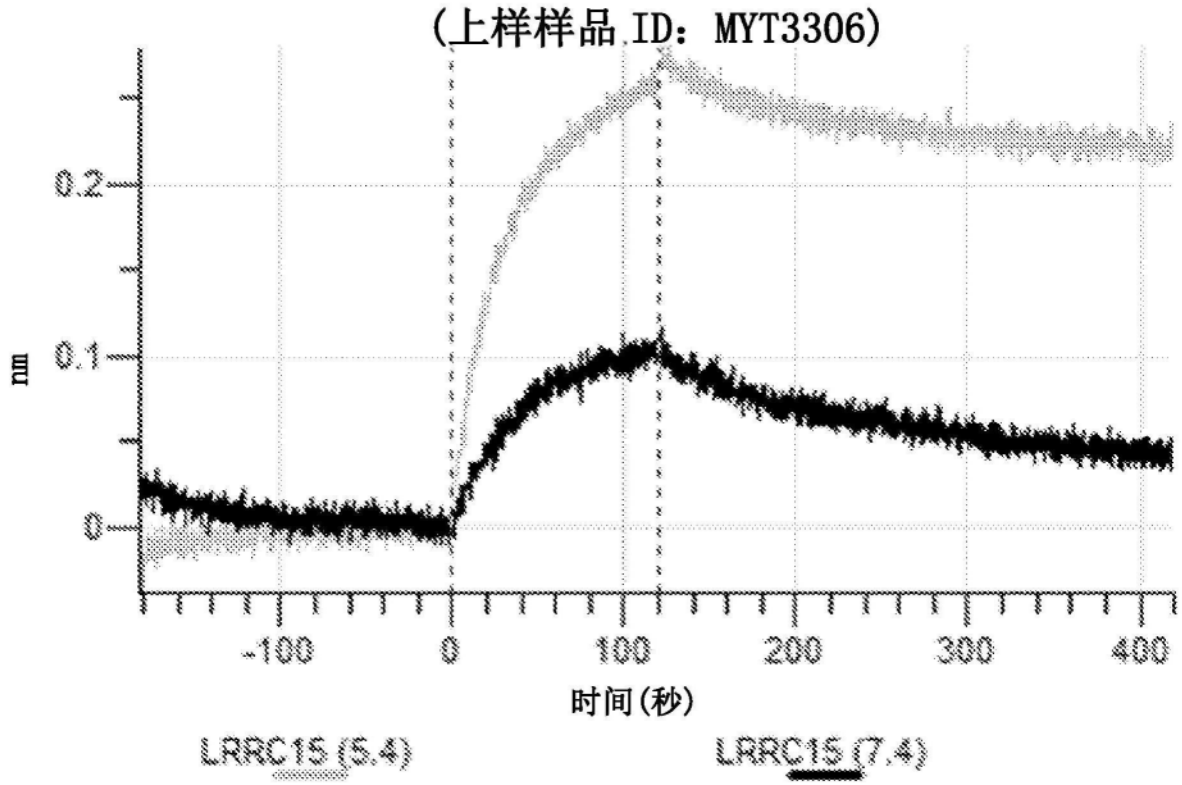

(上样样品 ID：MYT3306)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14N

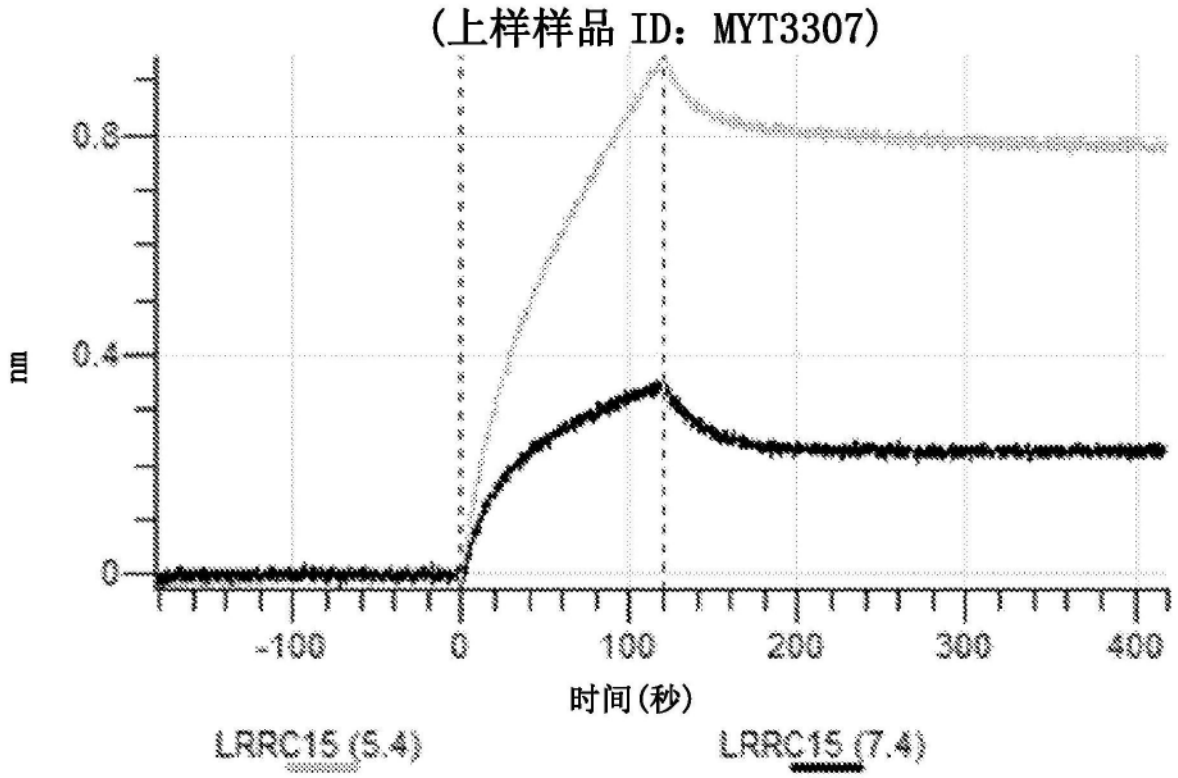

(上样样品 ID：MYT3307)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图140

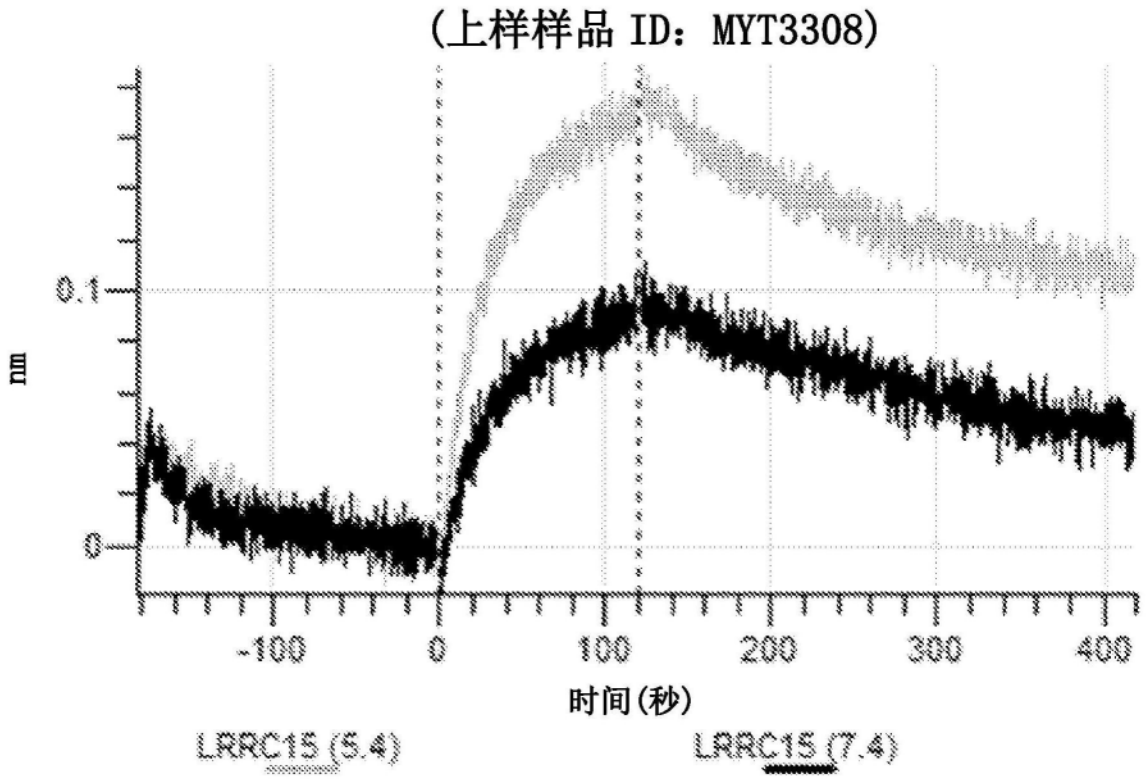

(上样样品 ID：MYT3308)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14P

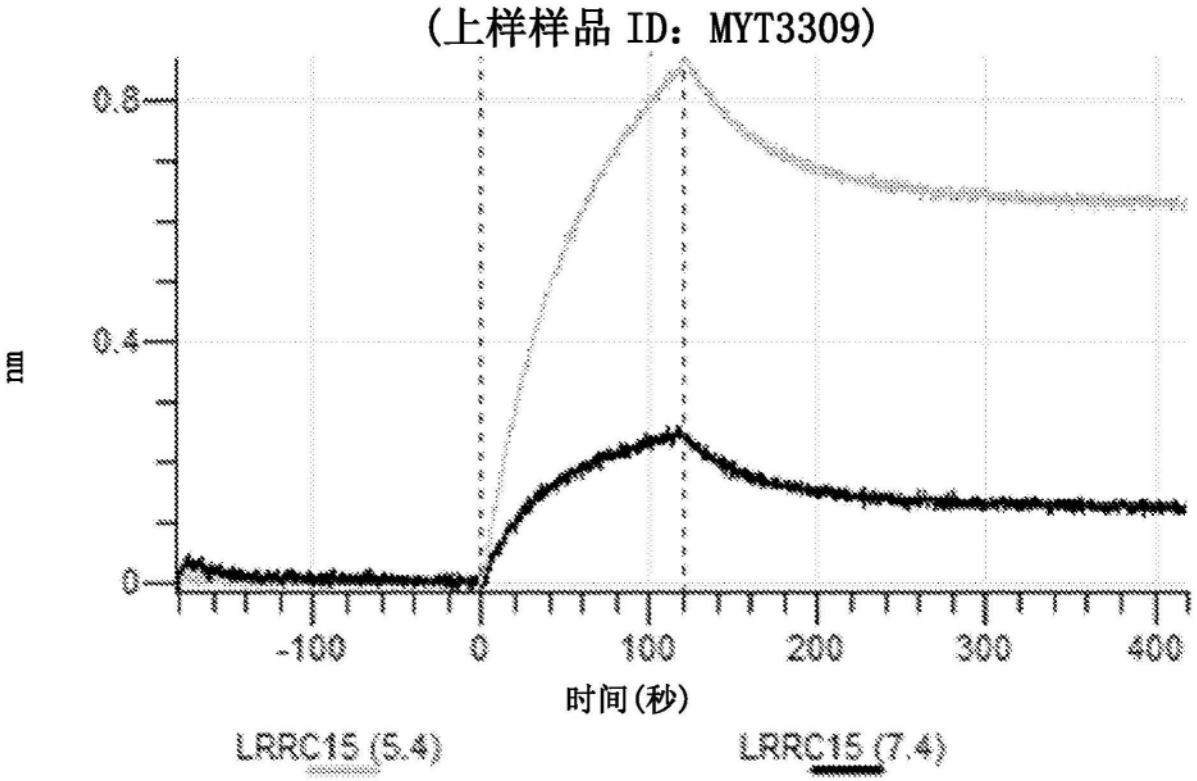

(上样样品 ID：MYT3309)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14Q

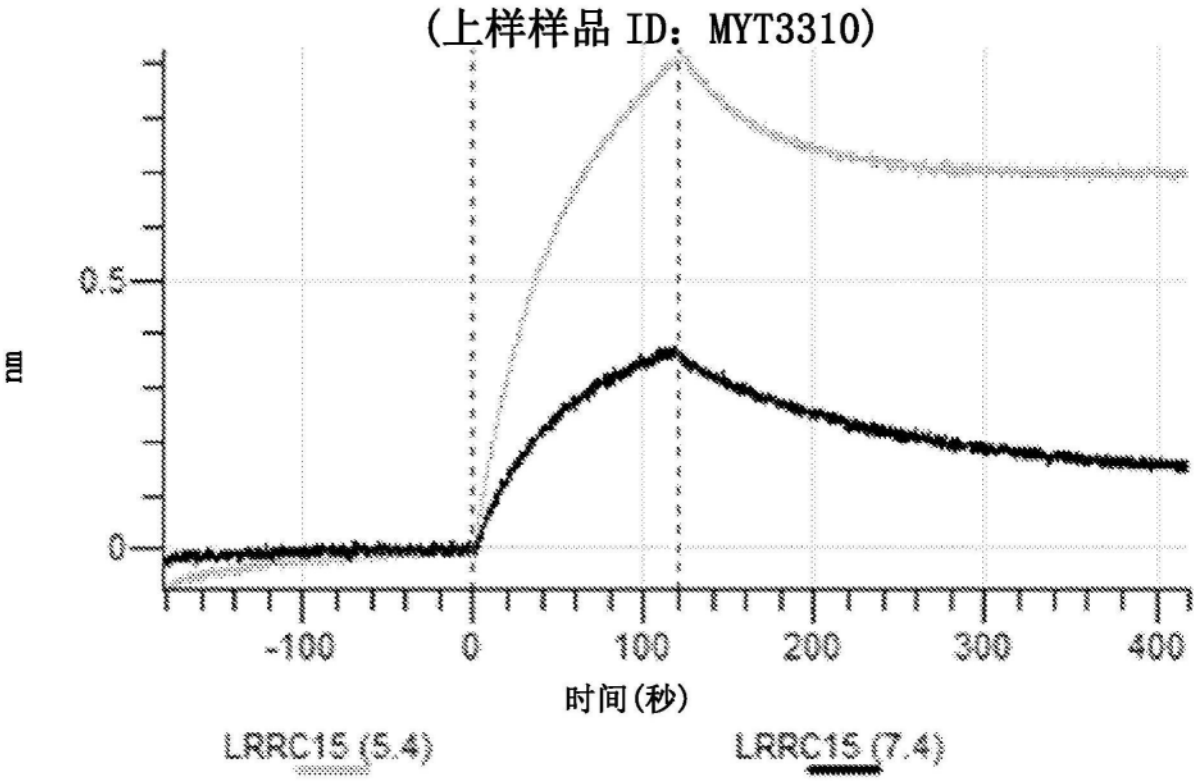

(上样样品 ID：MYT3310)
0.5
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14R

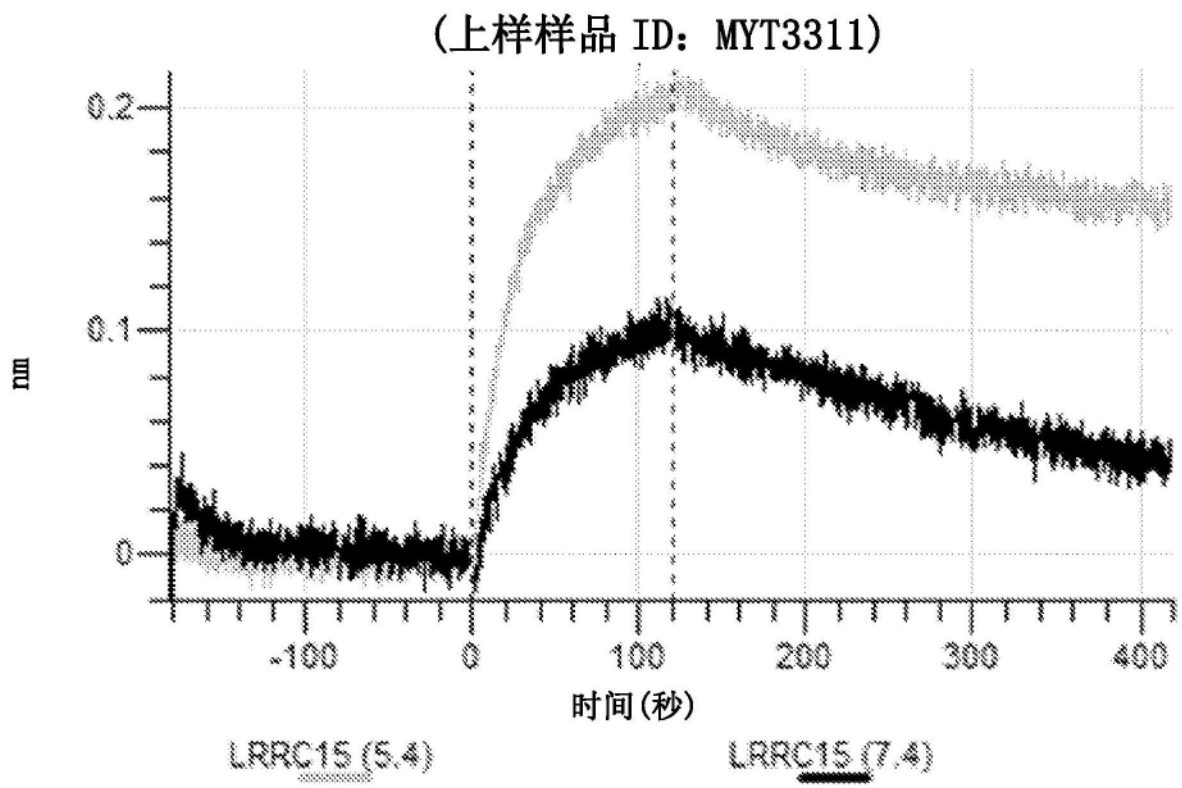

(上样样品 ID：MYT3311)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14S

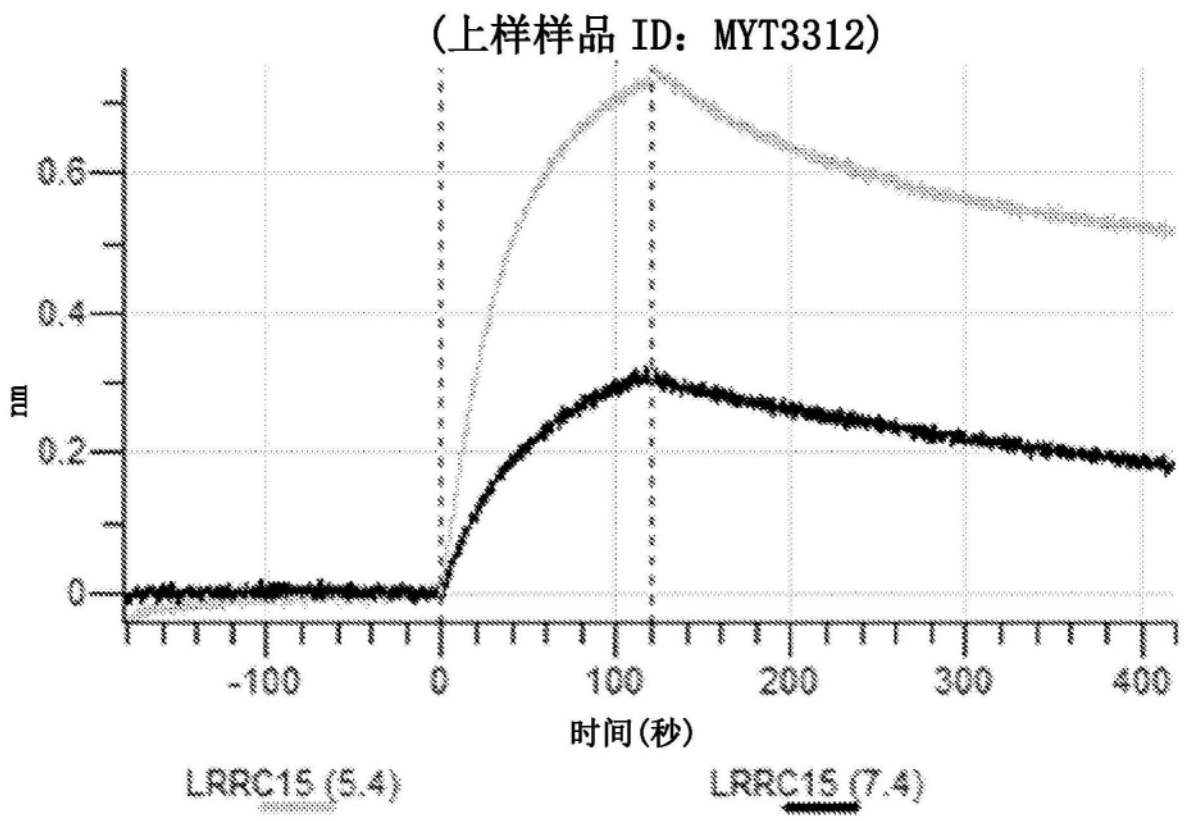

(上样样品 ID：MYT3312)
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14T

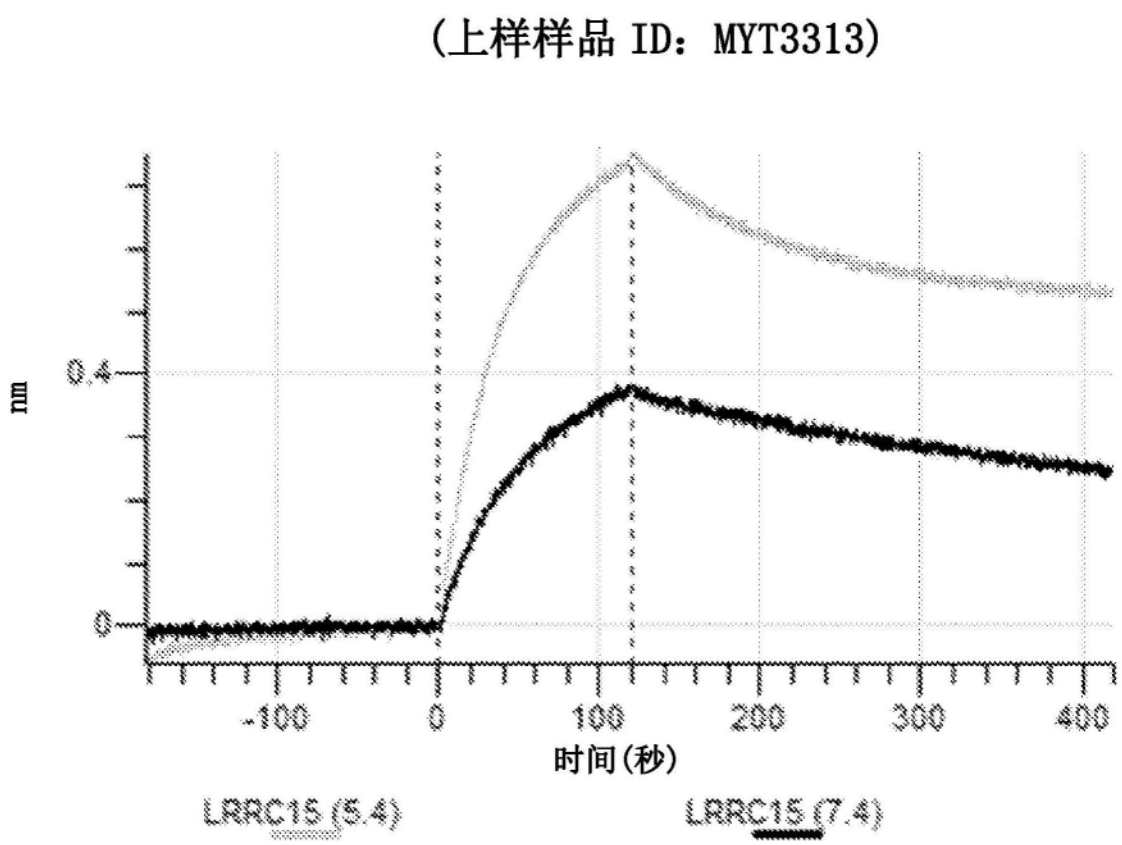

(上样样品 ID：MYT3313)
nm
0.4
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14U

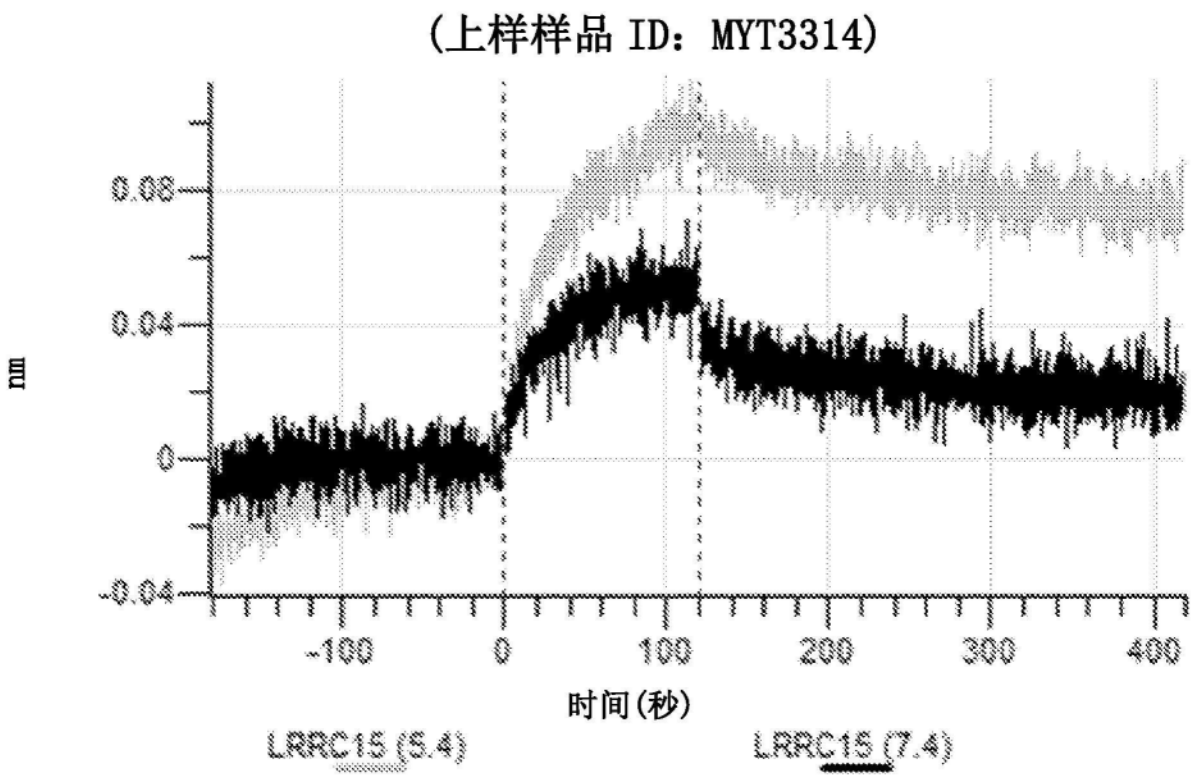

(上样样品 ID：MYT3314)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14V

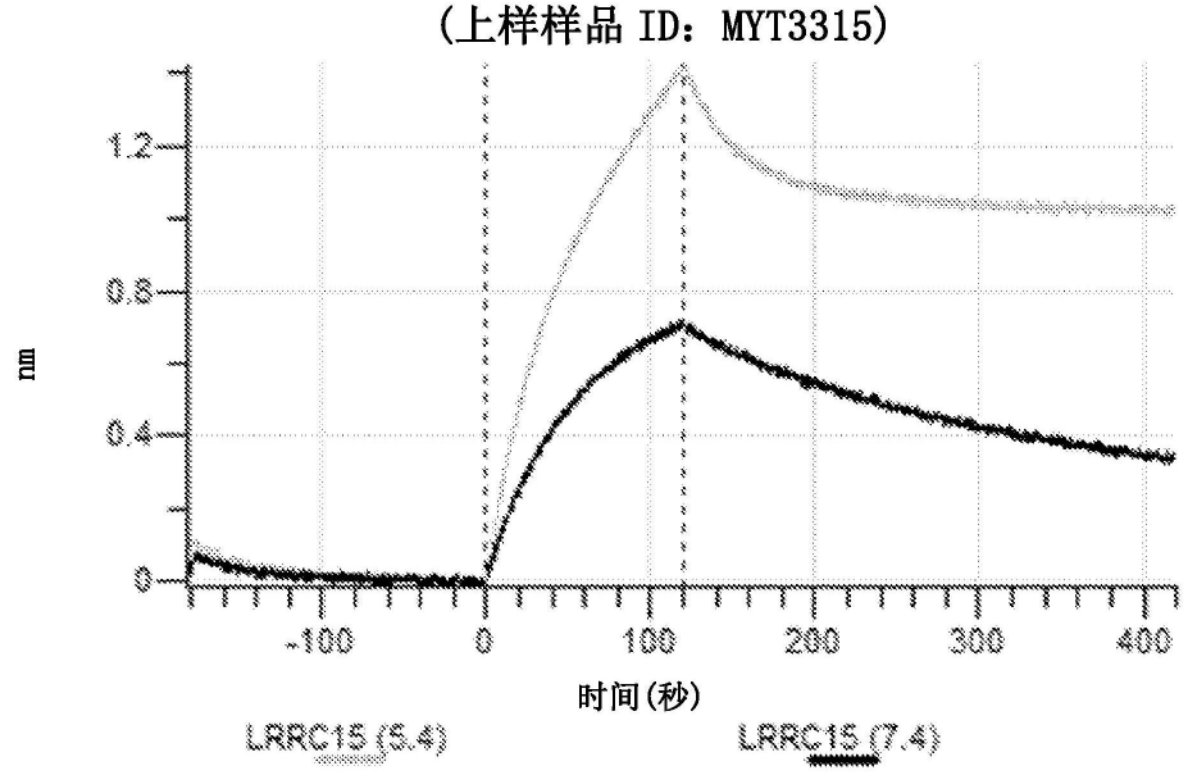

(上样样品 ID：MYT3315)
1.2
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14W

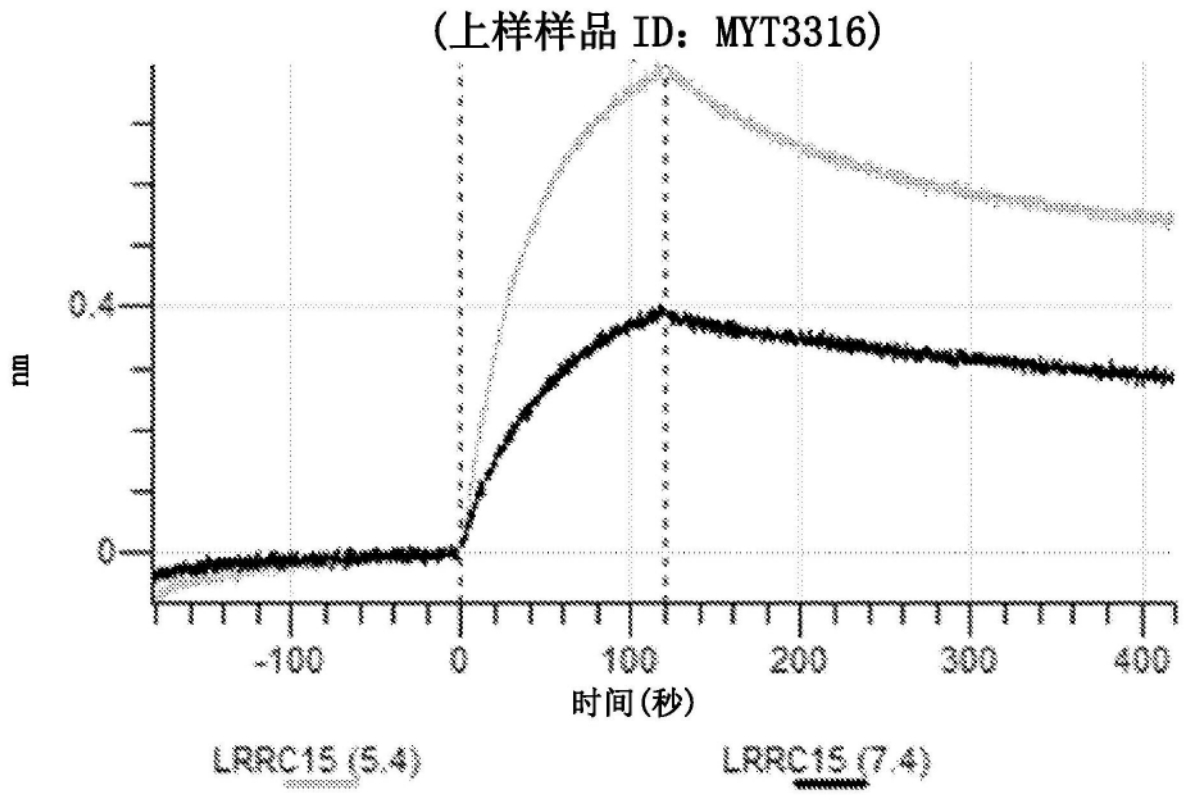

(上样样品 ID：MYT3316)
nm
0.4
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14X

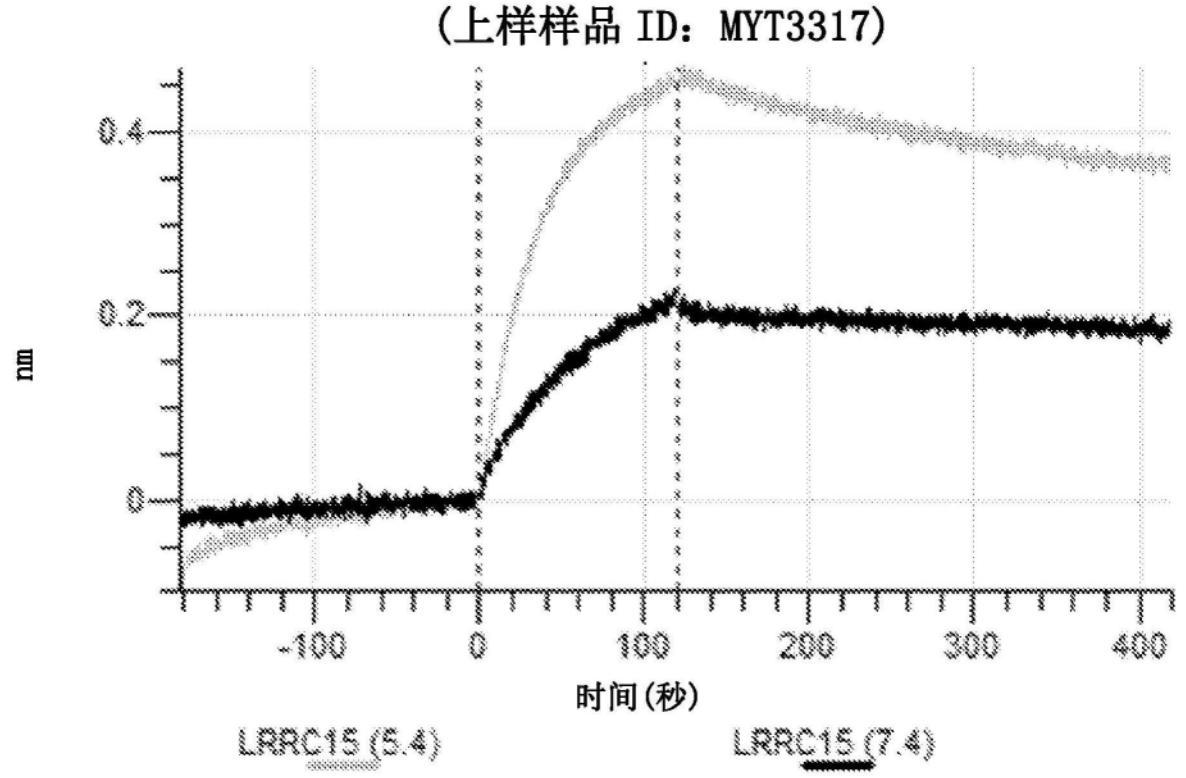

(上样样品 ID：MYT3317)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14Y

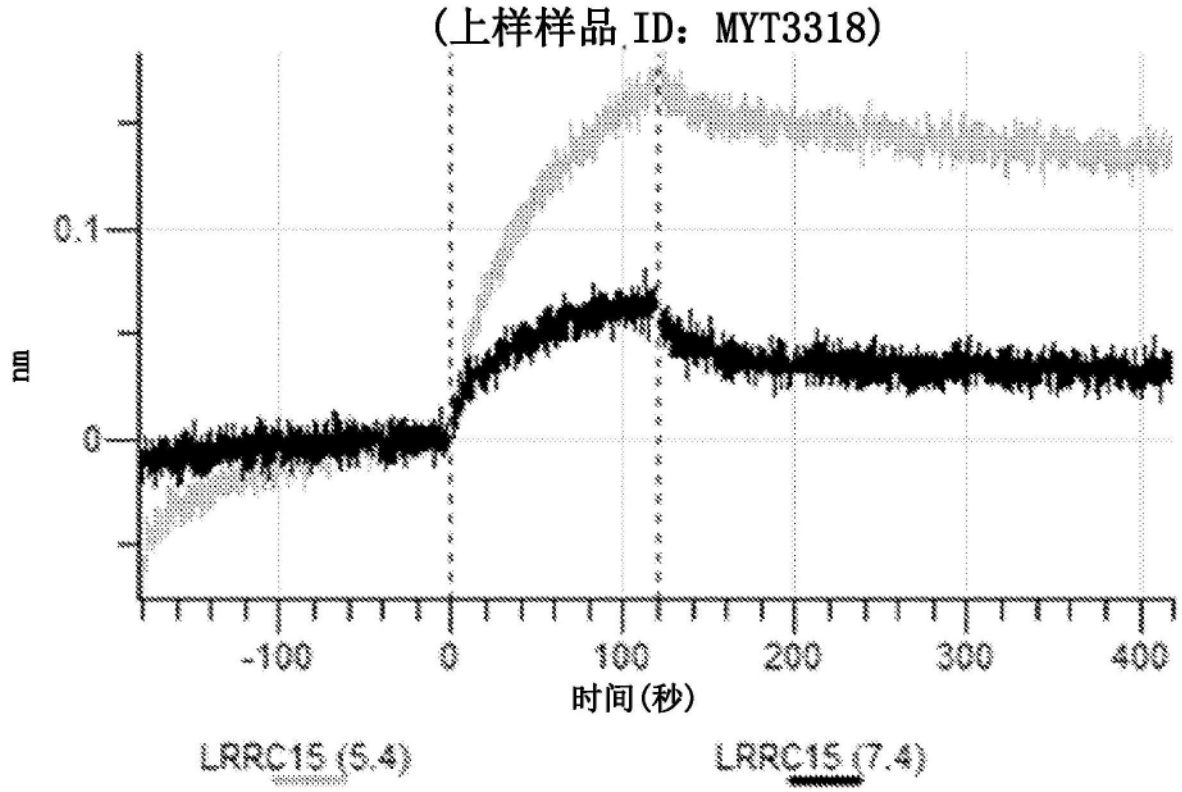

(上样样品 ID：MYT3318)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14Z

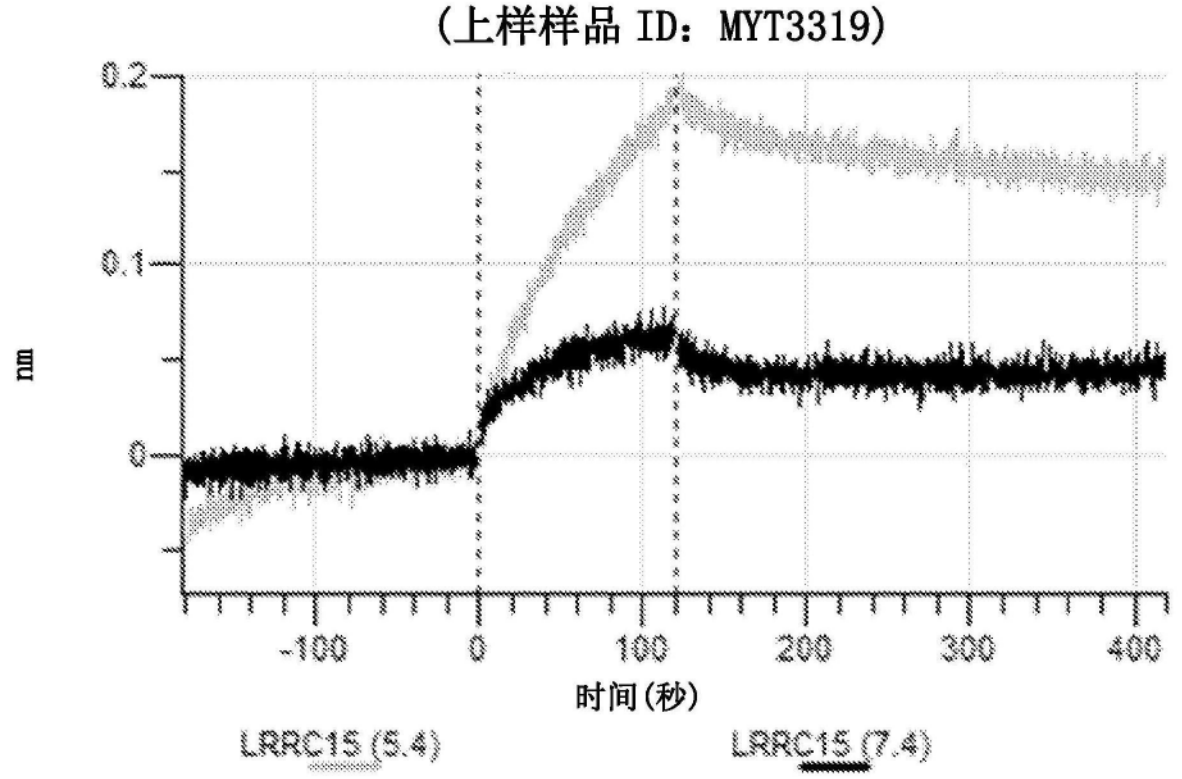

(上样样品 ID：MYT3319)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14AA

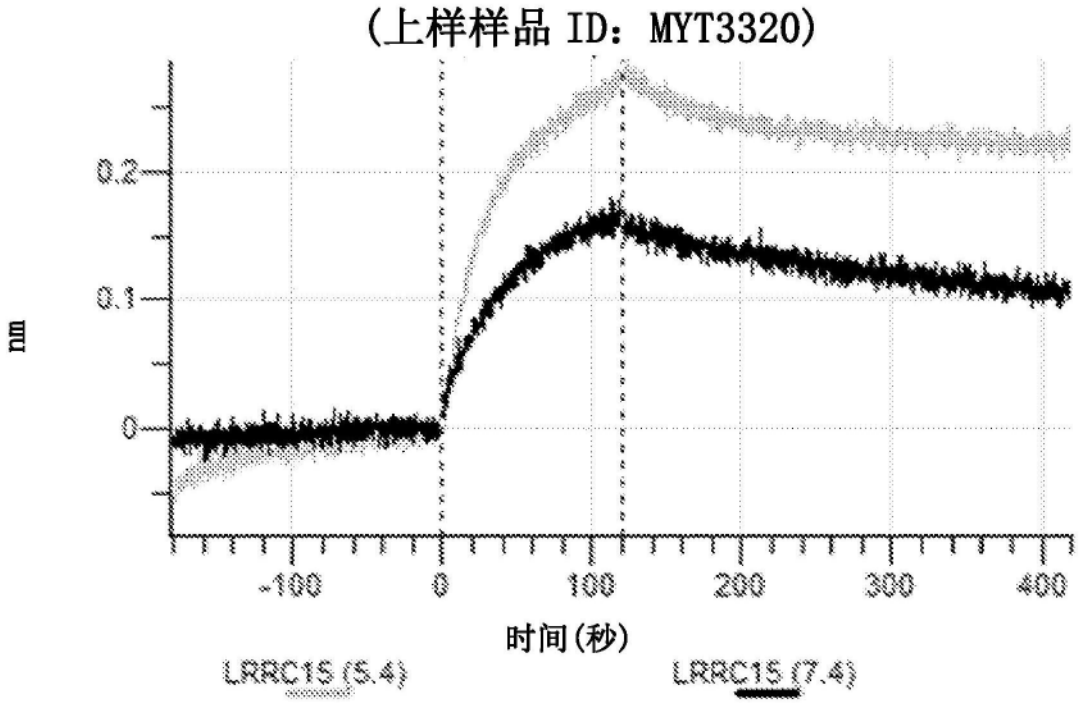

(上样样品 ID：MYT3320)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14AB

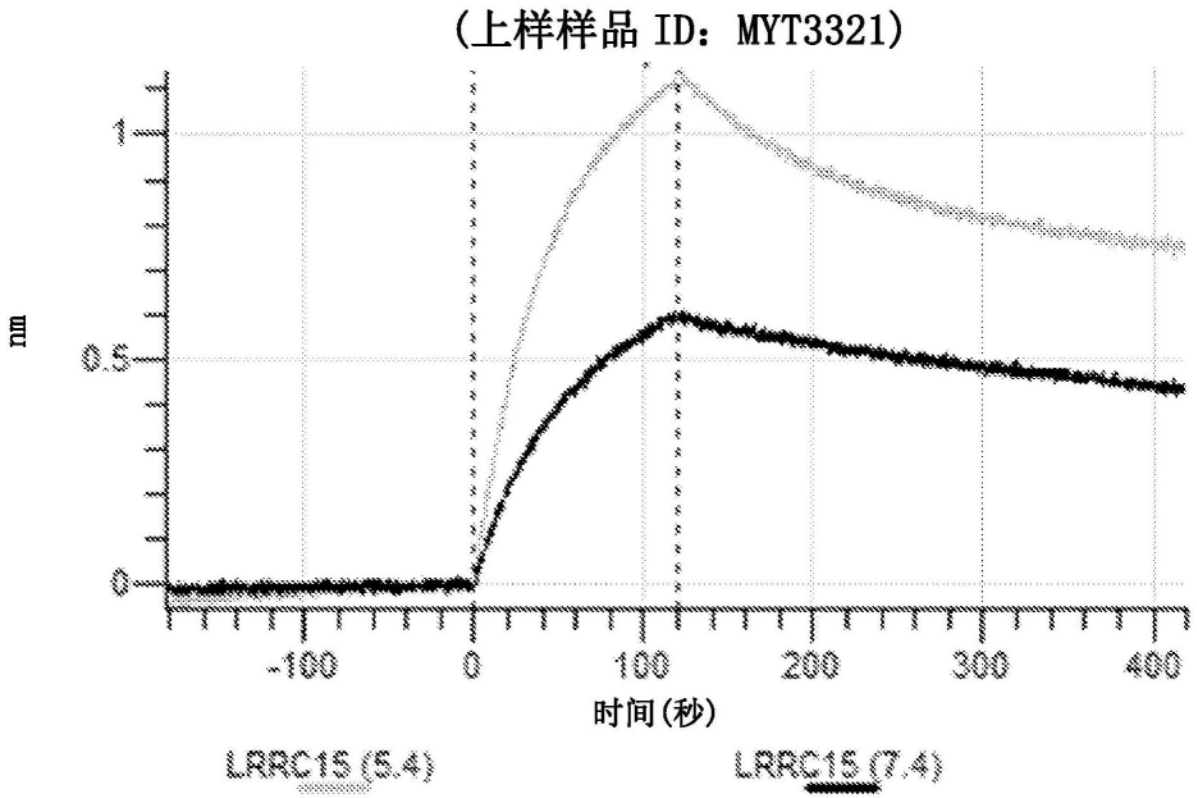

(上样样品 ID：MYT3321)
nm
1
0.5
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14AC

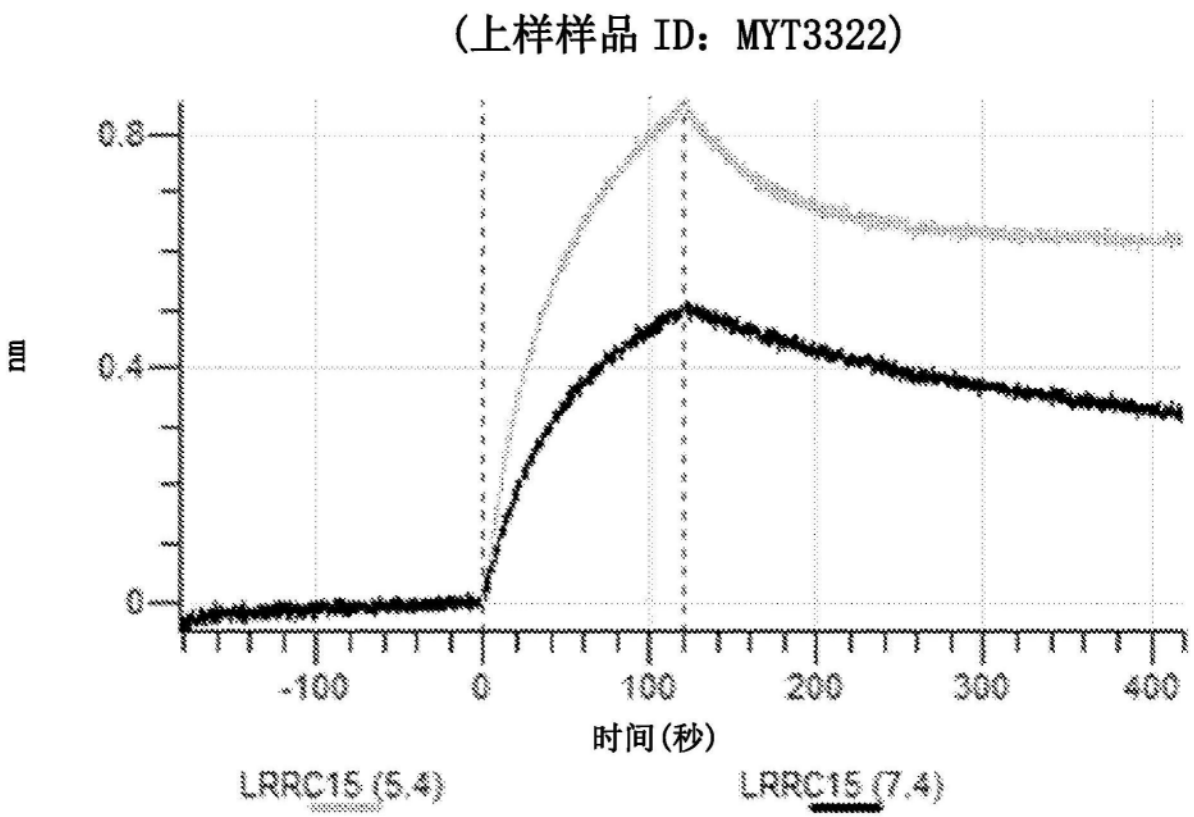

(上样样品 ID：MYT3322)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14AD

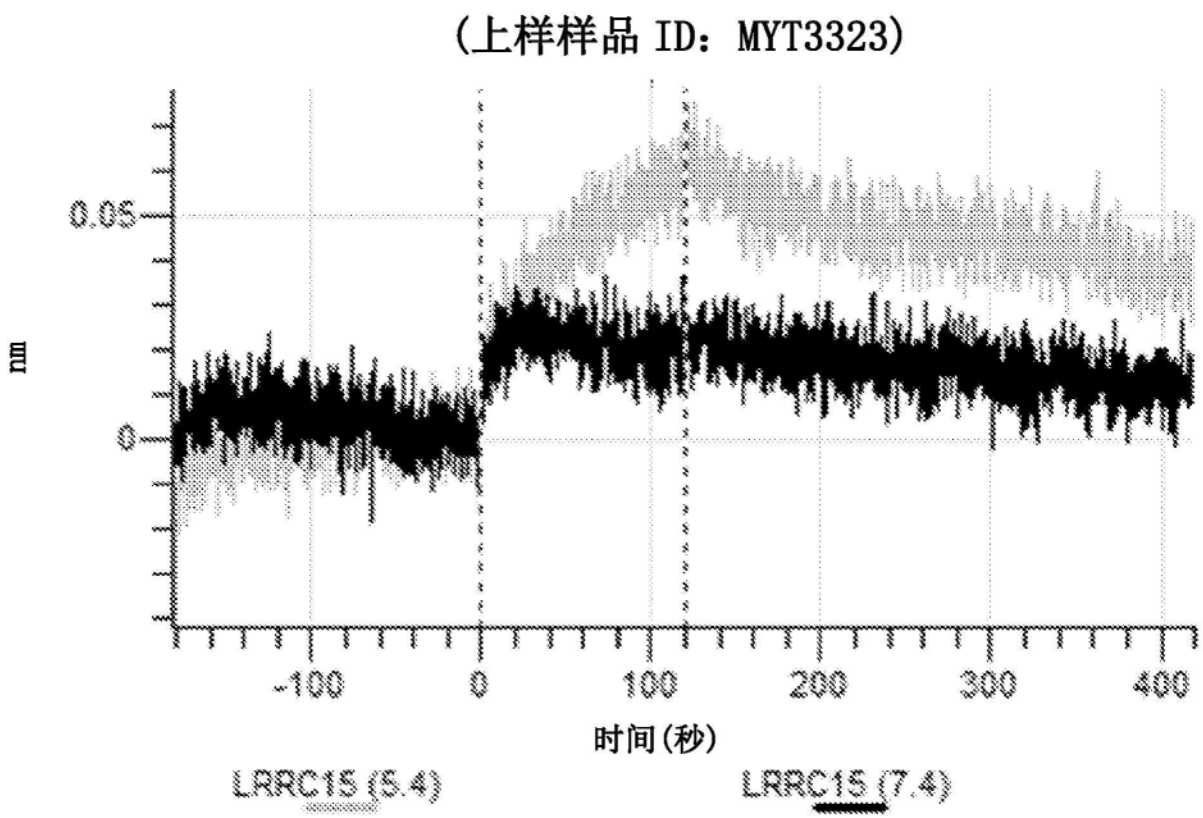

(上样样品 ID：MYT3323)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14AE

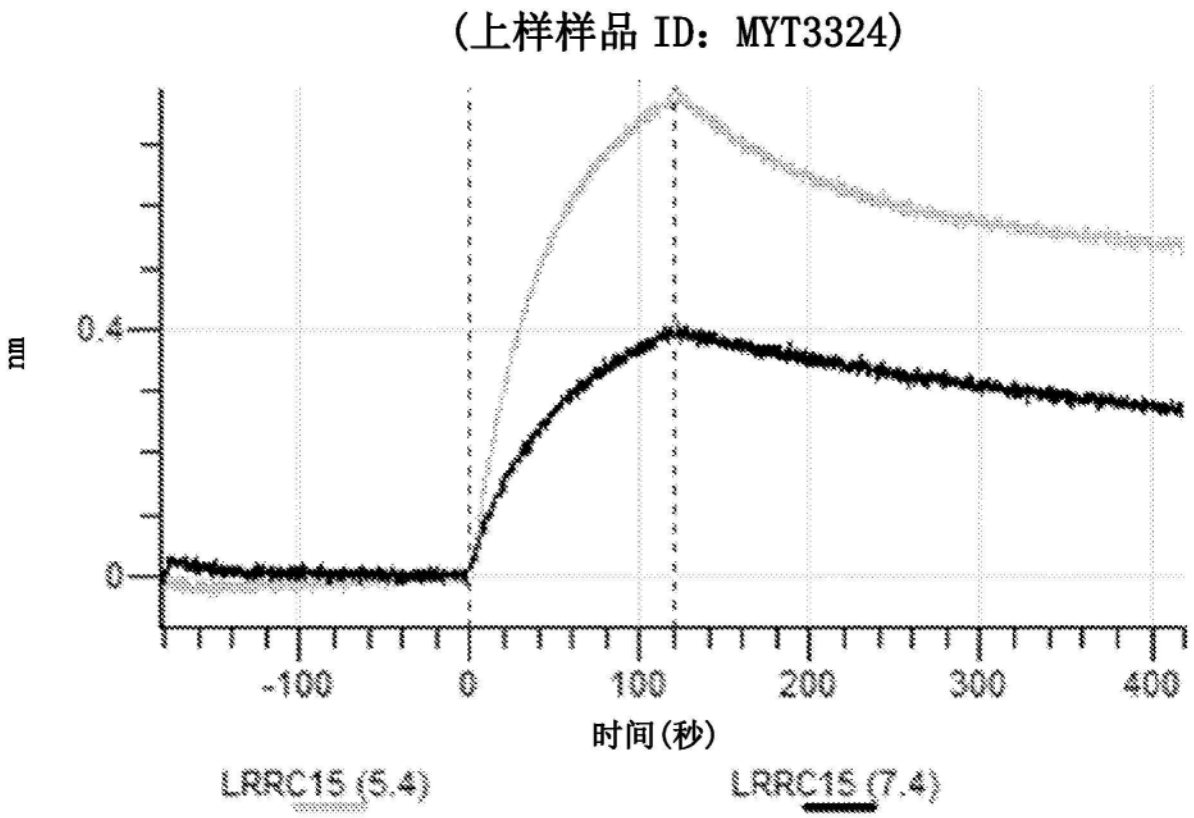

(上样样品 ID：MYT3324)
nm
0.4
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图14AF

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT3293	84	132						
MYT3294	84	133						
MYT3295	84	134						
MYT3296	84	135						
MYT3297	84	136						
MYT3298	84	137						
MYT3299	84	138						
MYT3300	84	139						
MYT3301	84	140						
MYT3302	84	141						
MYT3303	84	142						
MYT3304	84	143						
MYT3305	84	144						
MYT3306	84	145						
MYT3307	84	146						
MYT3308	84	147						
MYT3309	84	148						
MYT3310	84	149						
MYT3311	84	150						
MYT3312	84	151						
MYT3313	84	152						
MYT3314	84	153						
MYT3315	84	154						
MYT3316	84	155						
MYT3317	84	156						
MYT3318	84	157						
MYT3319	84	158						
MYT3320	84	159						
MYT3321	84	160						
MYT3322	84	161						
MYT3323	84	162						
MYT3324	84	163						

图15

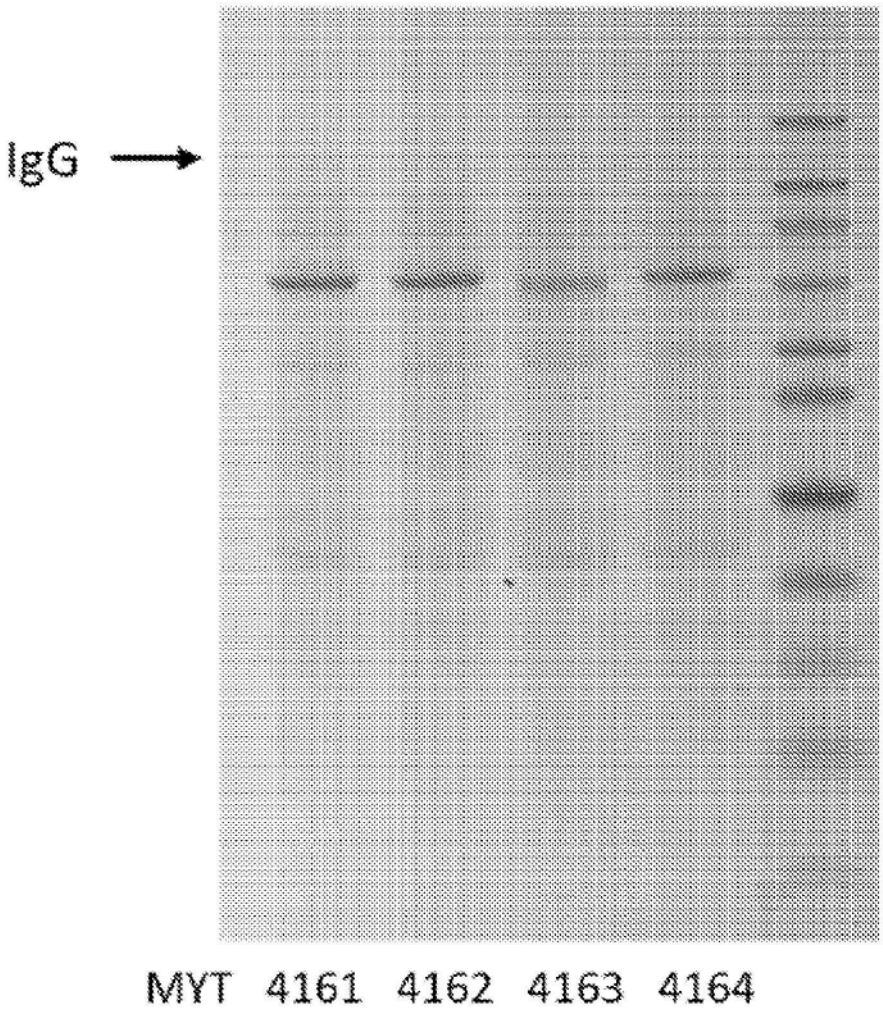


图16

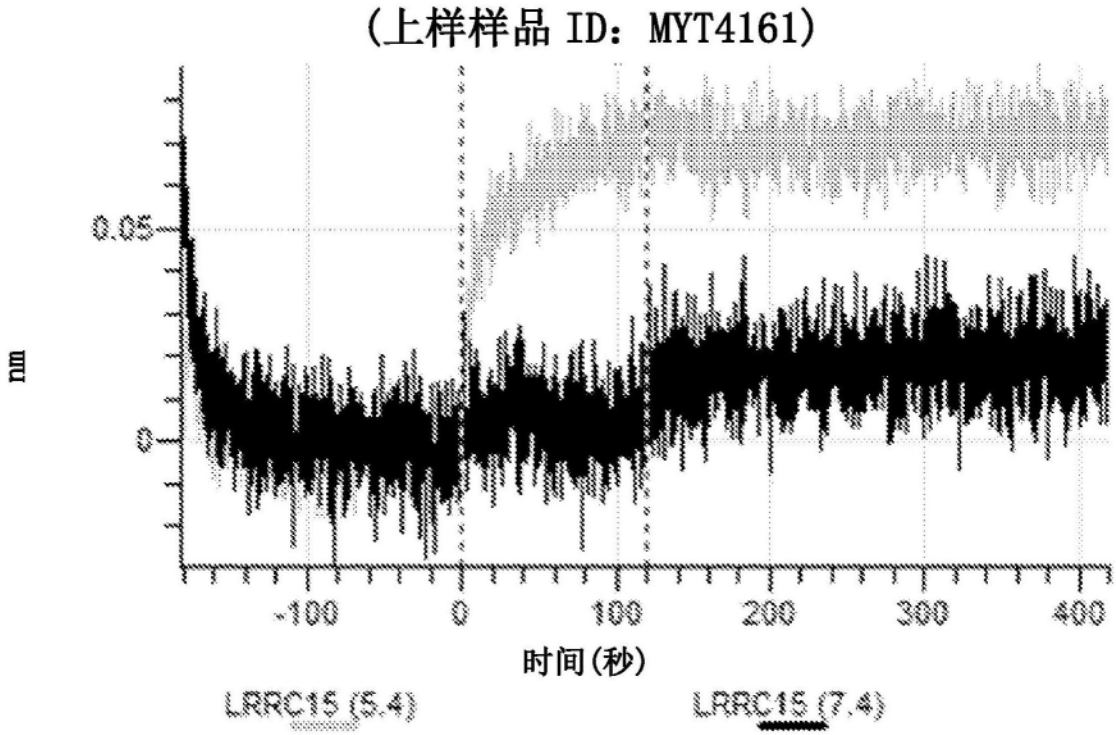

(上样样品 ID：MYT4161)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图17A

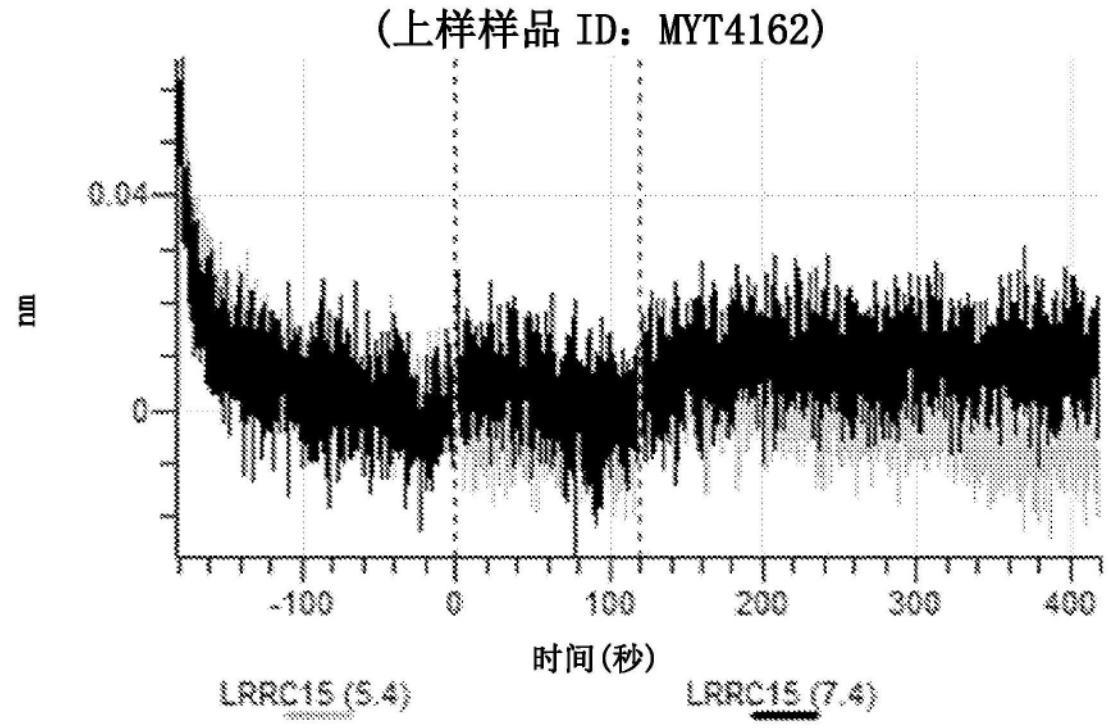

(上样样品 ID：MYT4162)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图17B

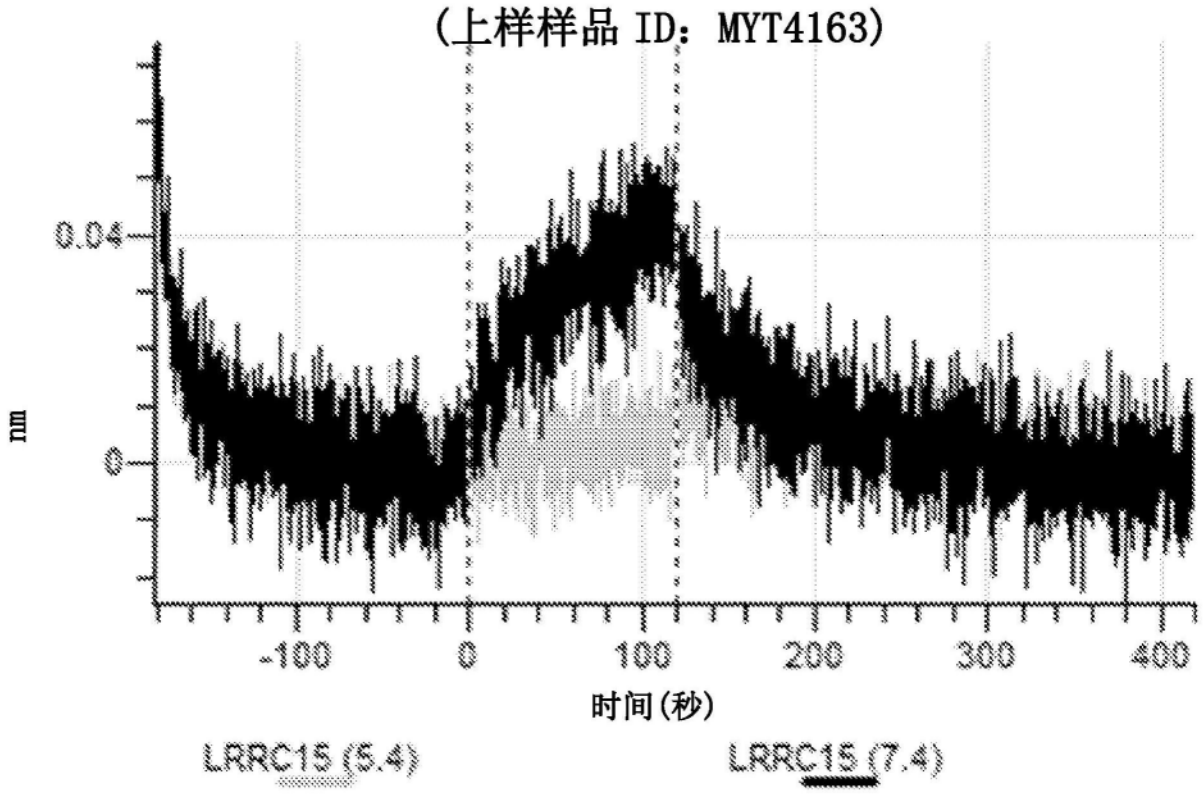

(上样样品 ID：MYT4163)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图17C

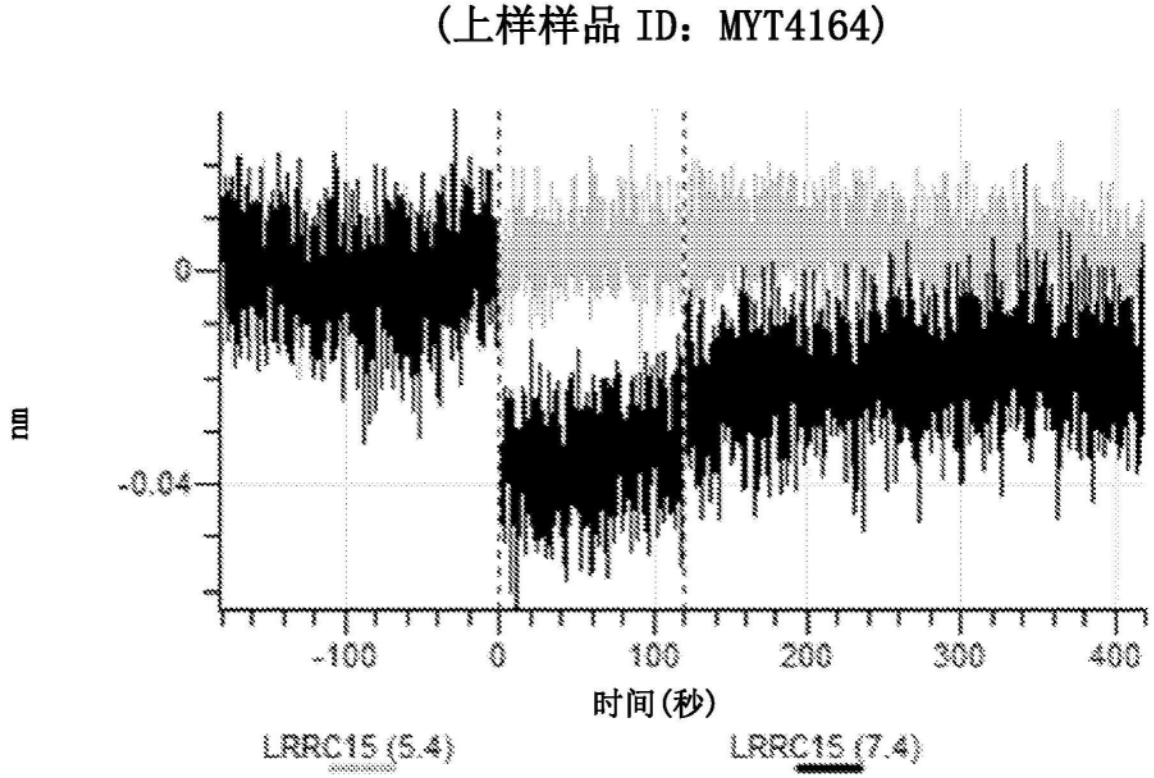
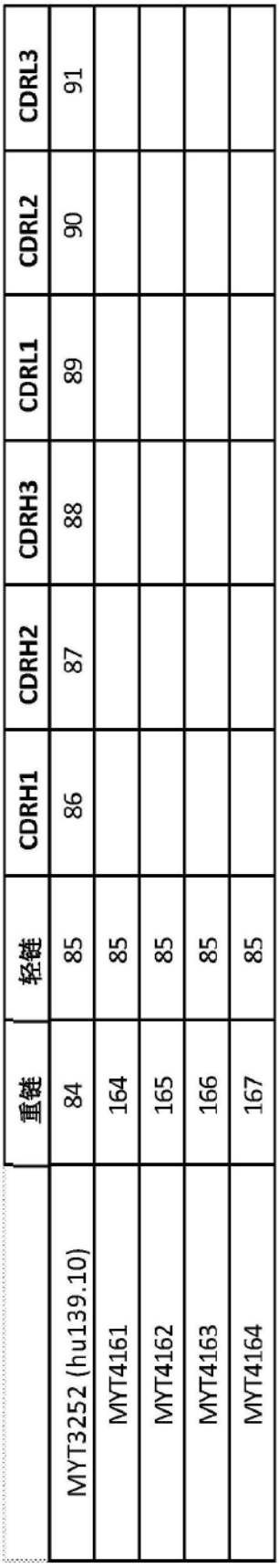

(上样样品 ID：MYT4164)
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图17D



	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT4161	164	85						
MYT4162	165	85						
MYT4163	166	85						
MYT4164	167	85						

图18

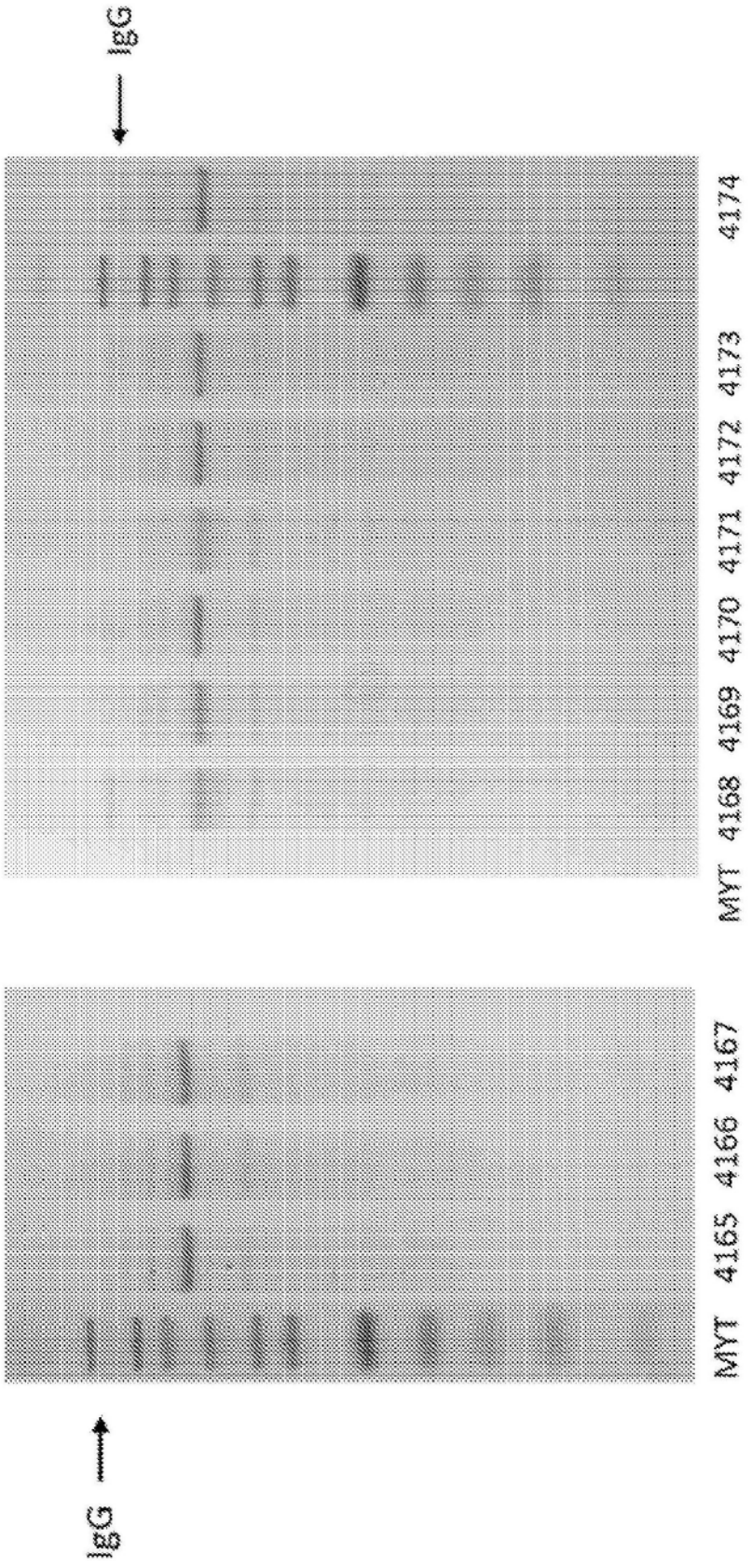

IgG
MYT
4165
4166
4167
IgG
MYT
4168
4169
4170
4171
4172
4173
4174

图19

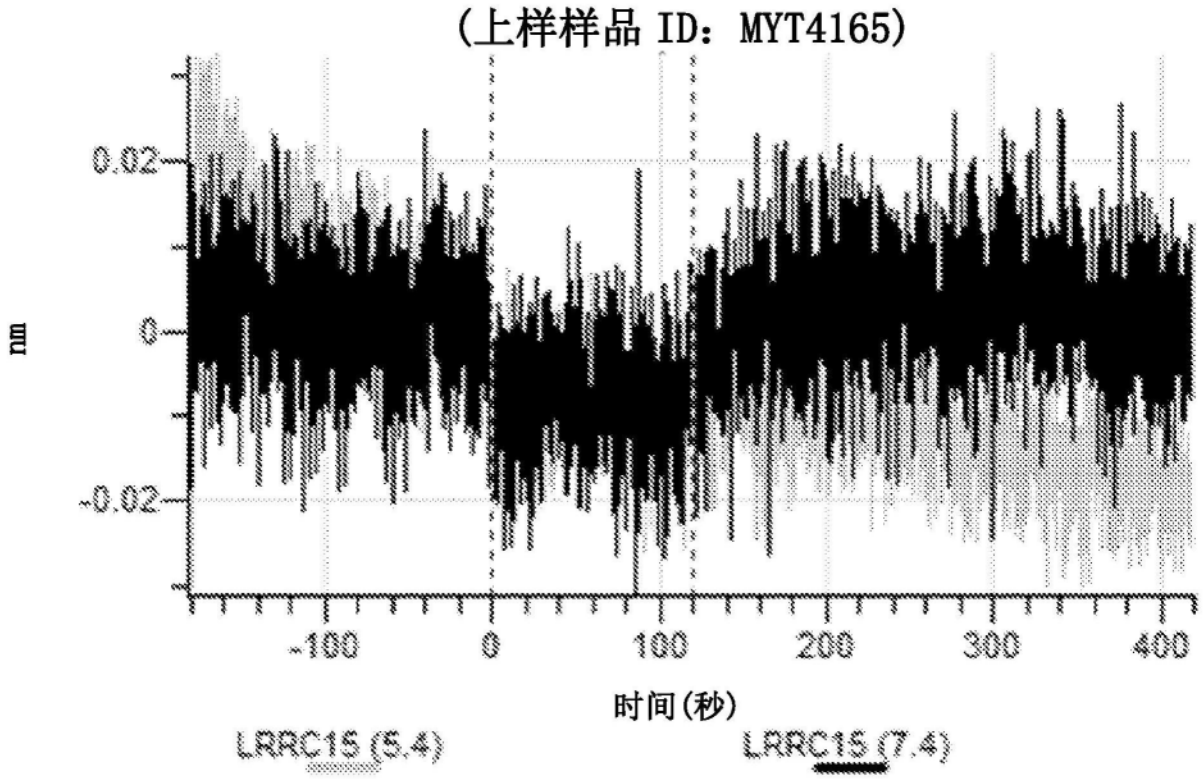

(上样样品 ID：MYT4165)
0.02
0
-0.02
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20A

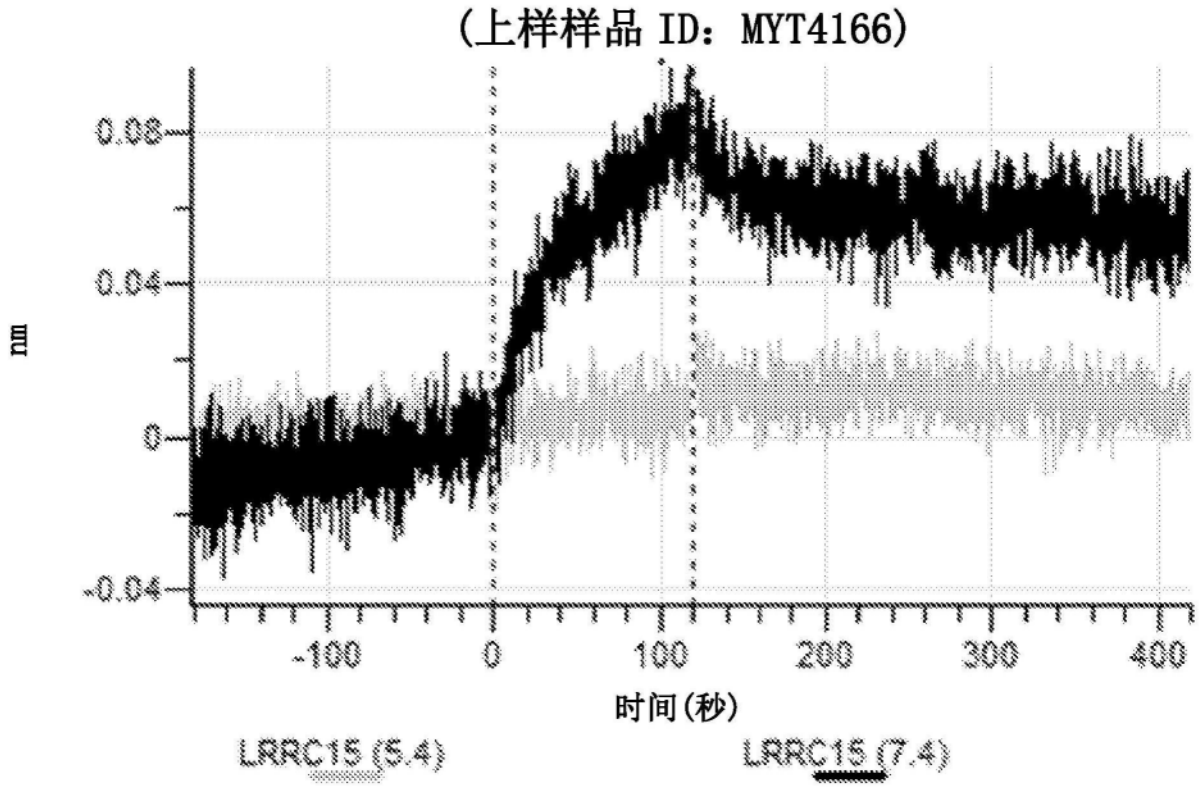

(上样样品 ID：MYT4166)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20B

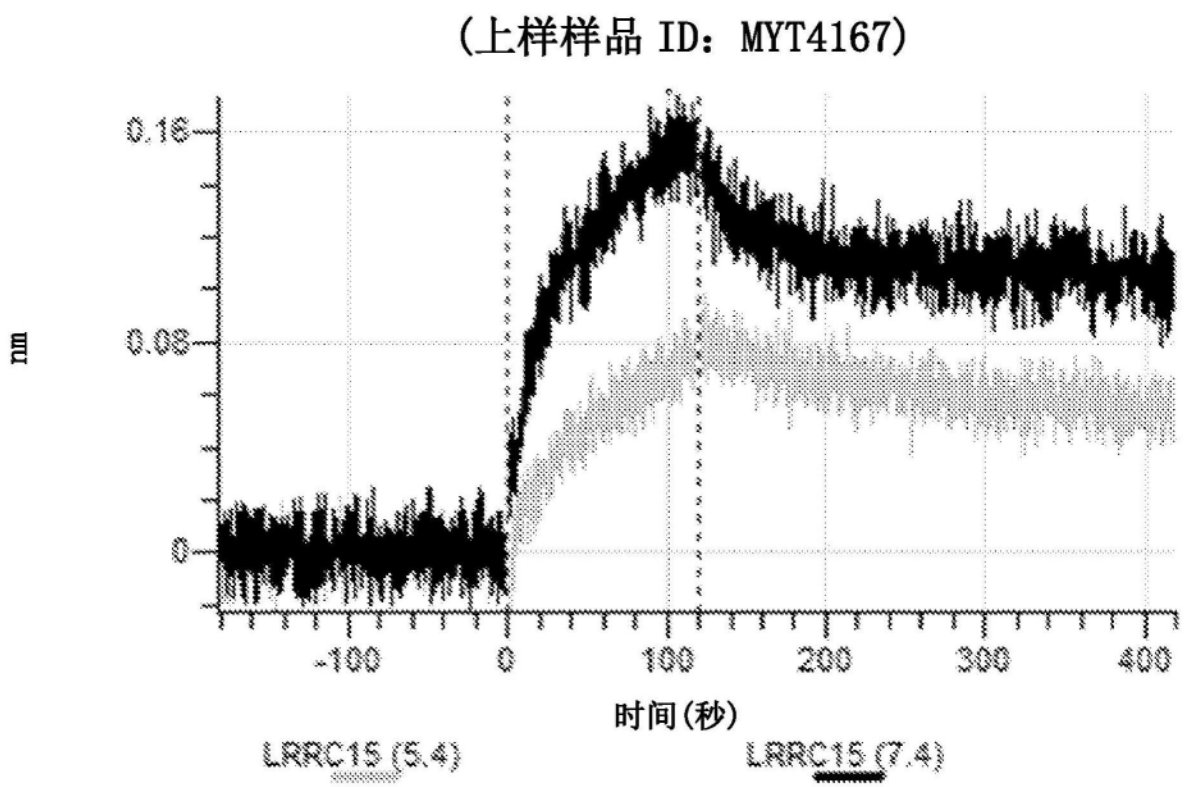

(上样样品 ID：MYT4167)
0.16
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20C

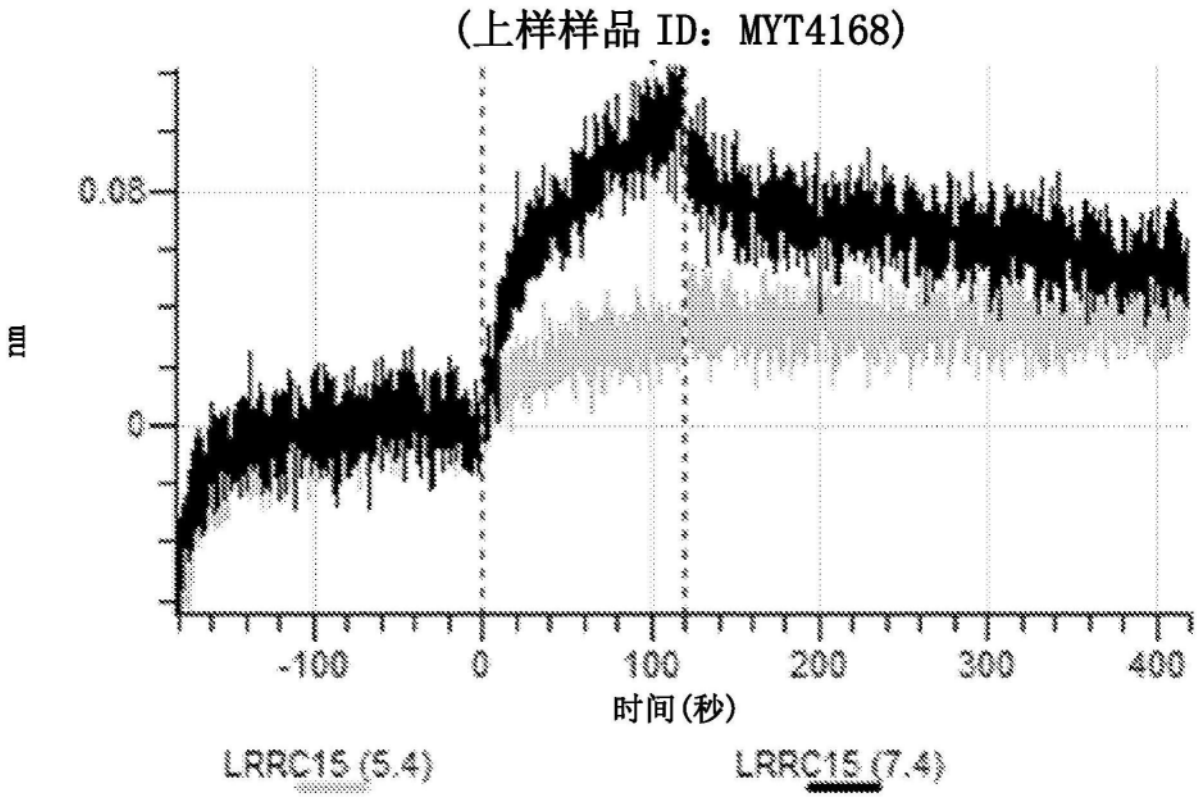

(上样样品 ID：MYT4168)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20D

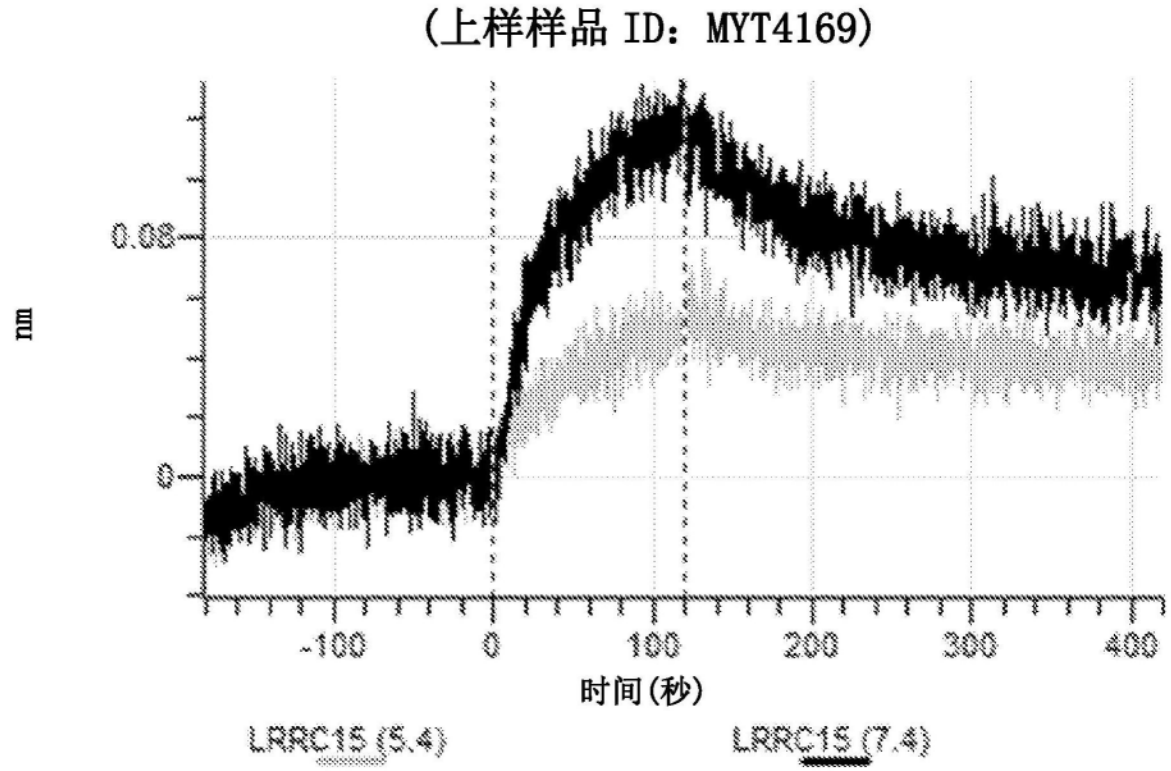

(上样样品 ID：MYT4169)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20E

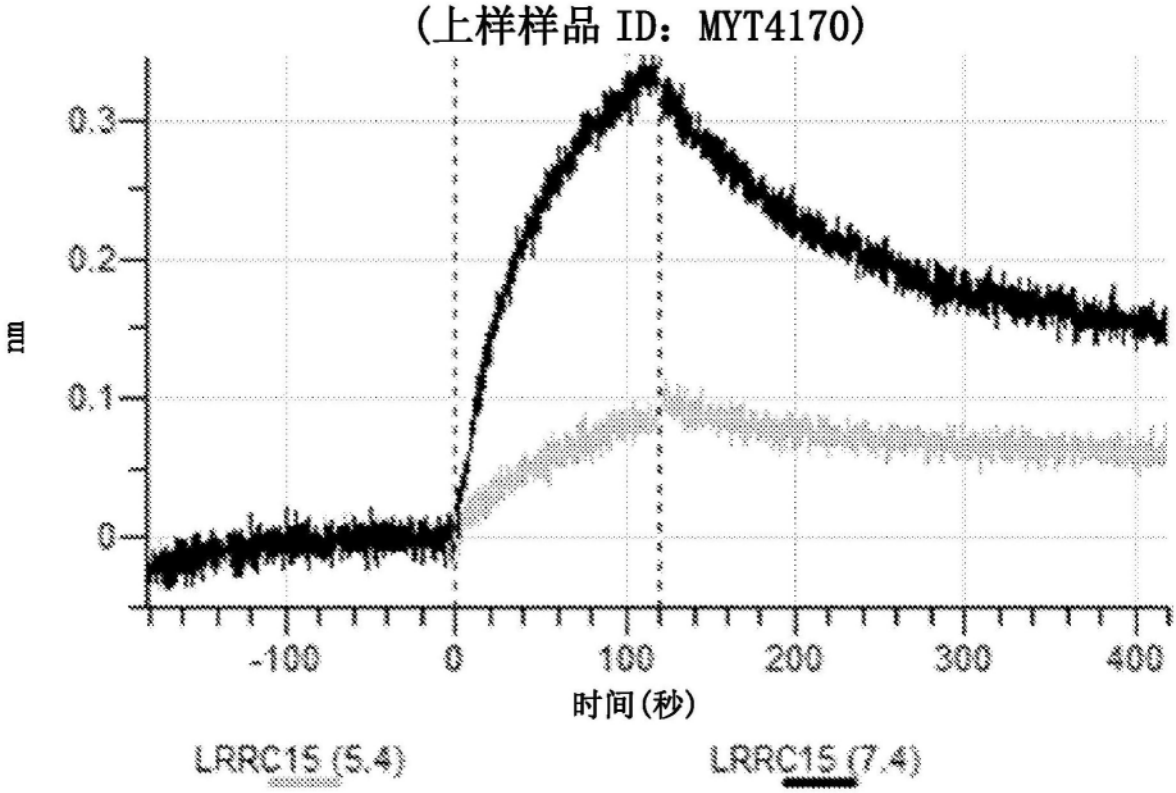

(上样样品 ID：MYT4170)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20F

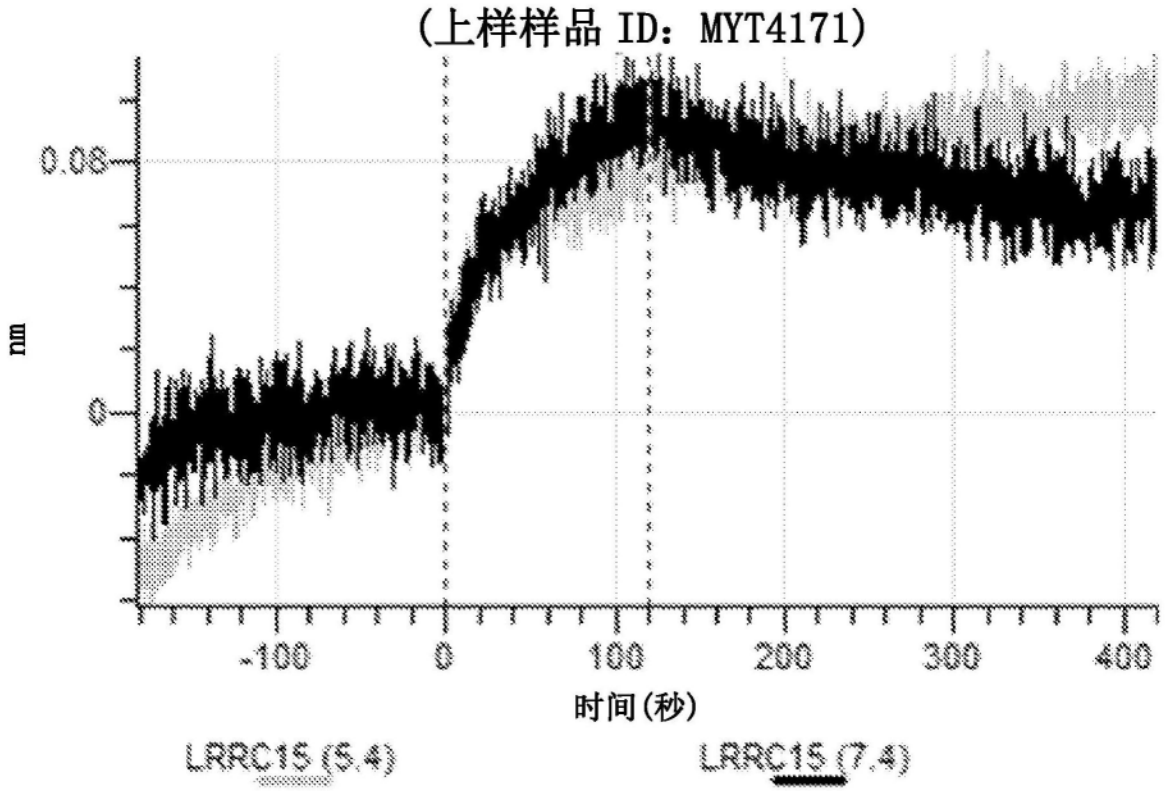

(上样样品 ID：MYT4171)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20G

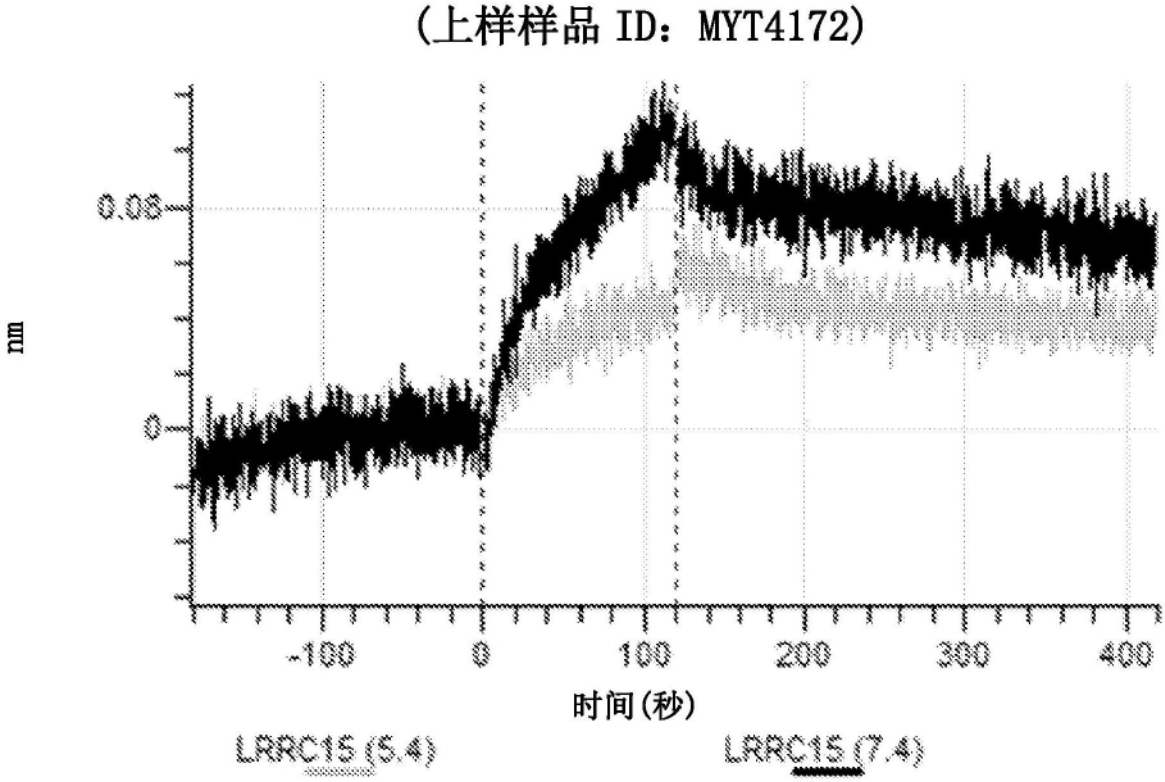

(上样样品 ID：MYT4172)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20H

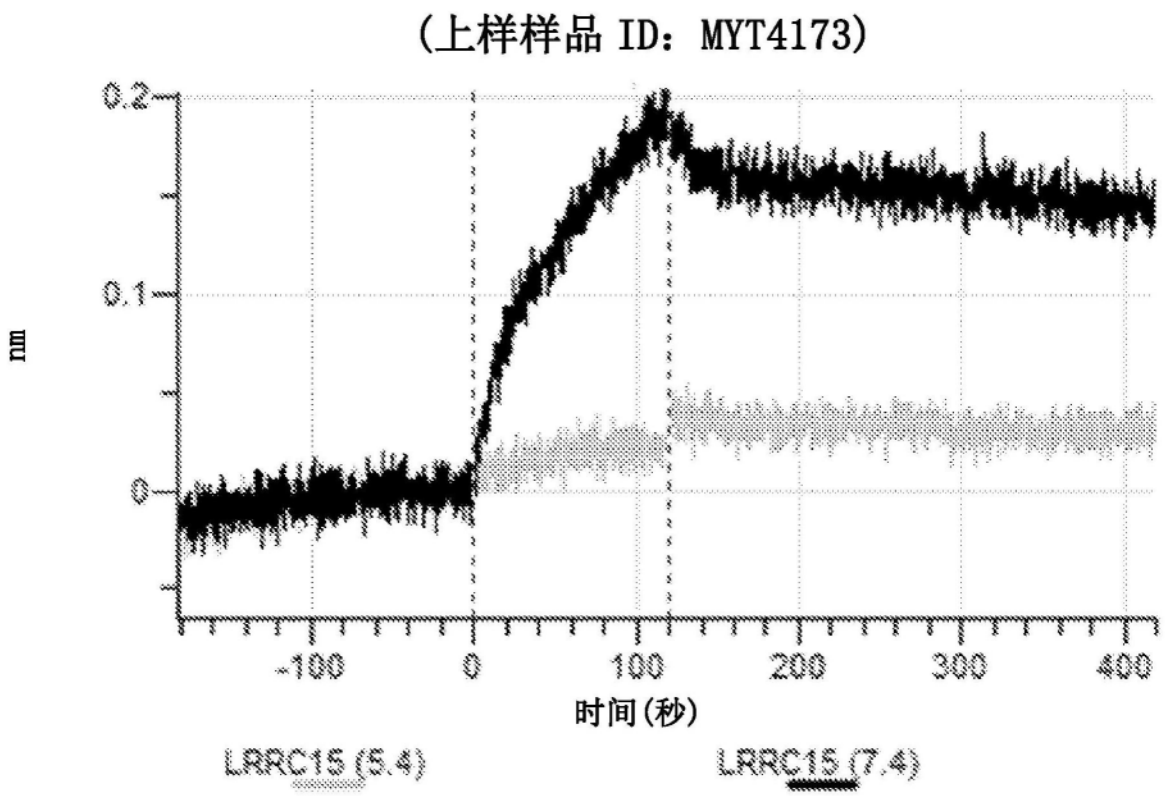

(上样样品 ID：MYT4173)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20I

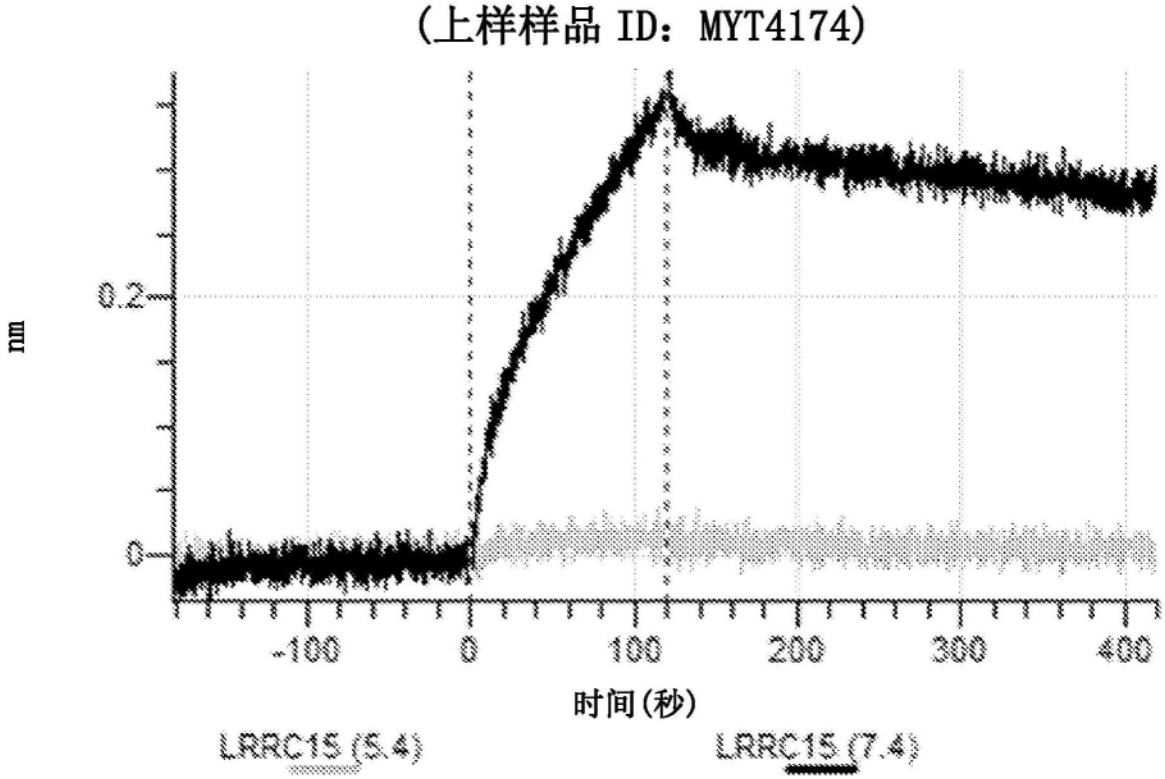

(上样样品 ID：MYT4174)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图20J

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3252 (hu139.10)	84	85	86	87	88	89	90	91
MYT4165	84	168						
MYT4166	84	169						
MYT4167	84	170						
MYT4168	84	171						
MYT4169	84	172						
MYT4170	84	173						
MYT4171	84	174						
MYT4172	84	175						
MYT4173	84	176						
MYT4174	84	177						

图21

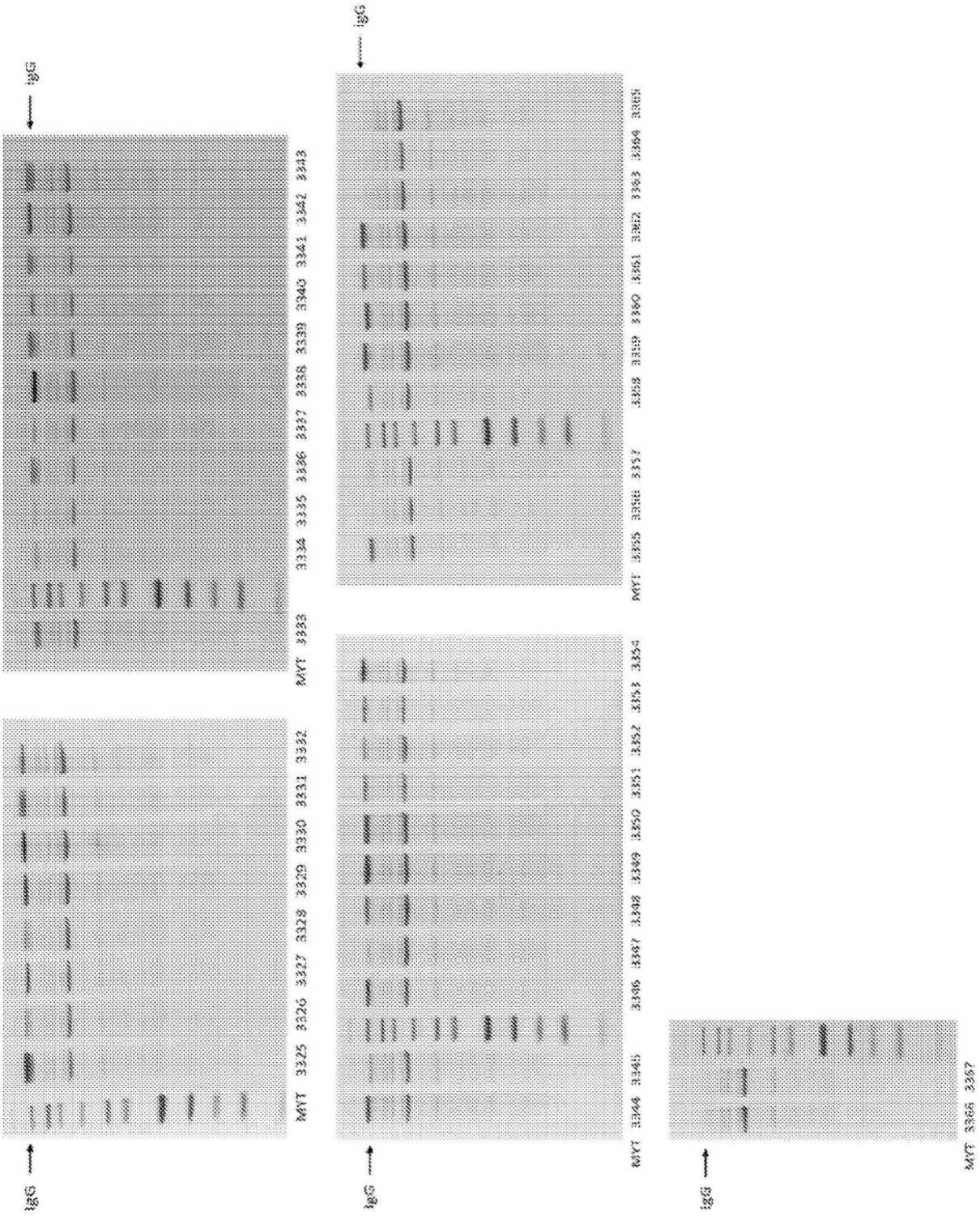


图22

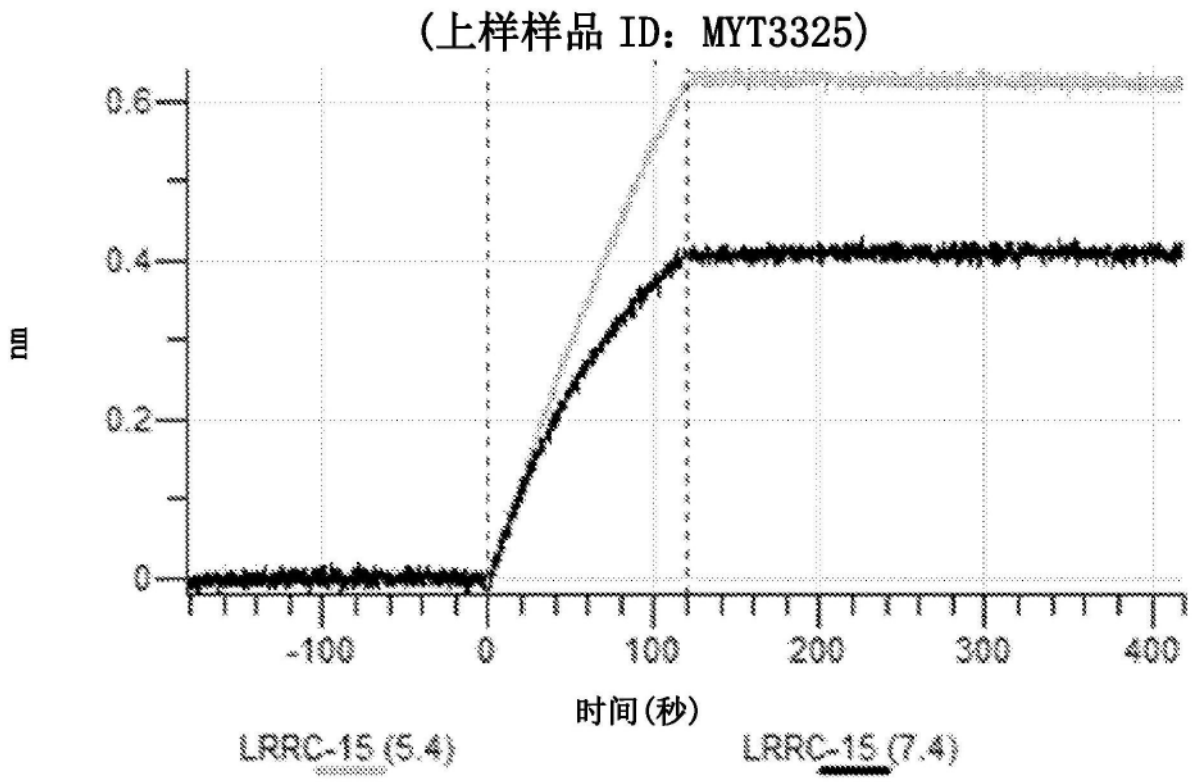

(上样样品 ID：MYT3325)
nm
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23A

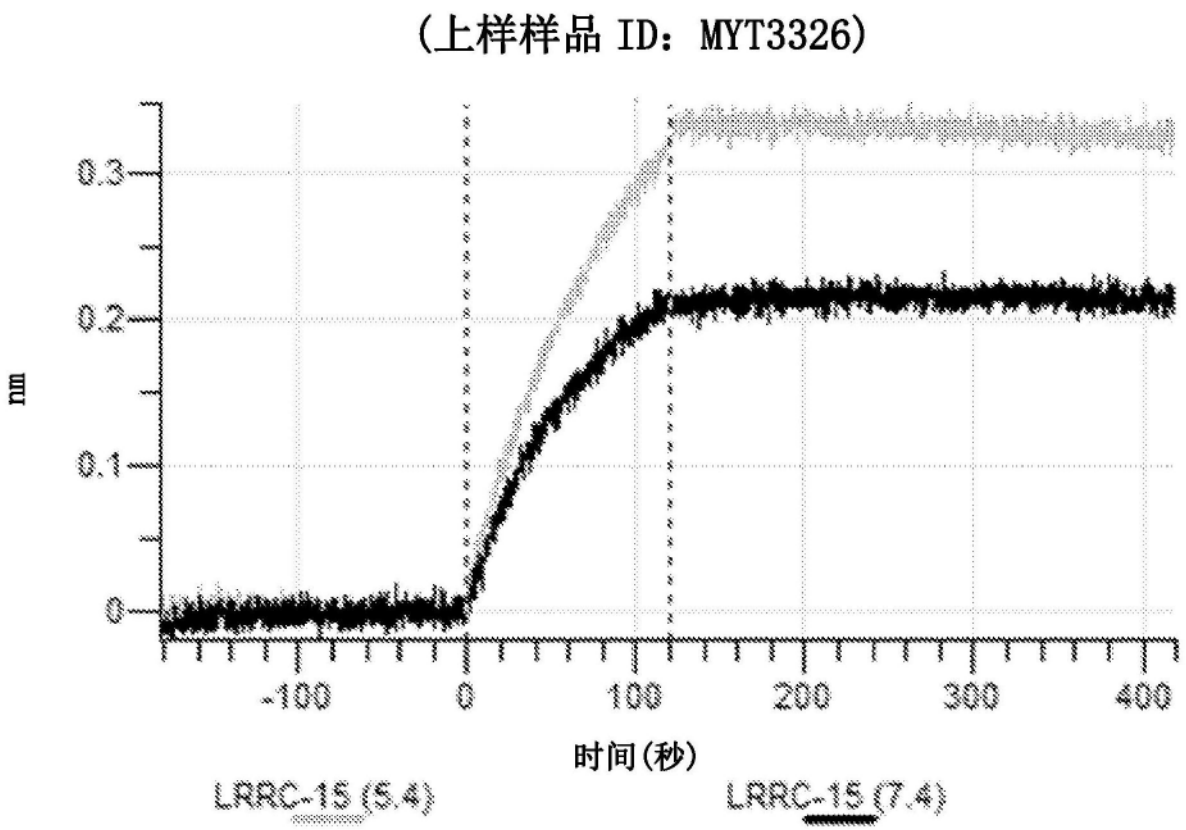

(上样样品 ID：MYT3326)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23B

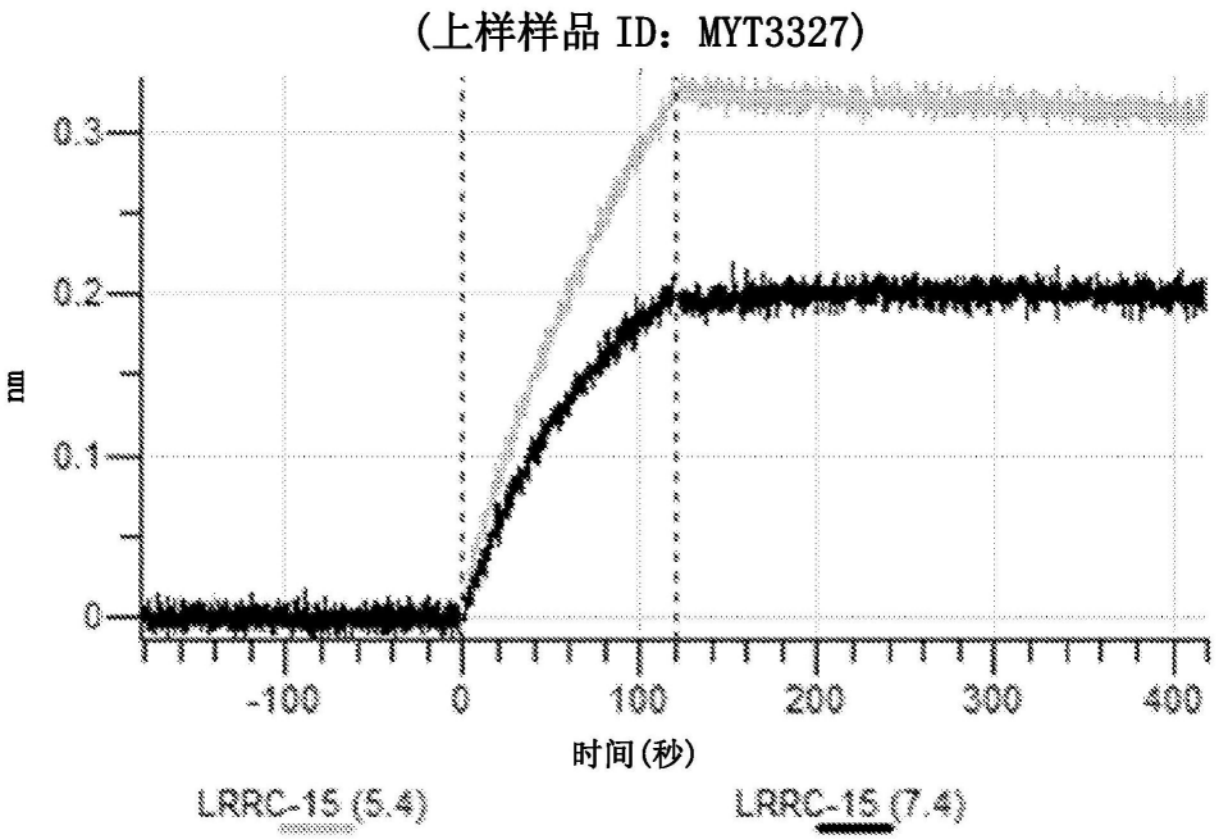

(上样样品 ID：MYT3327)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23C

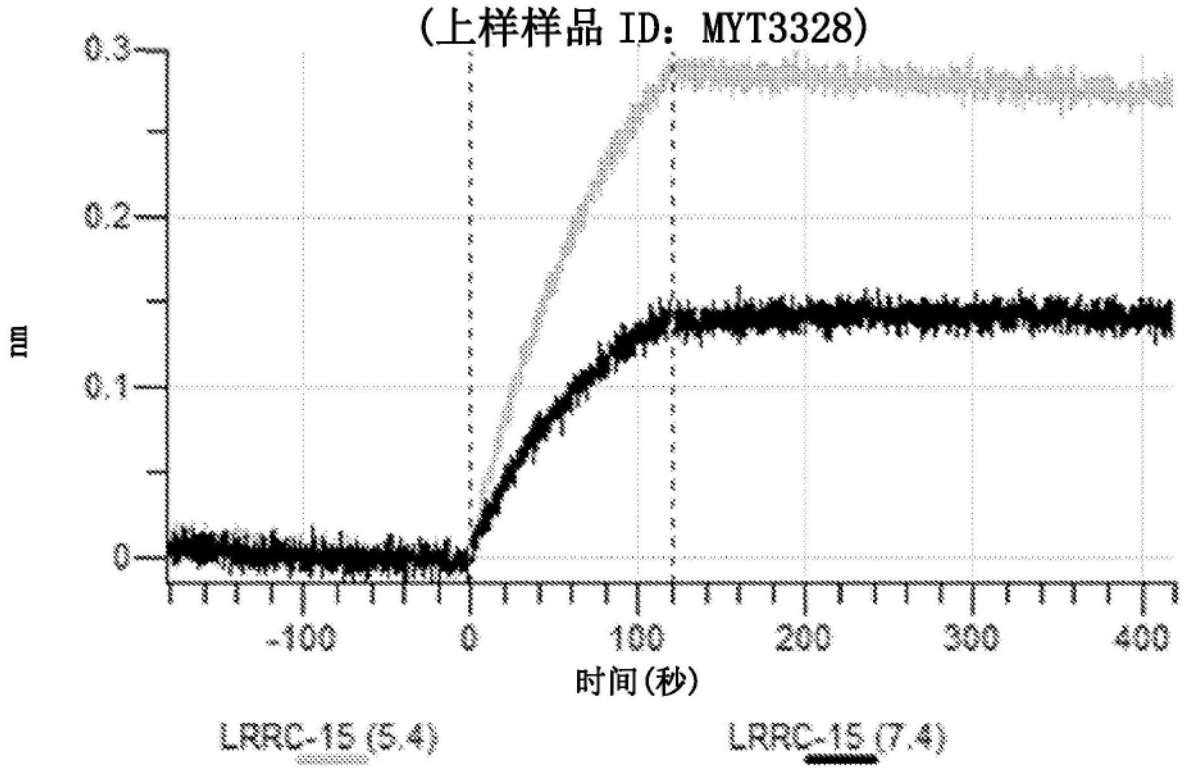

(上样样品 ID：MYT3328)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23D

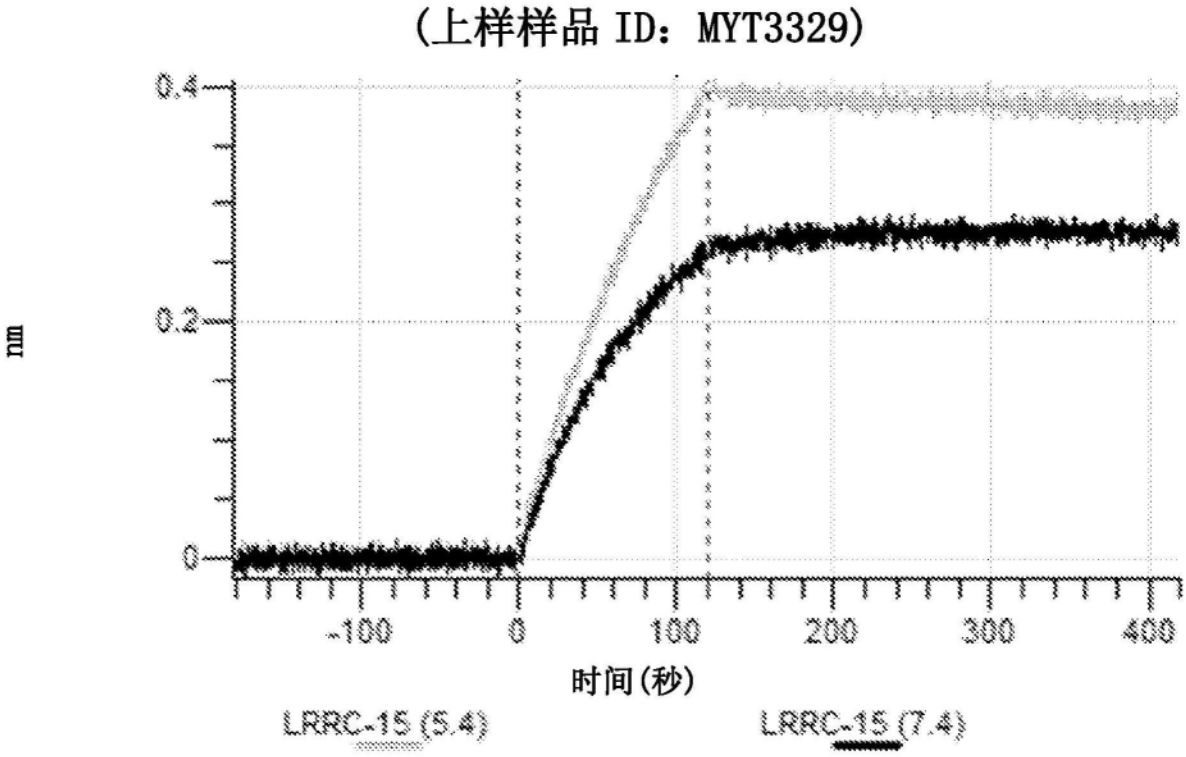

(上样样品 ID：MYT3329)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23E

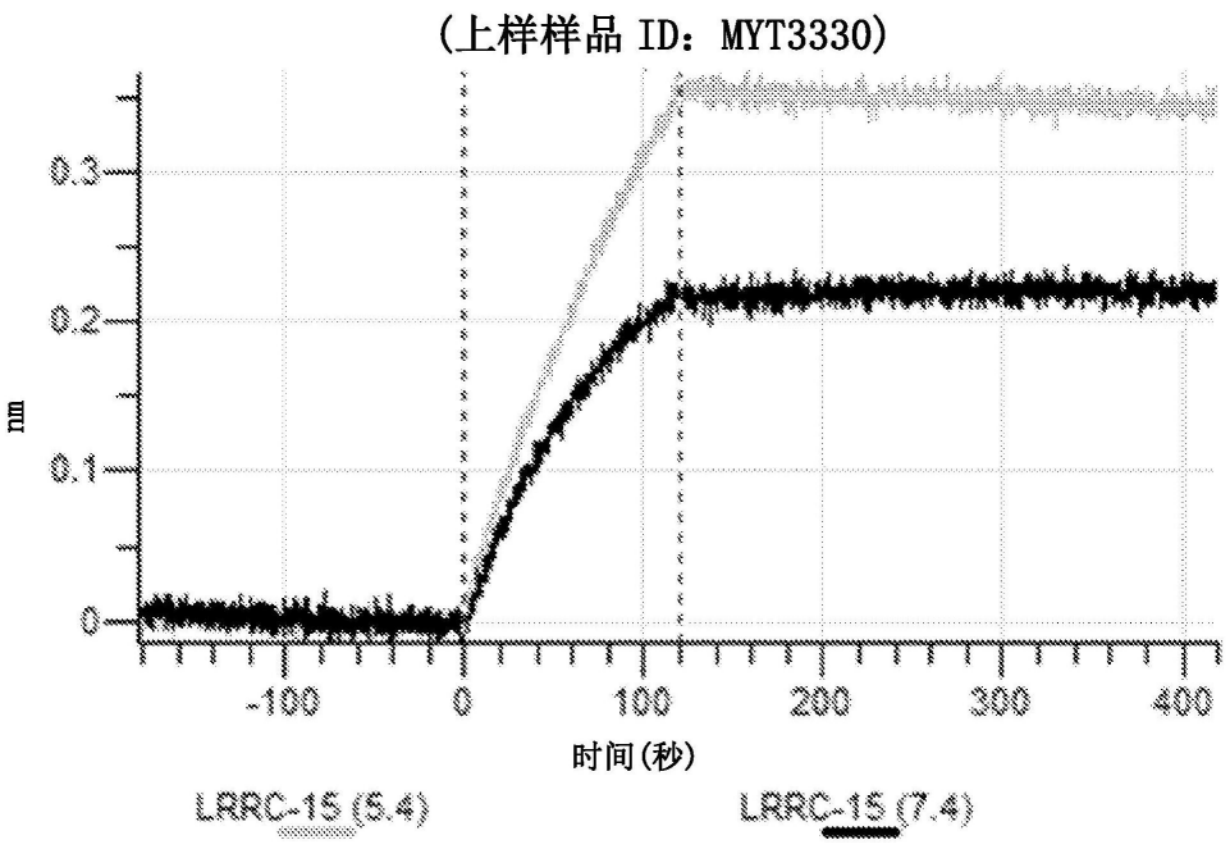

(上样样品 ID：MYT3330)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23F

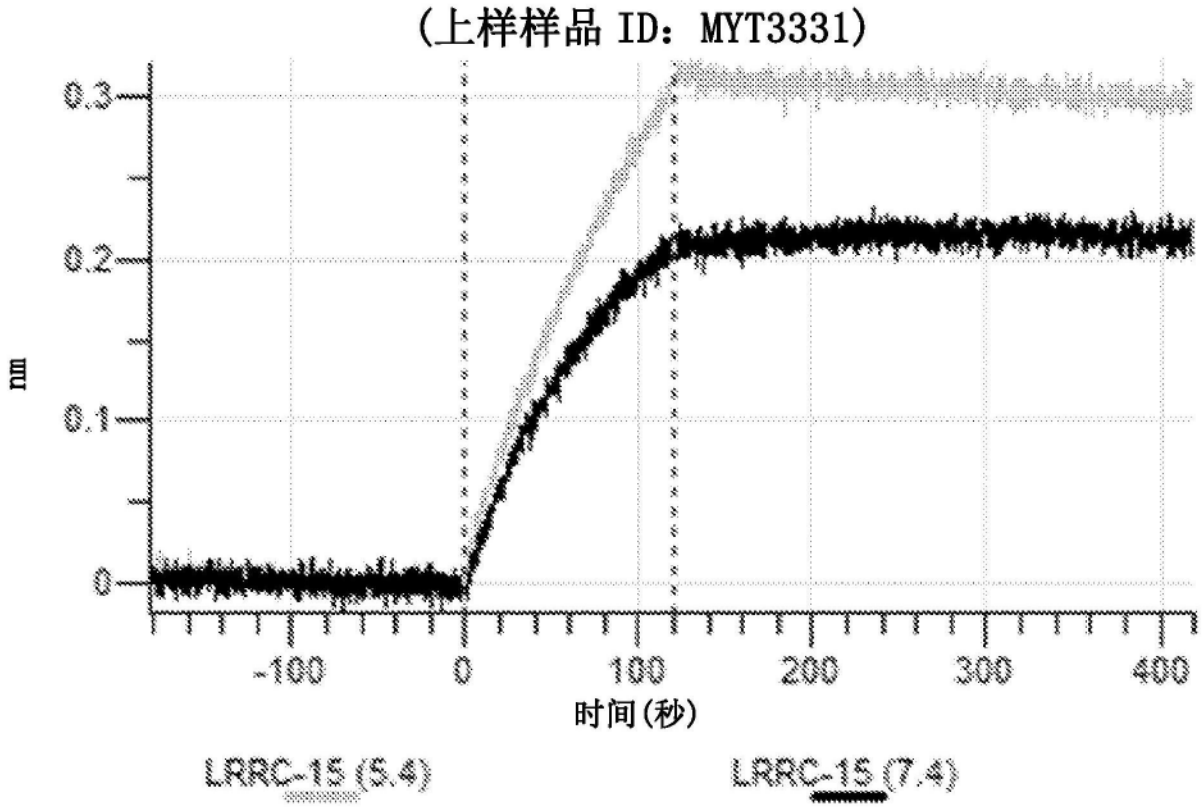

(上样样品 ID：MYT3331)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23G

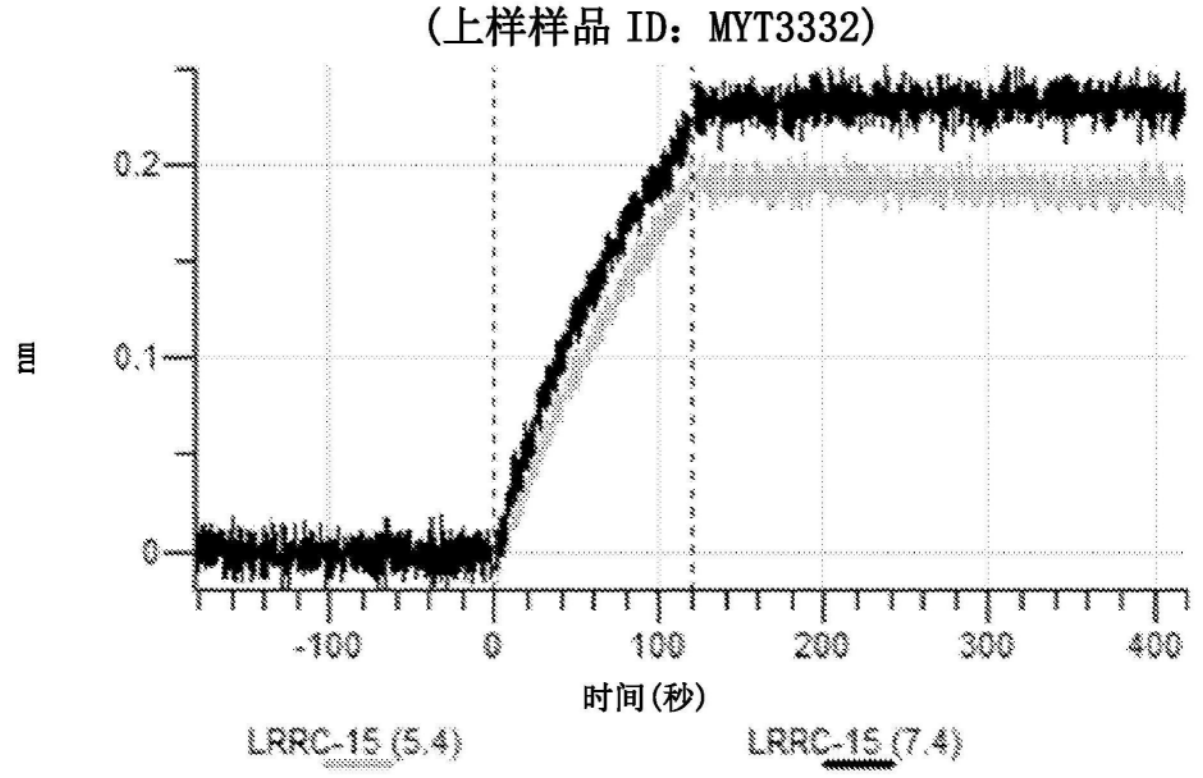

(上样样品 ID：MYT3332)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23H

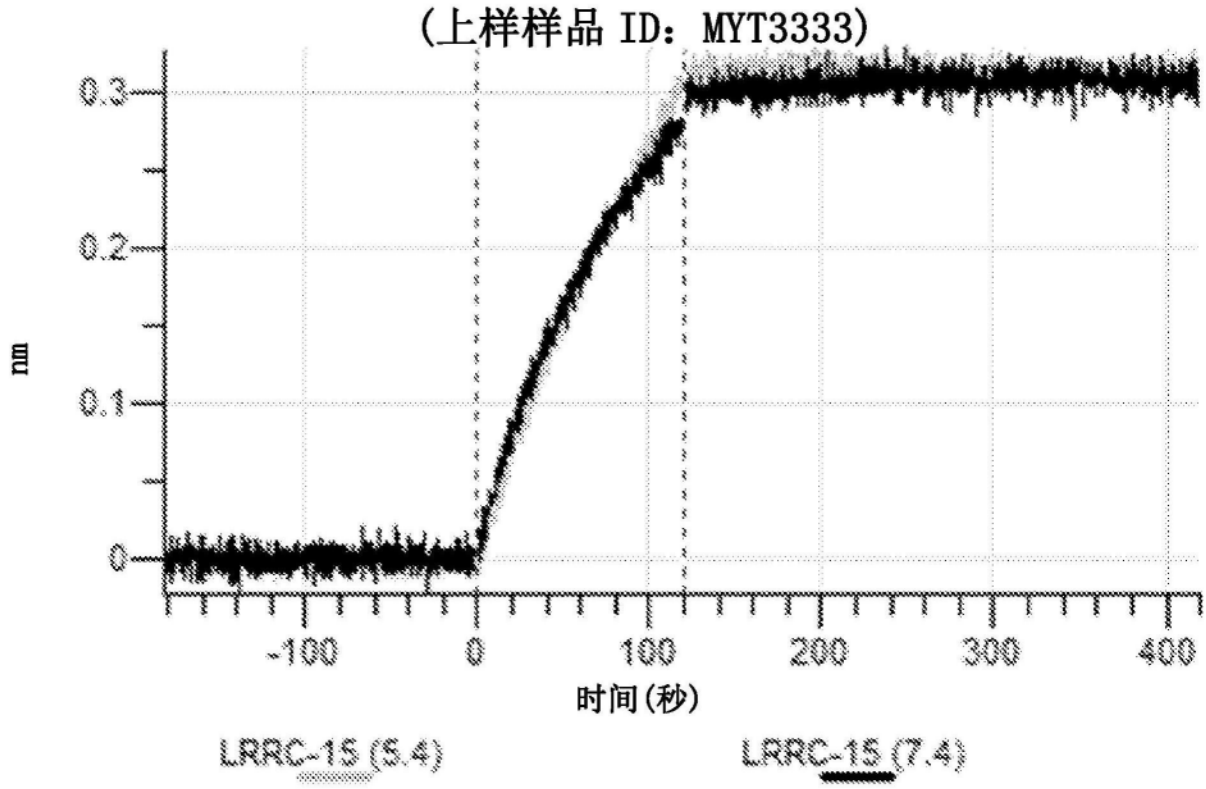

(上样样品 ID：MYT3333)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23I

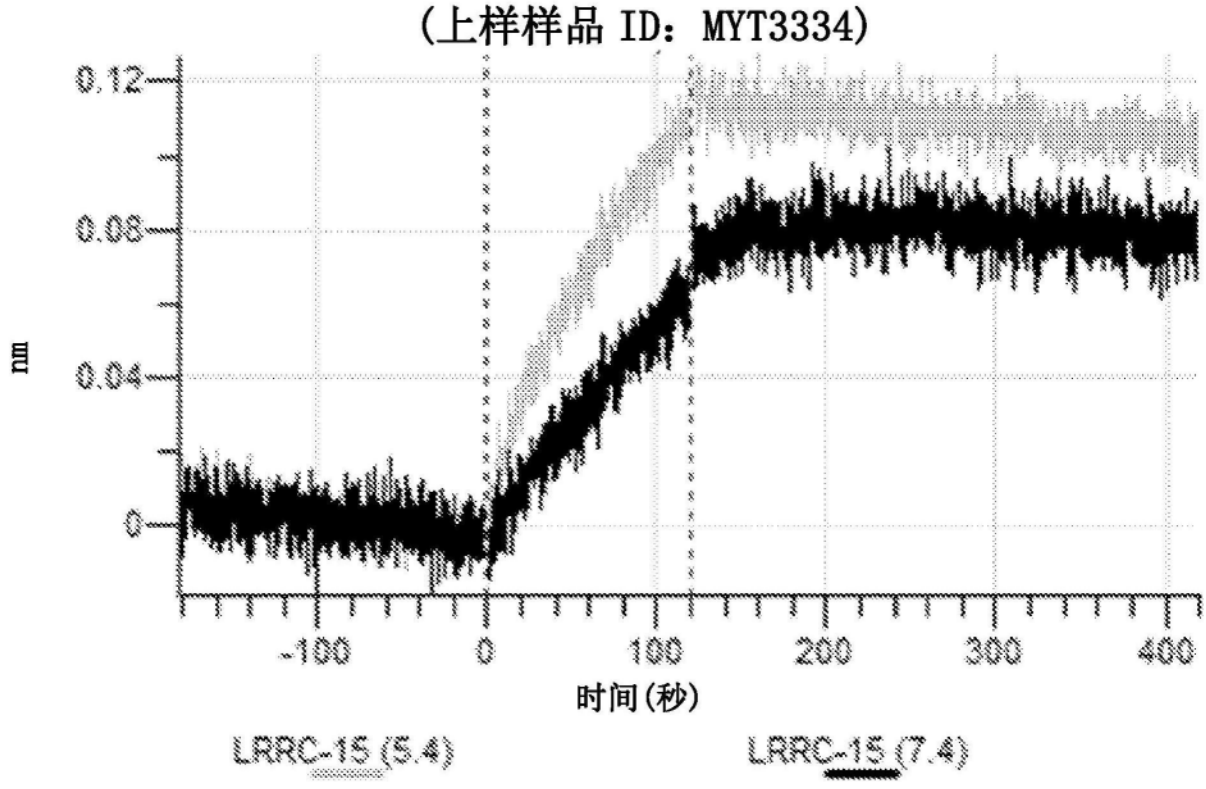

(上样样品 ID：MYT3334)
0.12
0.08
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23J

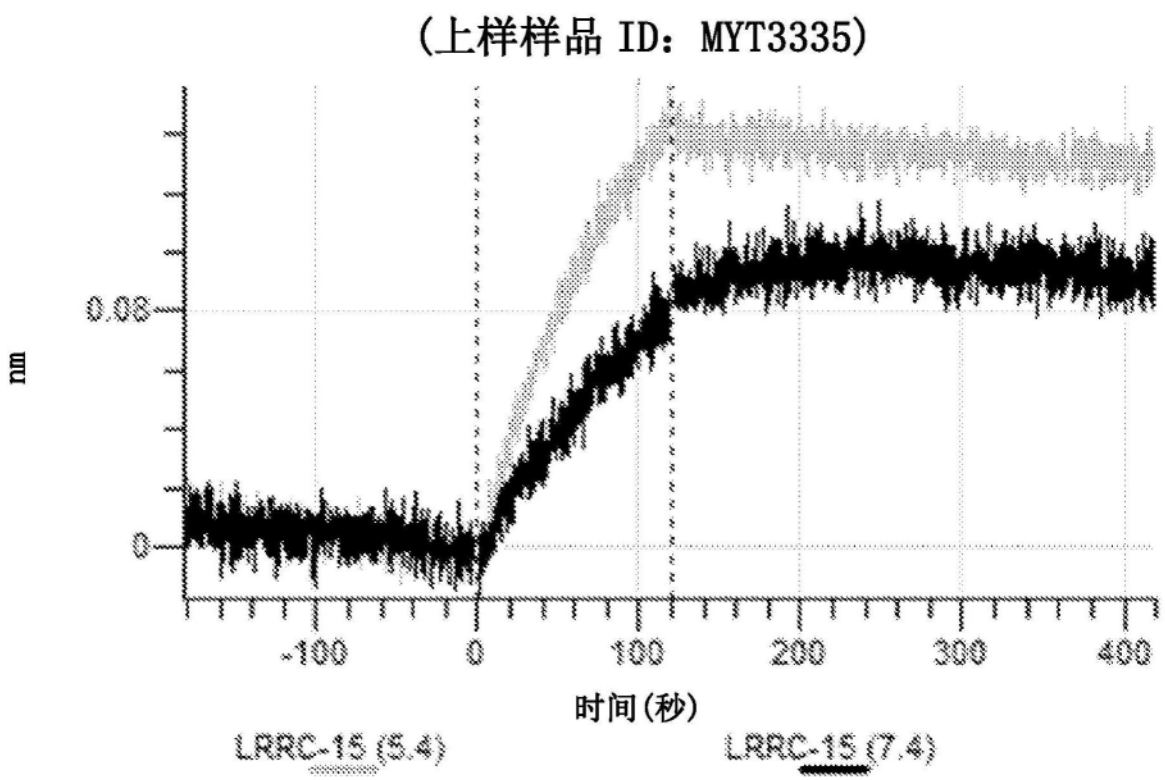

(上样样品 ID：MYT3335)
nm
0.08
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23K

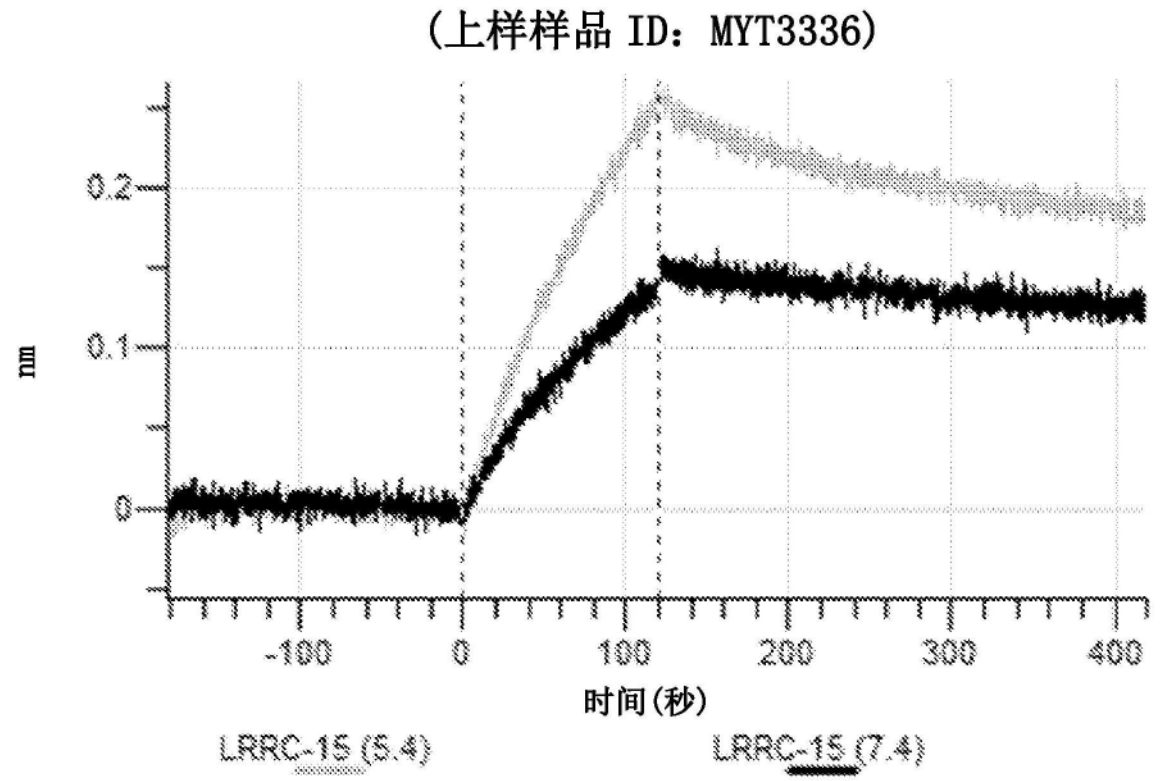

(上样样品 ID：MYT3336)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23L

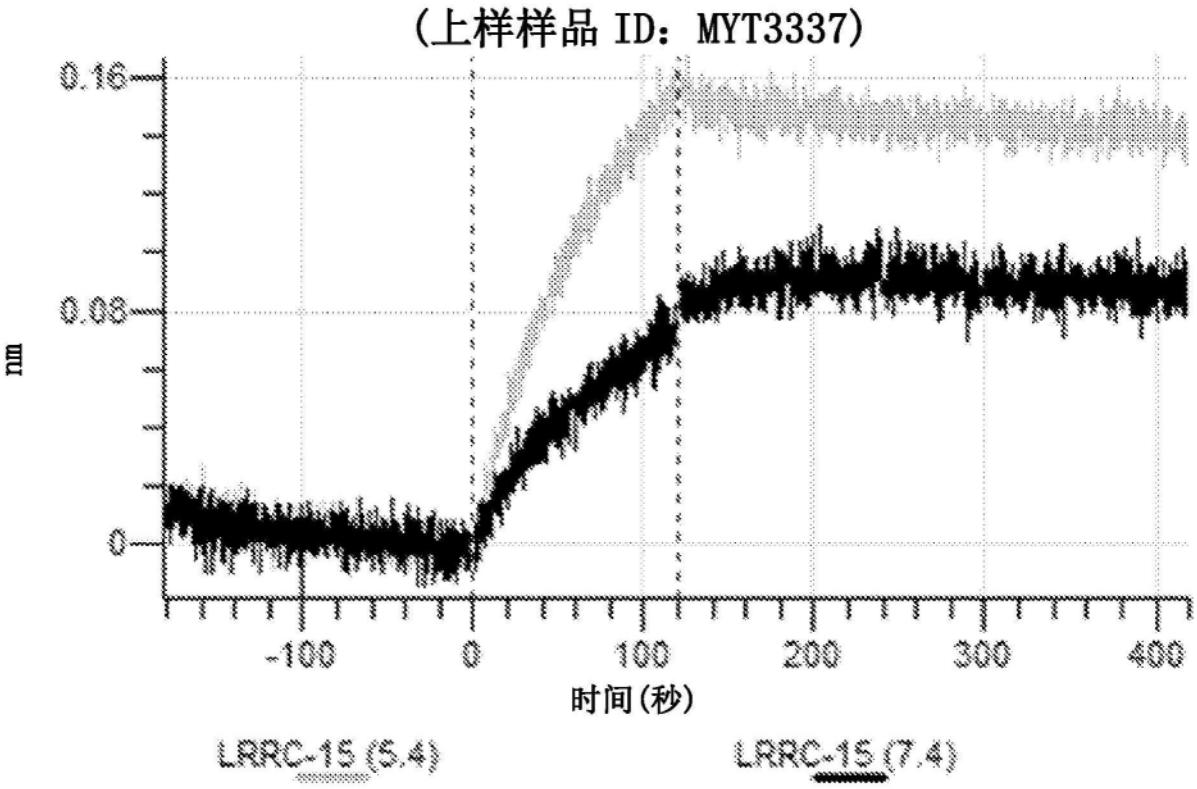

(上样样品 ID：MYT3337)
0.16
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23M

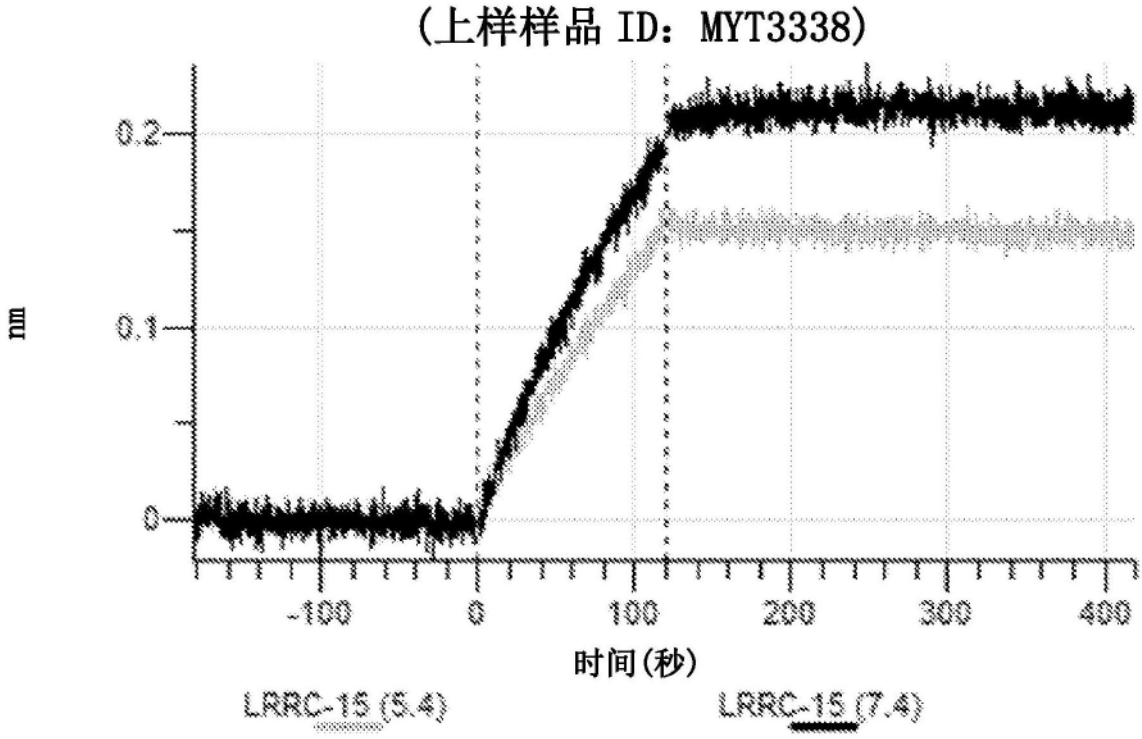

(上样样品 ID：MYT3338)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23N

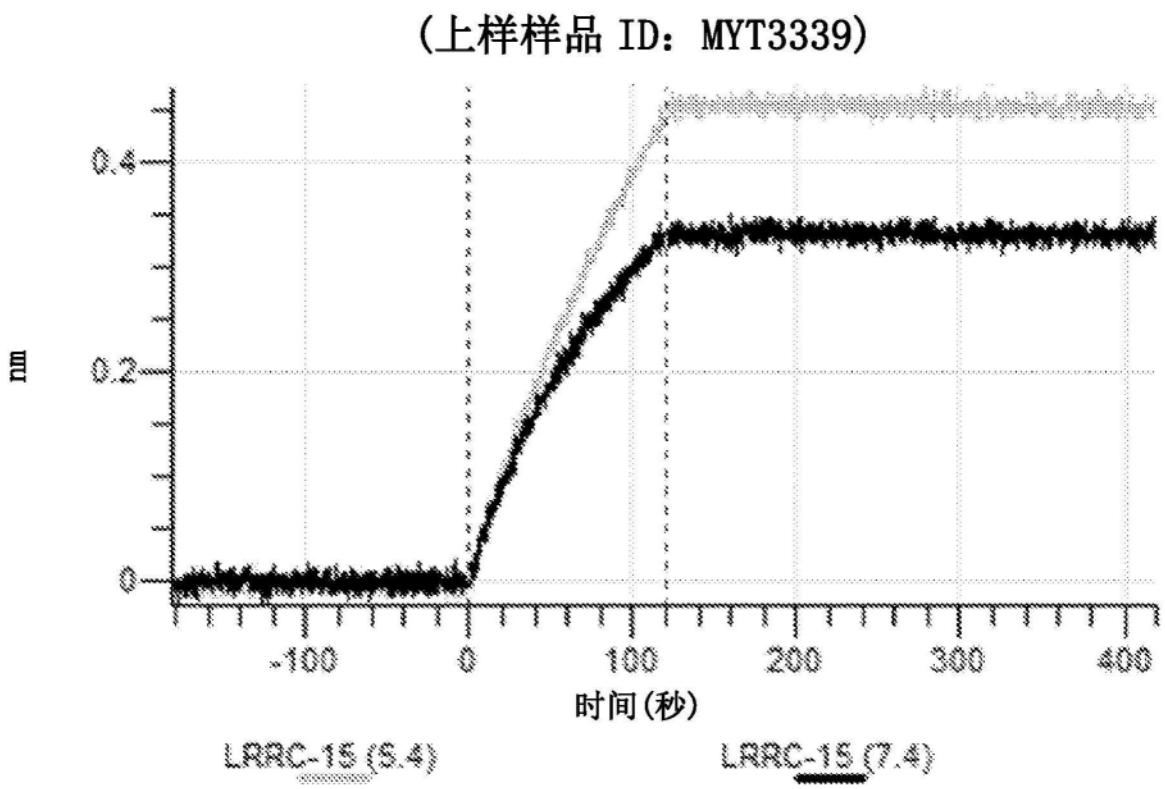

(上样样品 ID：MYT3339)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图230

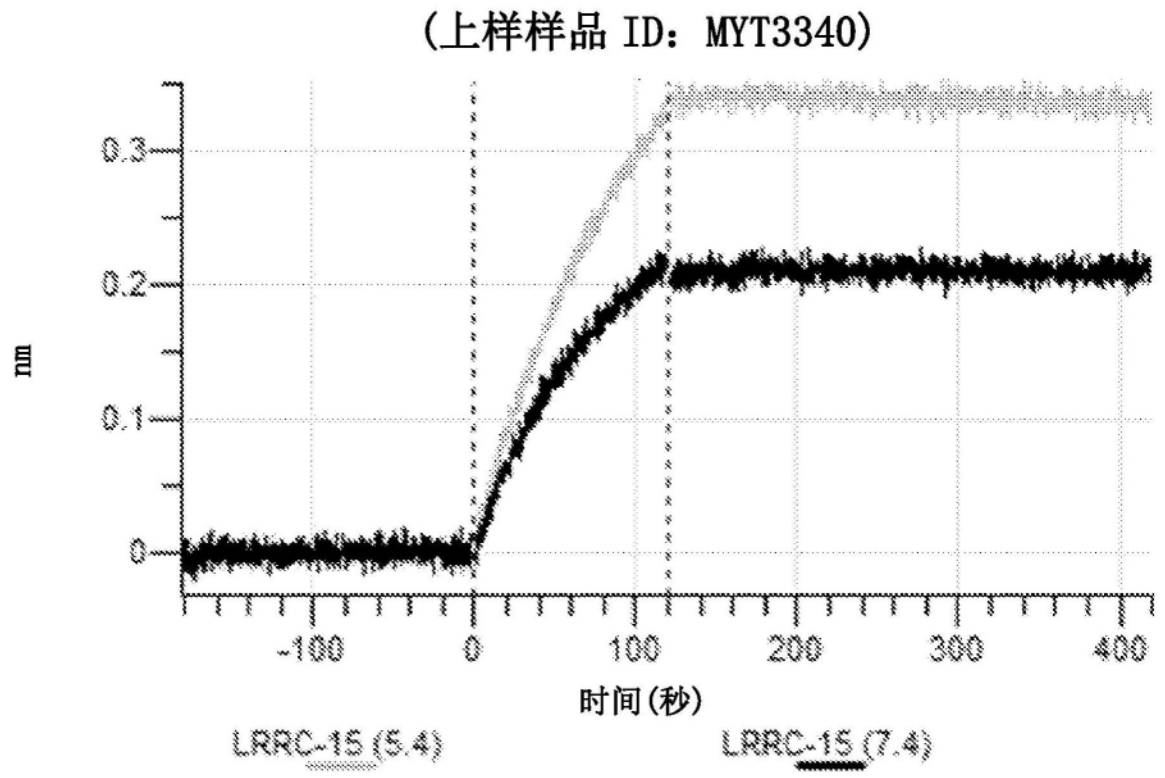

(上样样品 ID：MYT3340)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23P

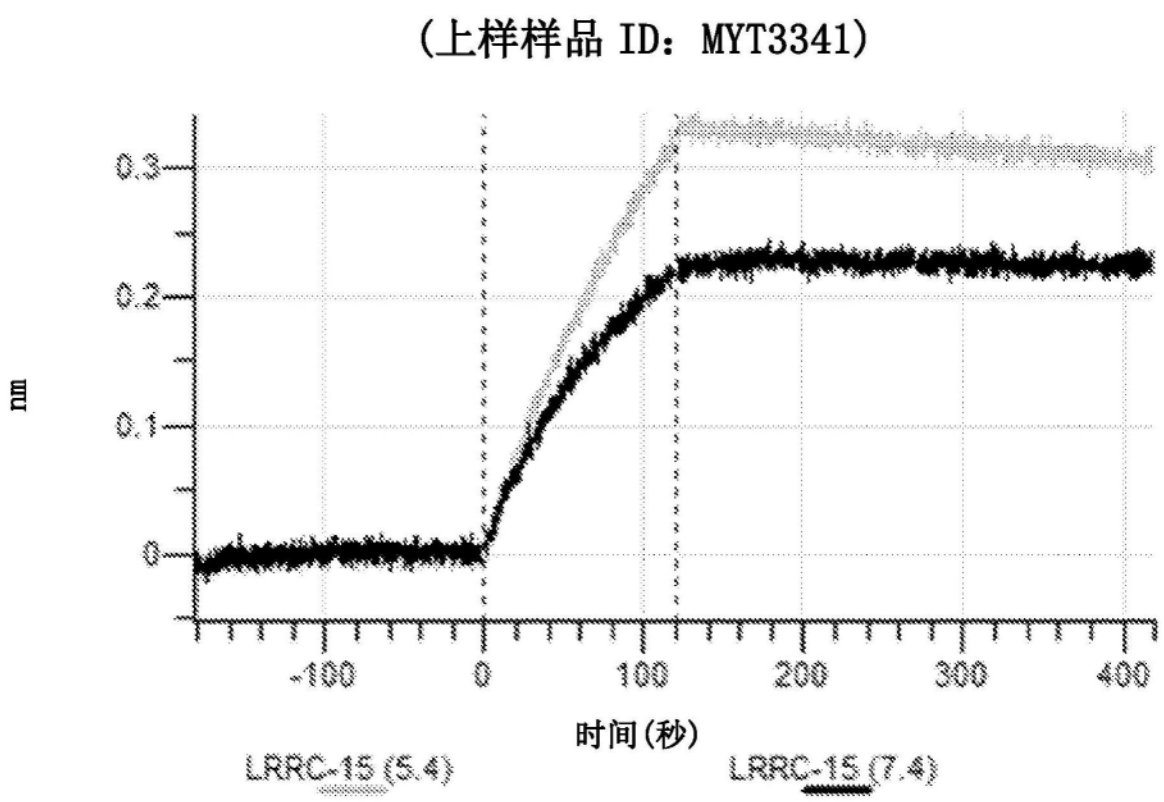

(上样样品 ID：MYT3341)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23Q

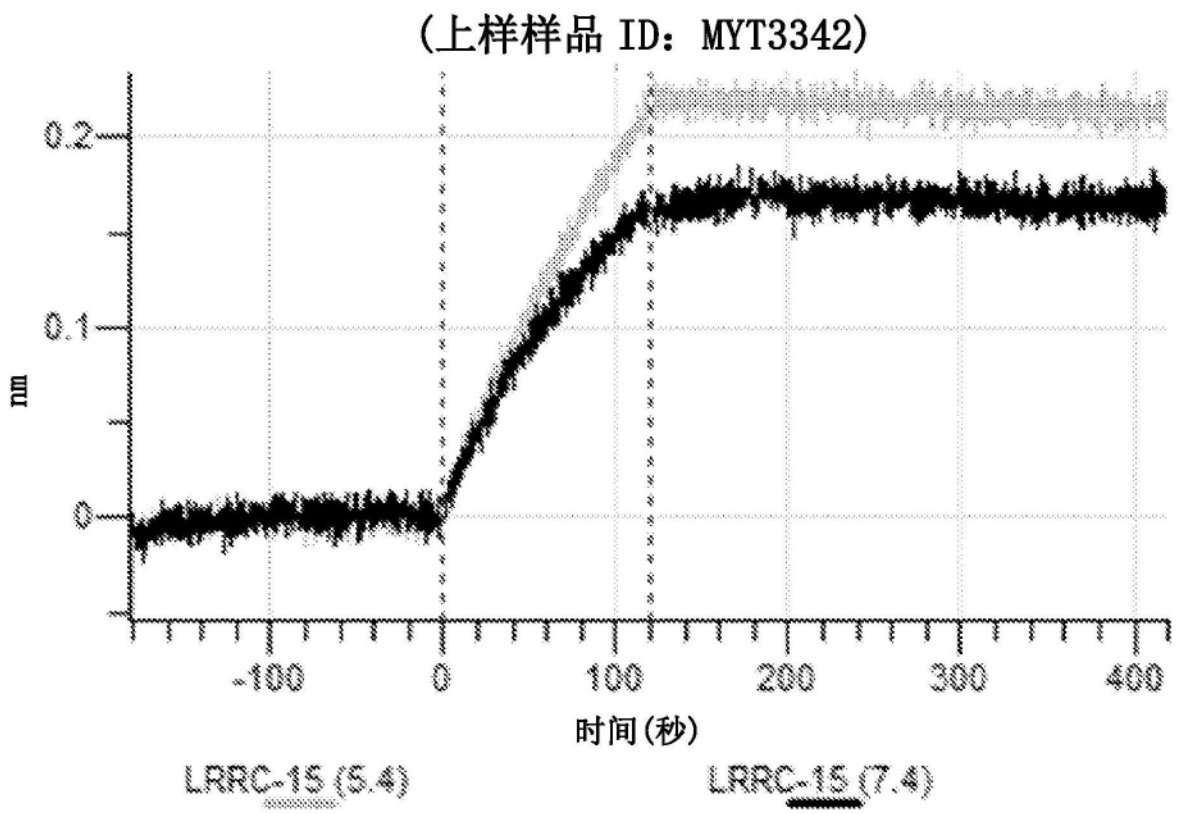

(上样样品 ID：MYT3342)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23R

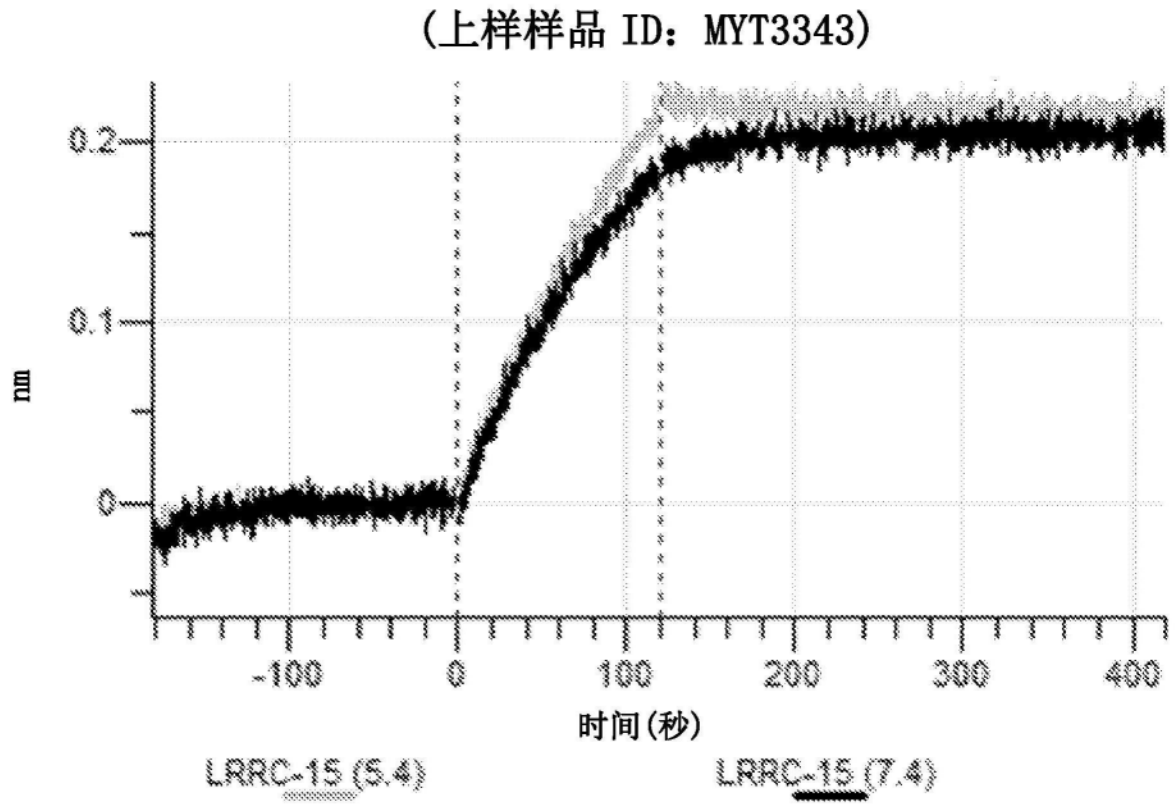

(上样样品 ID：MYT3343)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23S

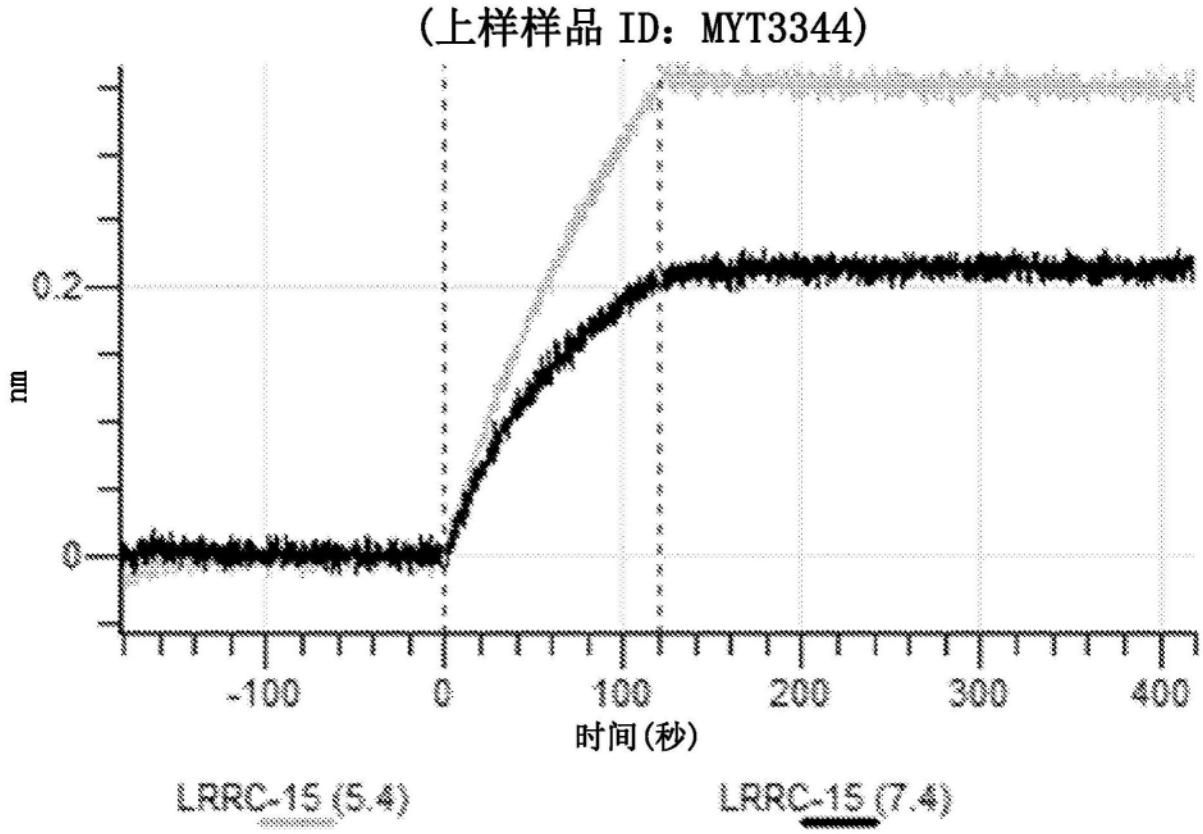

(上样样品 ID：MYT3344)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23T

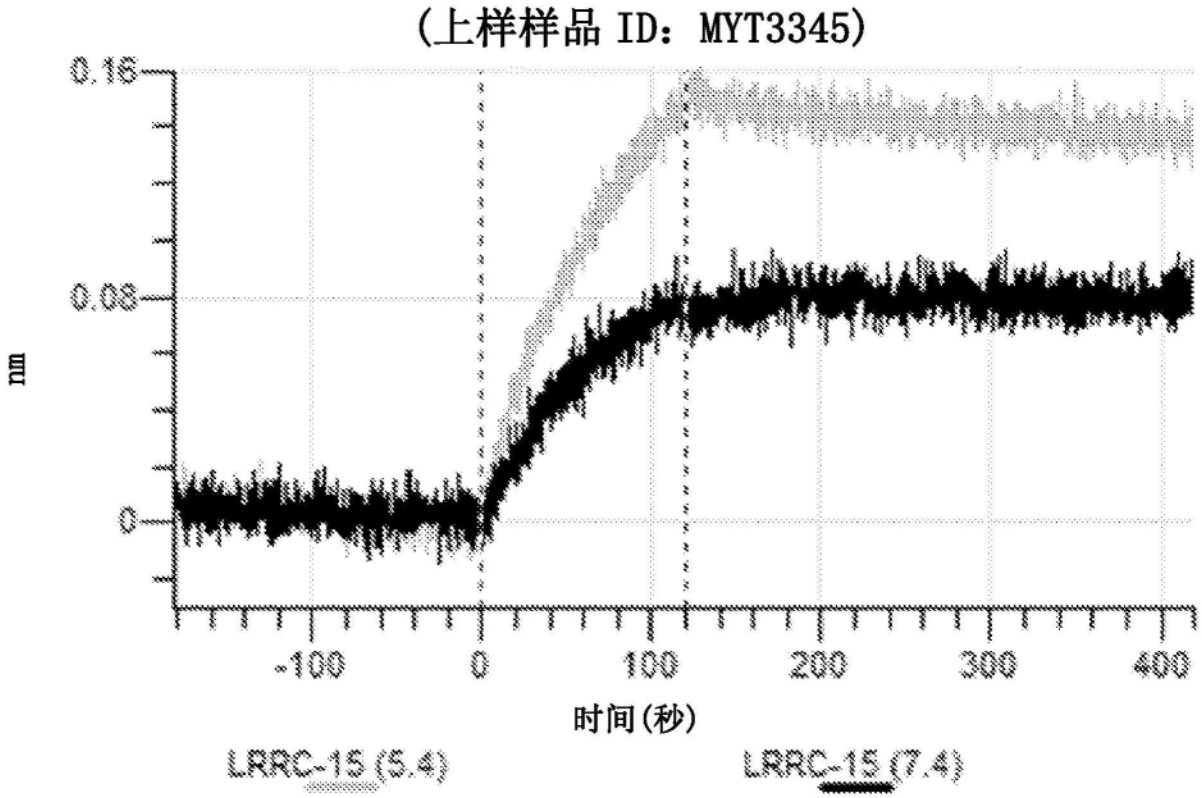

(上样样品 ID：MYT3345)
0.16
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23U

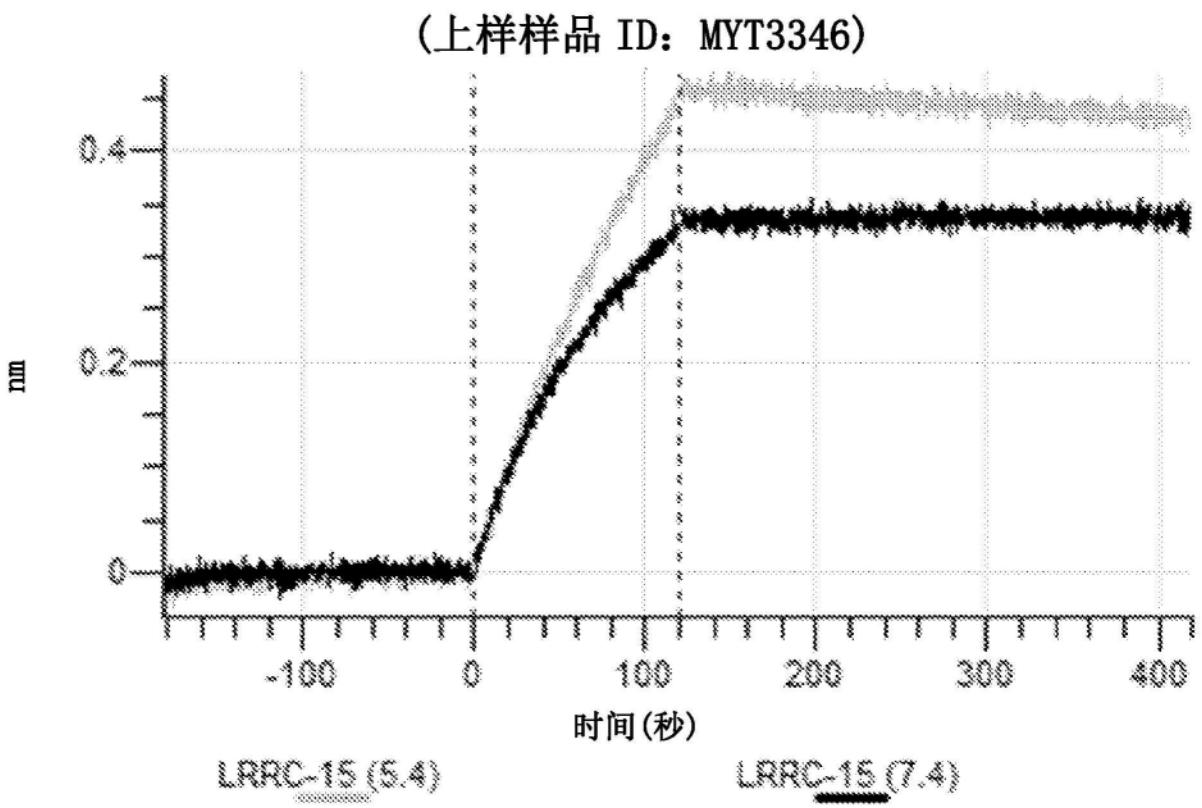

(上样样品 ID：MYT3346)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23V

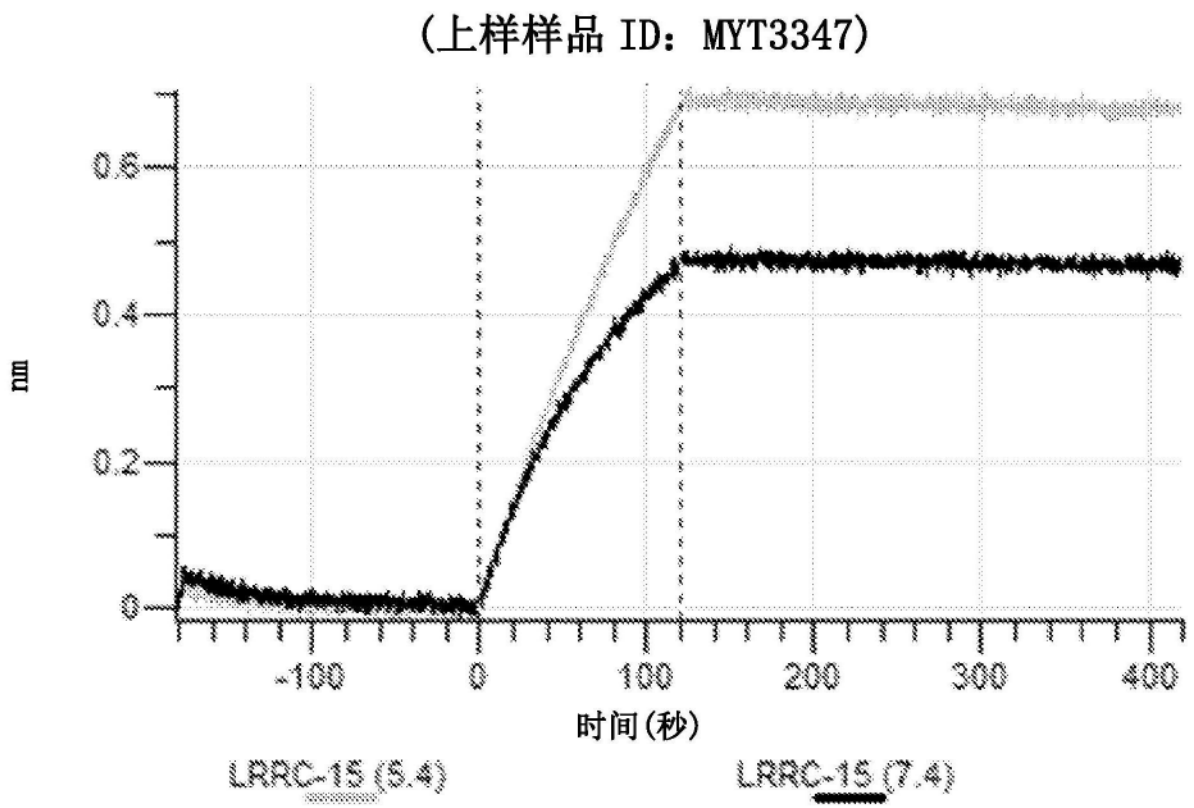

(上样样品 ID：MYT3347)
0.6
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23W

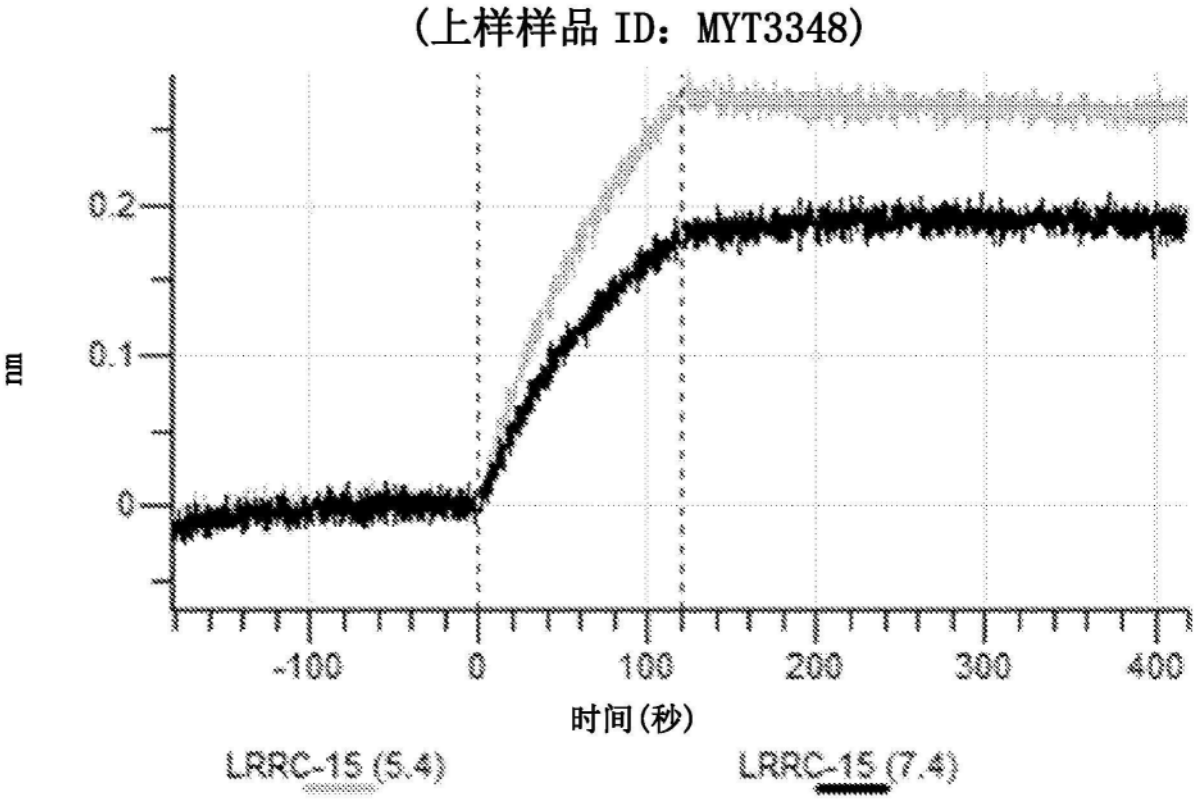

(上样样品 ID：MYT3348)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23X

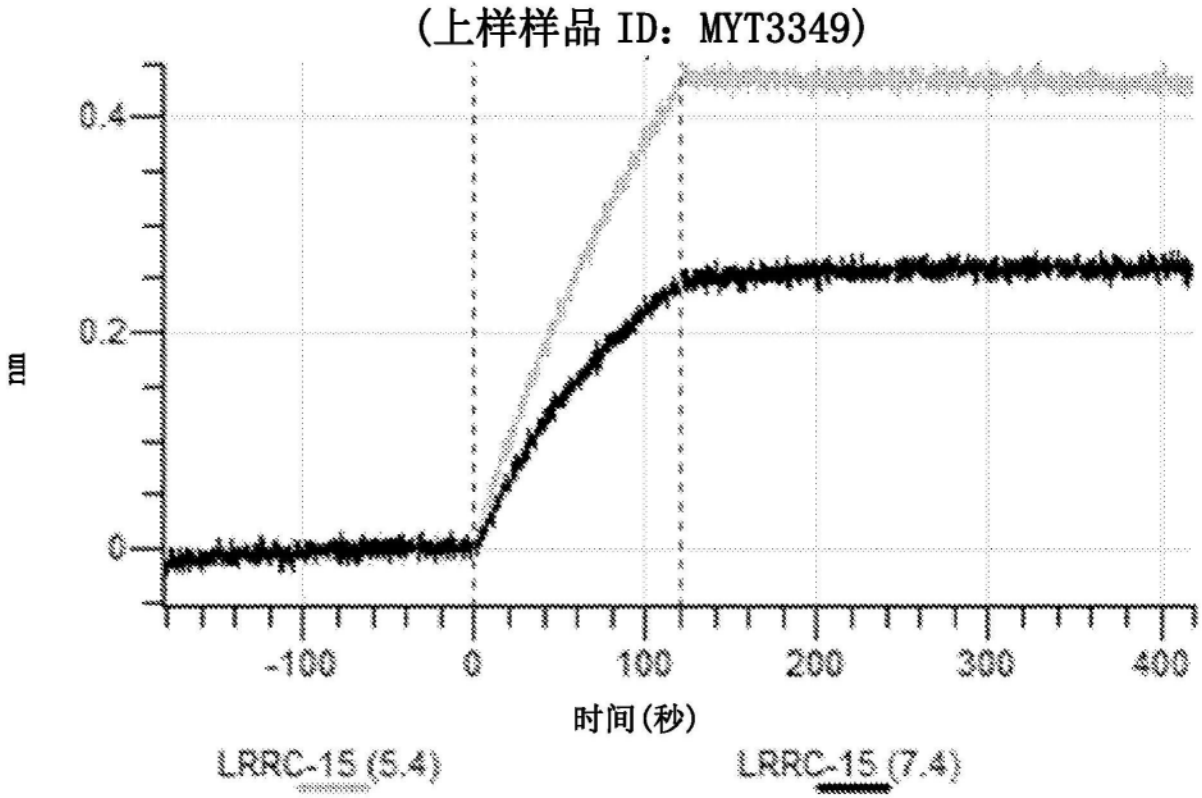

(上样样品 ID：MYT3349)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23Y

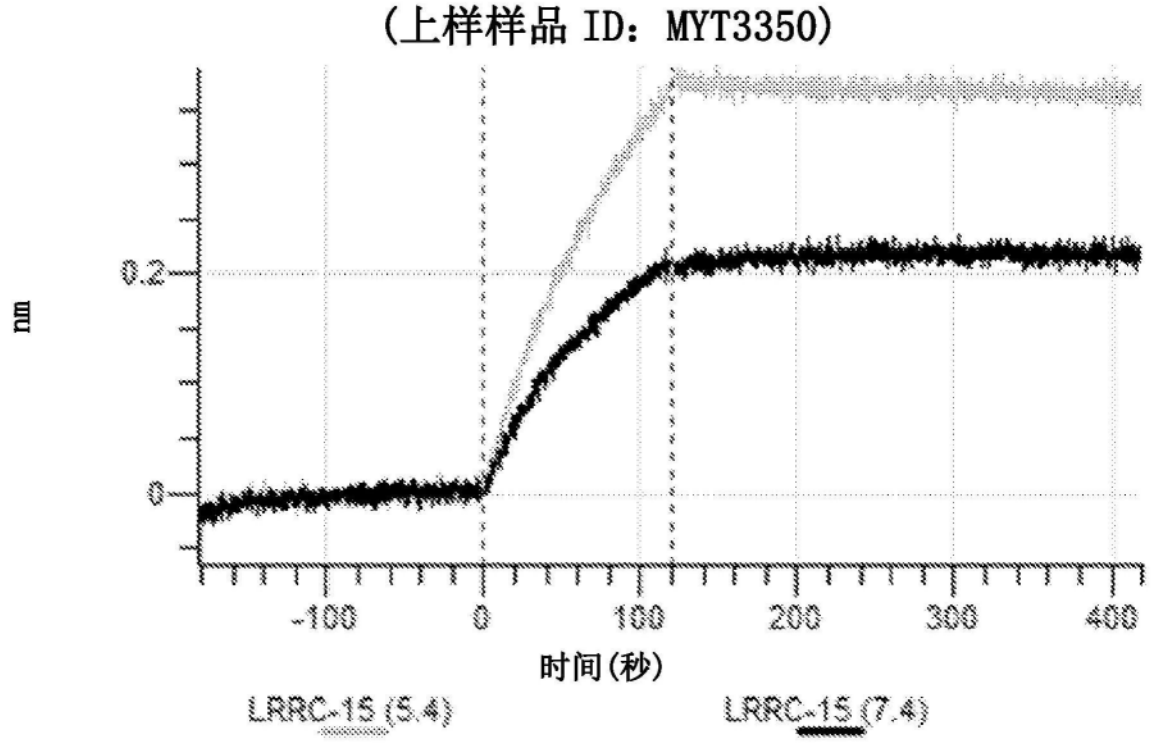

(上样样品 ID：MYT3350)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23Z

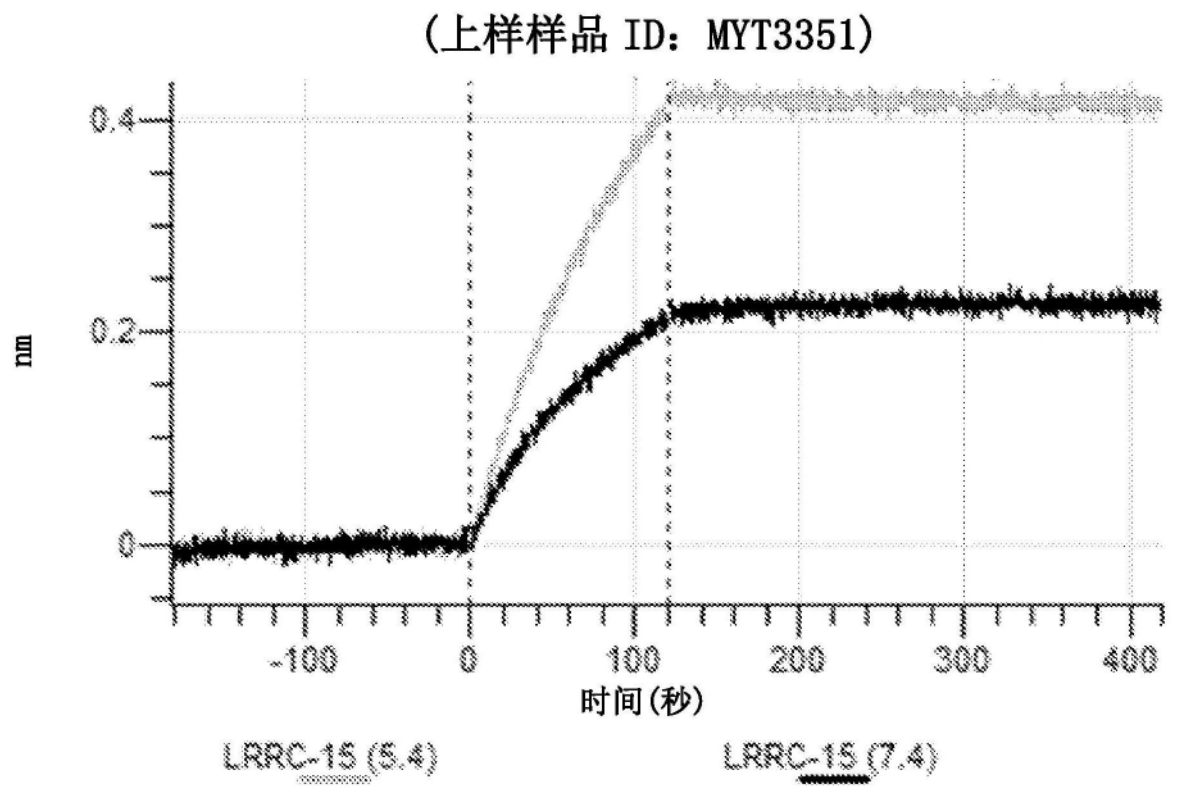

(上样样品 ID：MYT3351)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AA

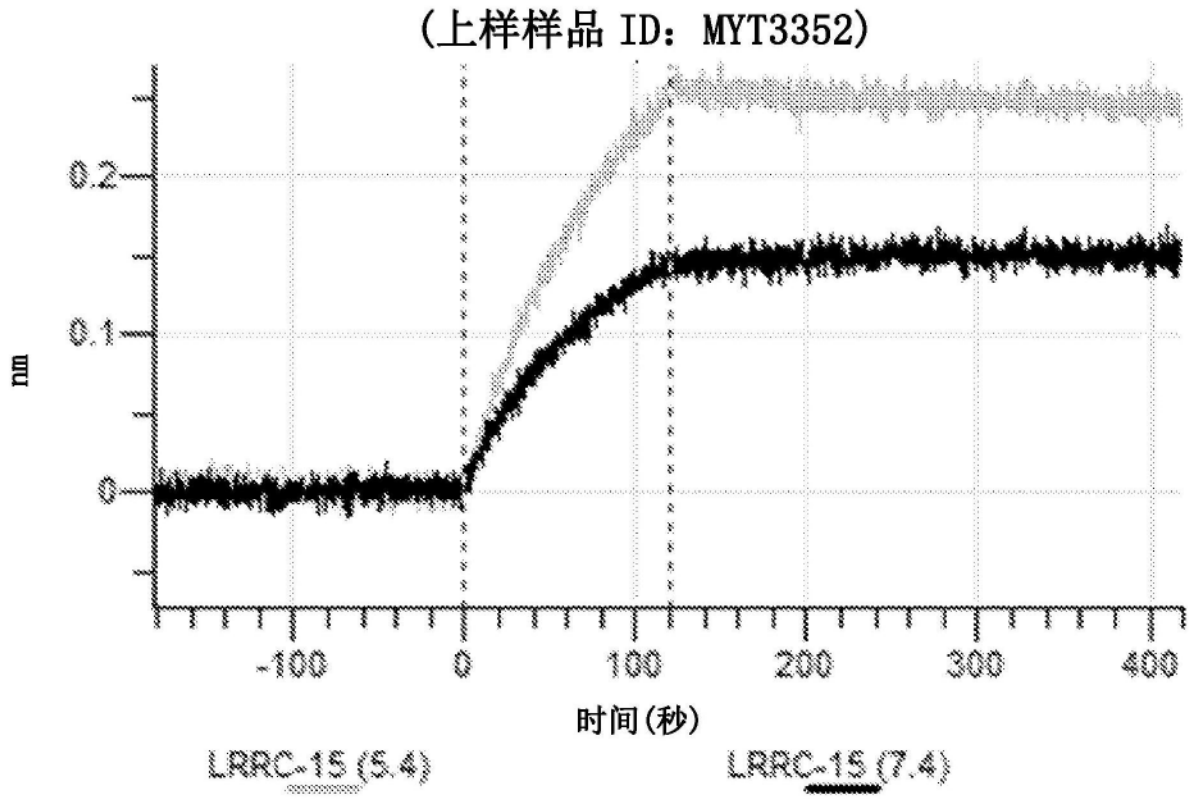

(上样样品 ID：MYT3352)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AB

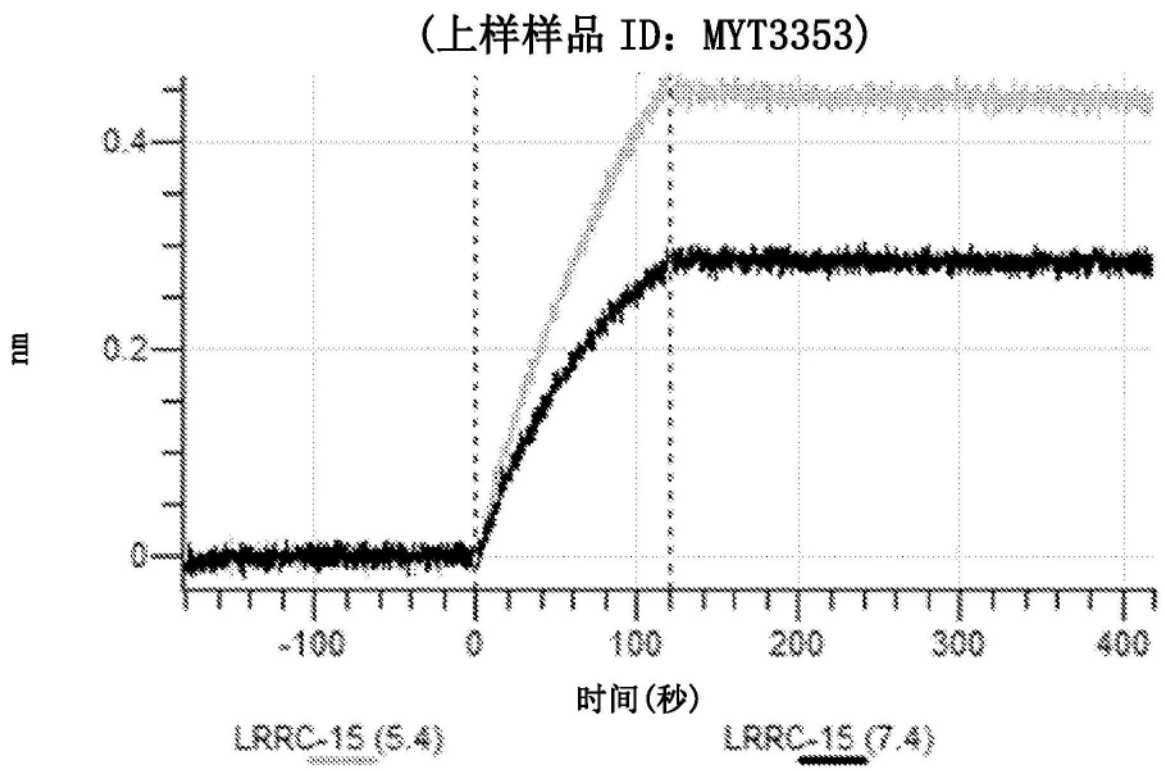

(上样样品 ID：MYT3353)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AC

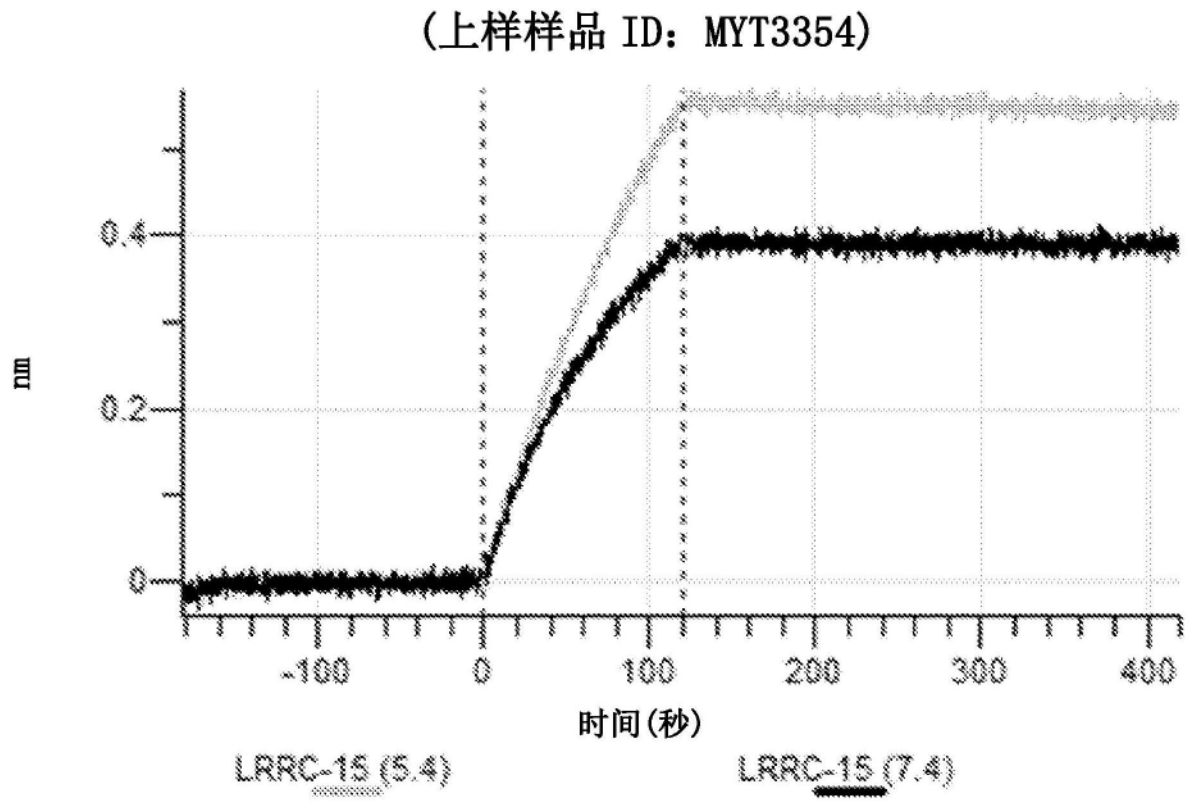

(上样样品 ID：MYT3354)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AD

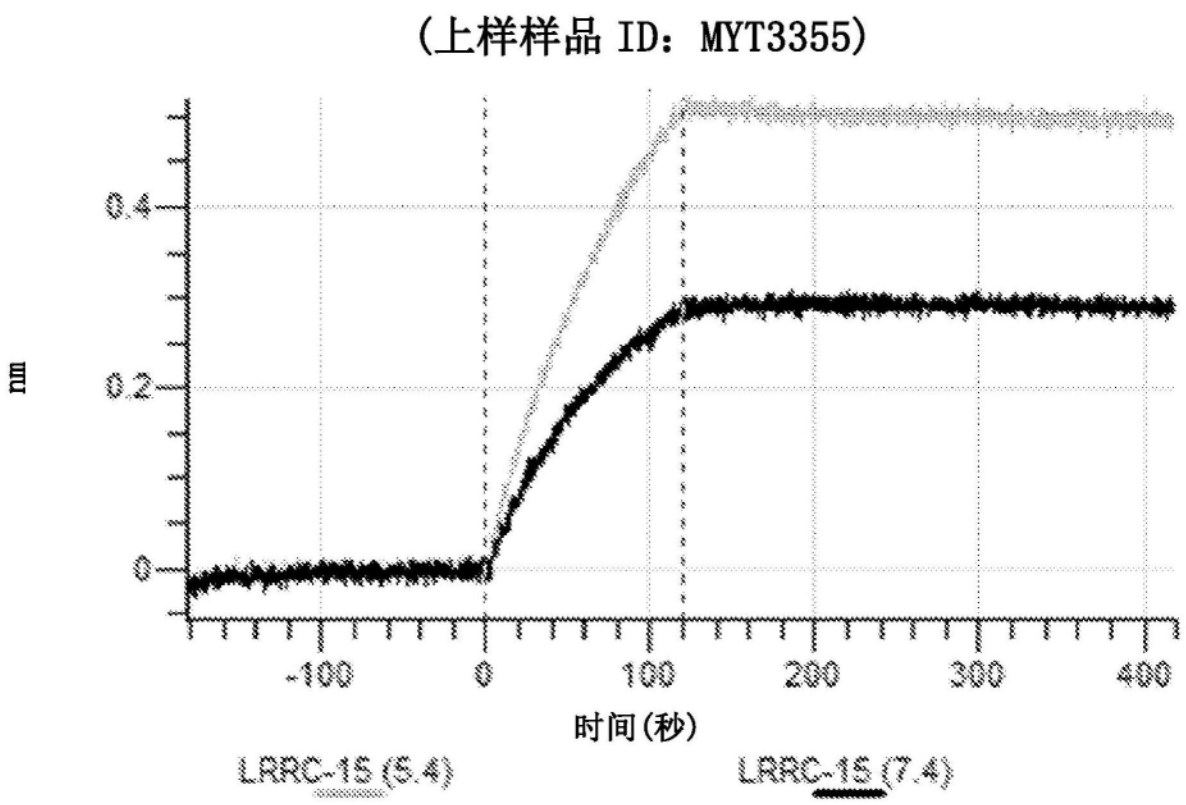

(上样样品 ID：MYT3355)
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AE

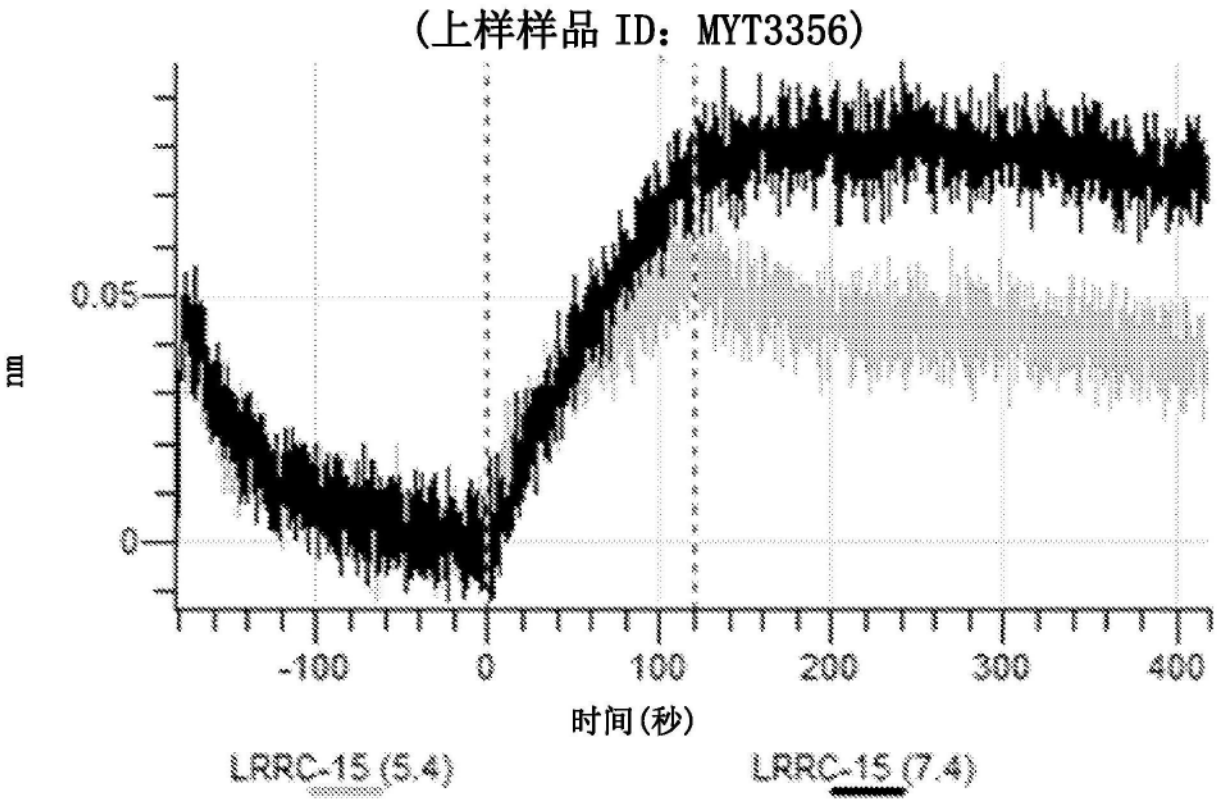

(上样样品 ID：MYT3356)
nm
0.05
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AF

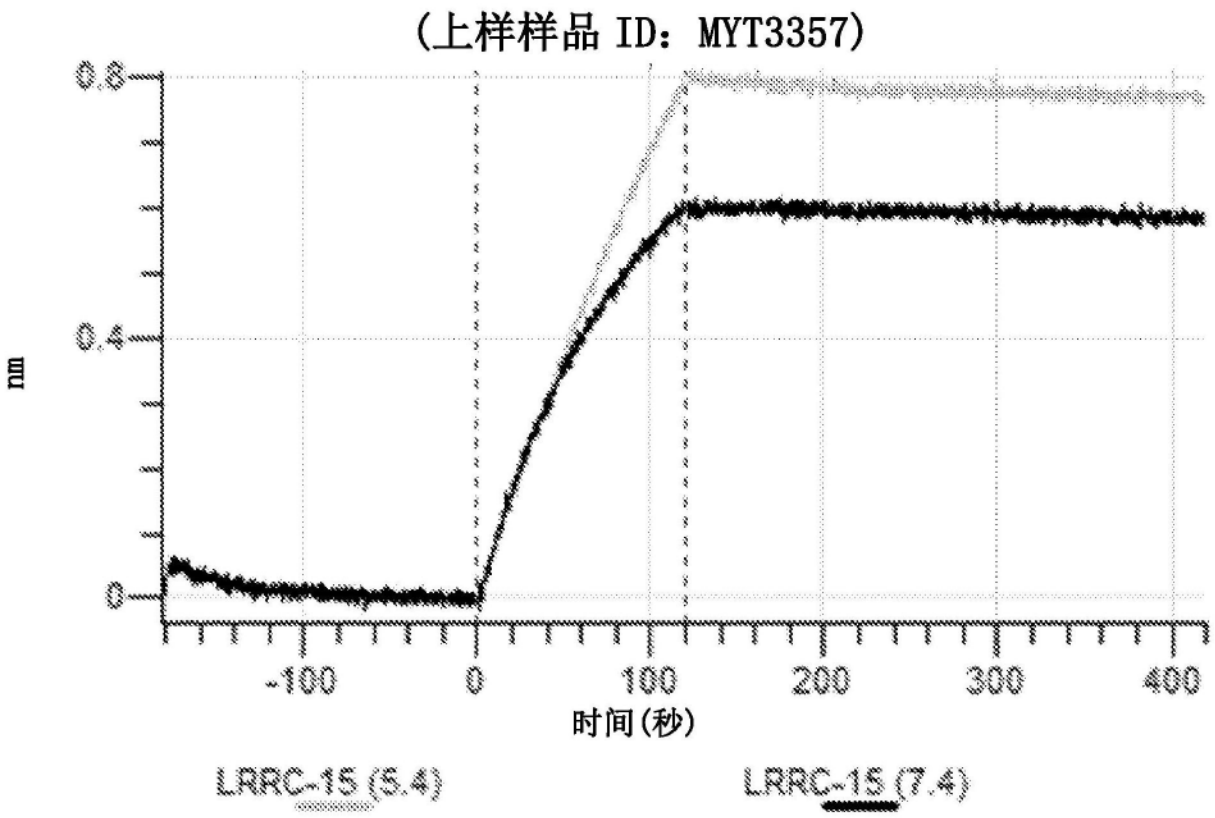

(上样样品 ID：MYT3357)
0.8
0.4
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AG

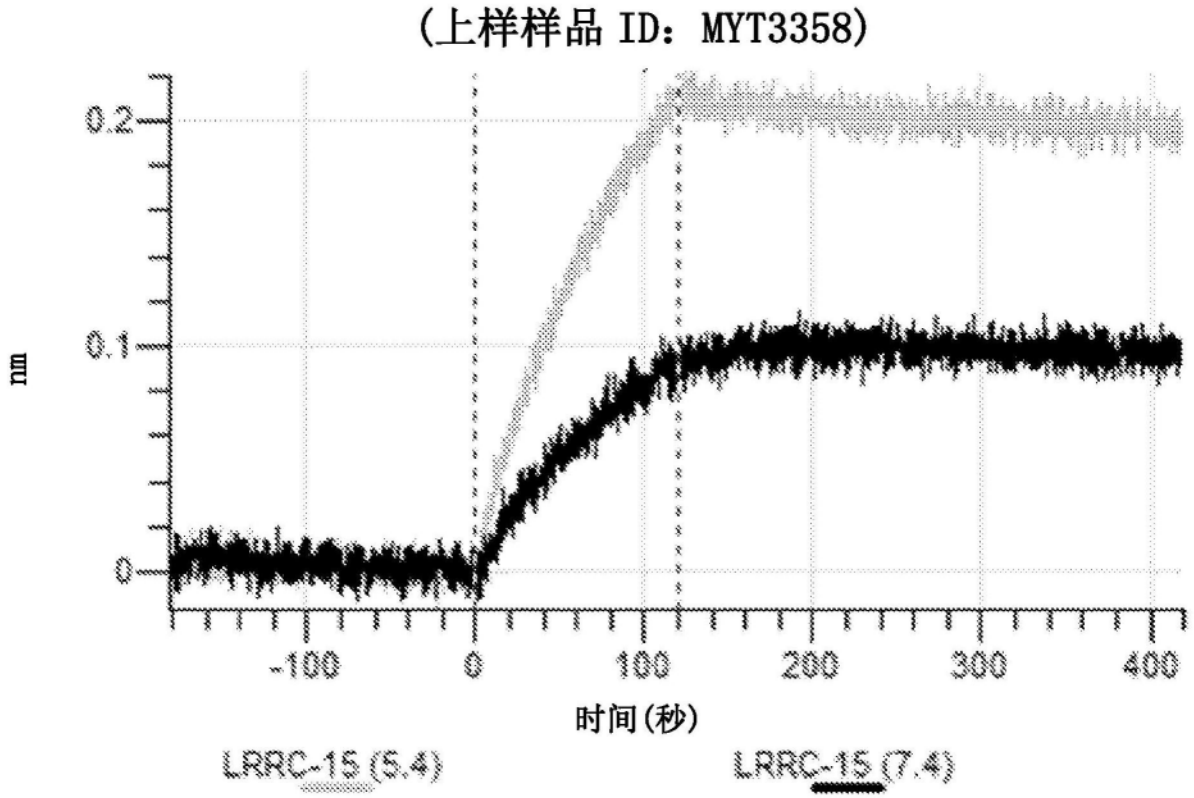

(上样样品 ID：MYT3358)
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AH

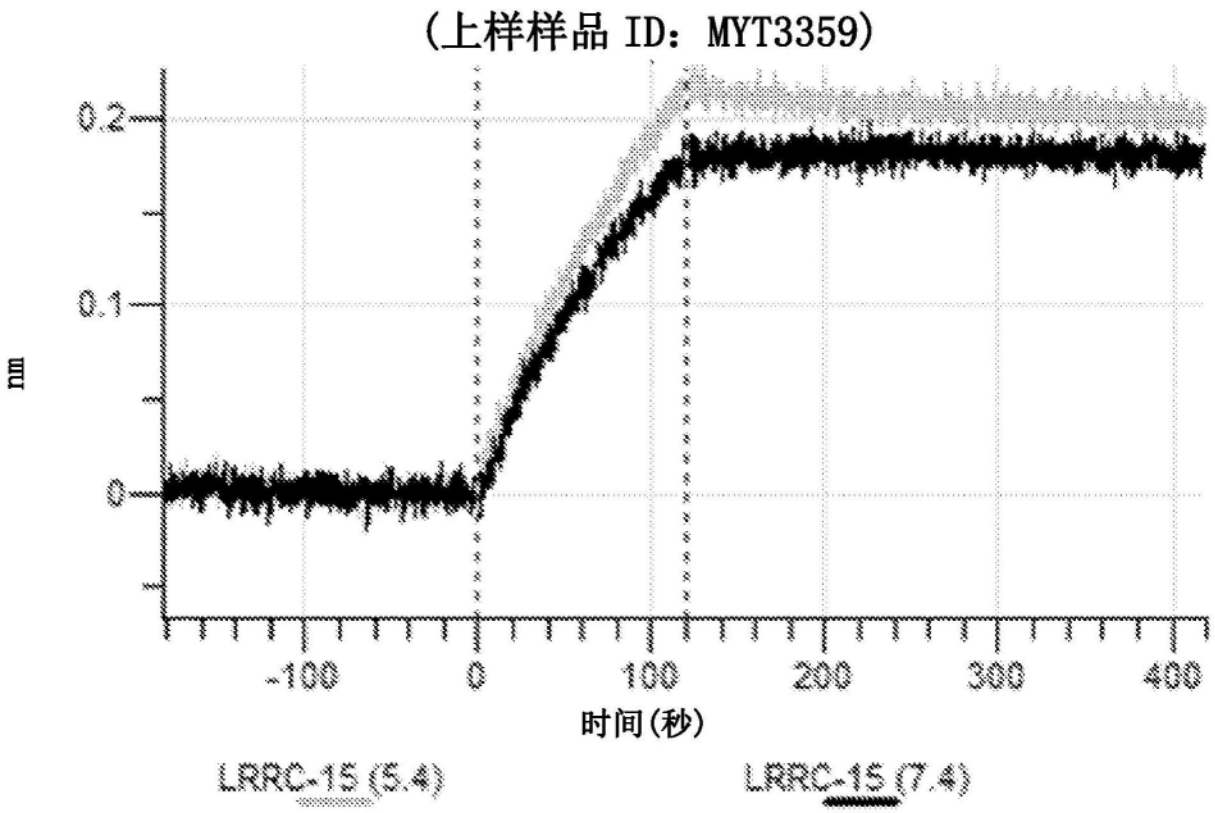

(上样样品 ID：MYT3359)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AI

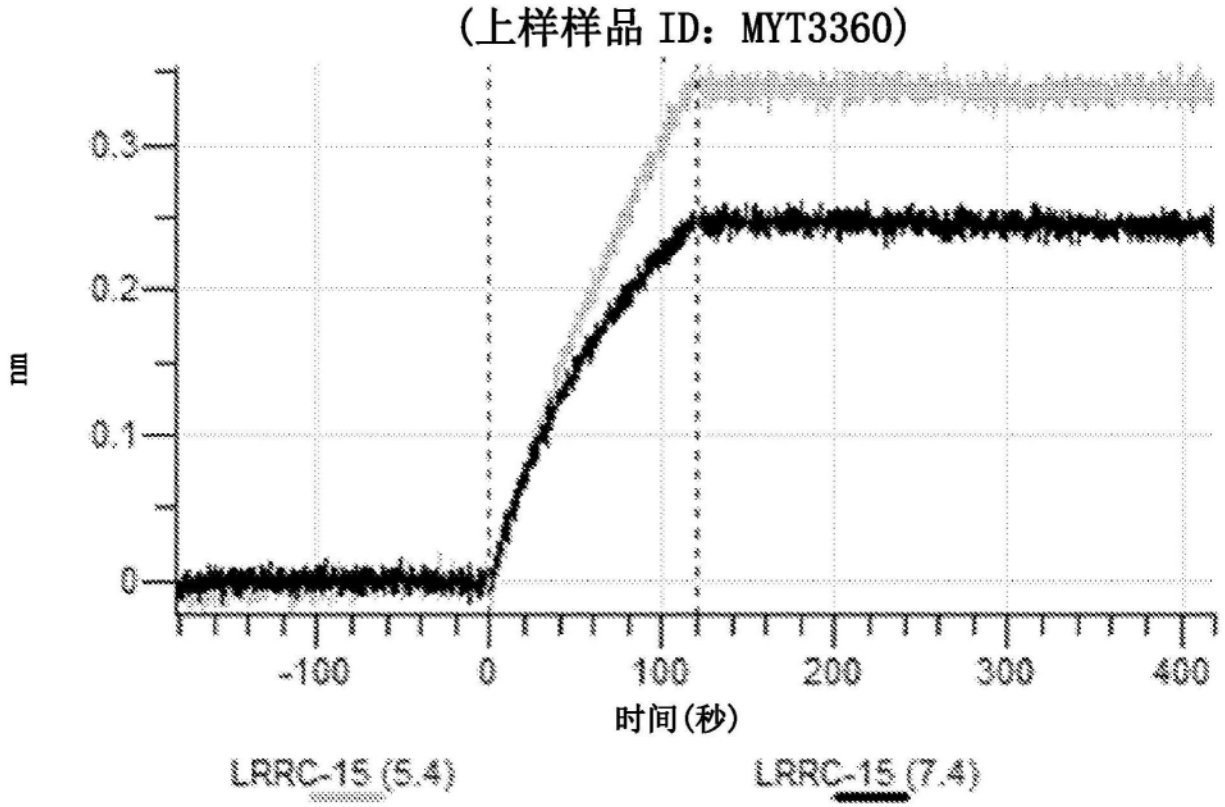

(上样样品 ID：MYT3360)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AJ

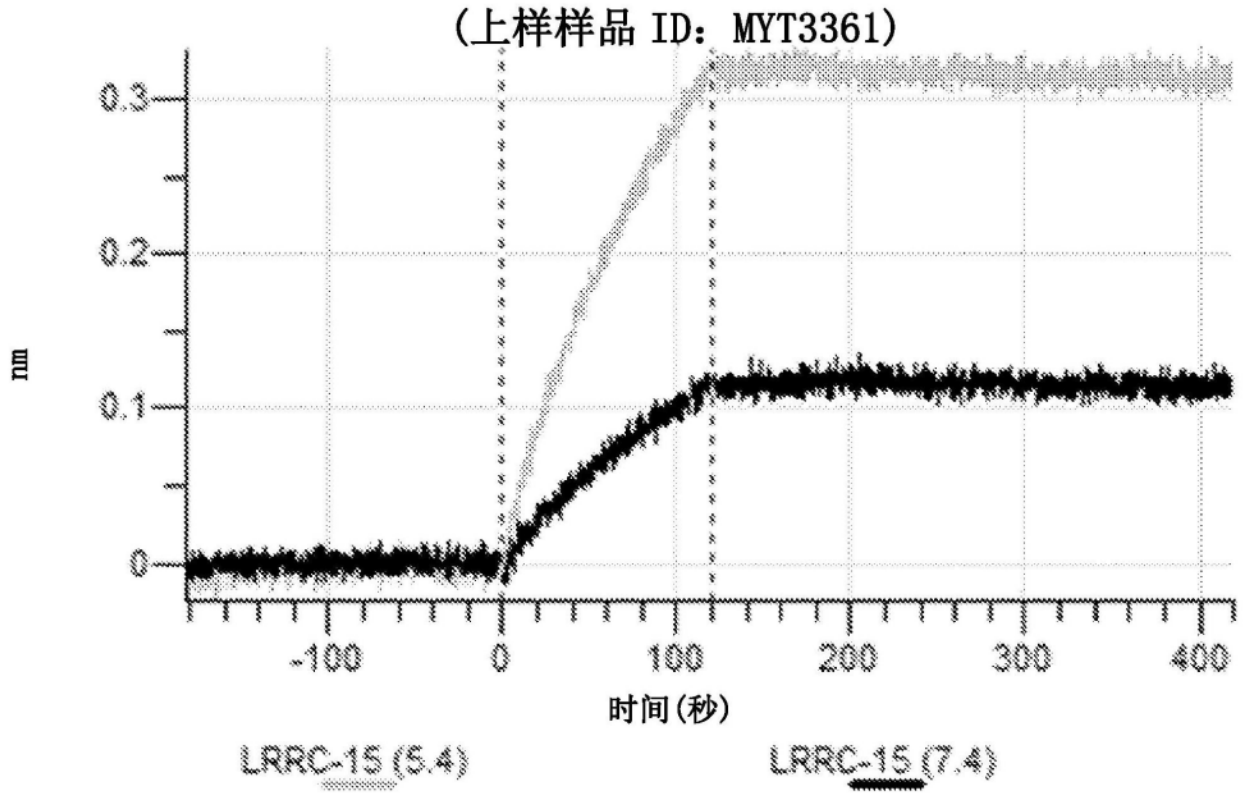

(上样样品 ID：MYT3361)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AK

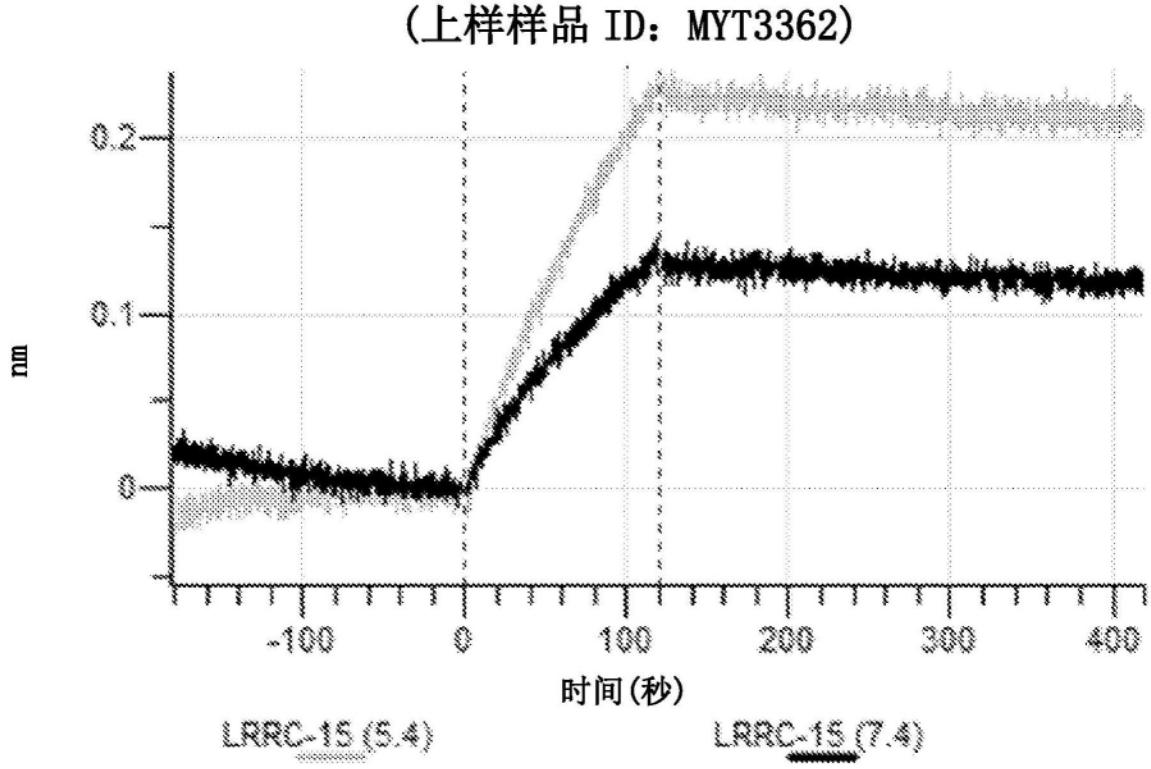

(上样样品 ID：MYT3362)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AL

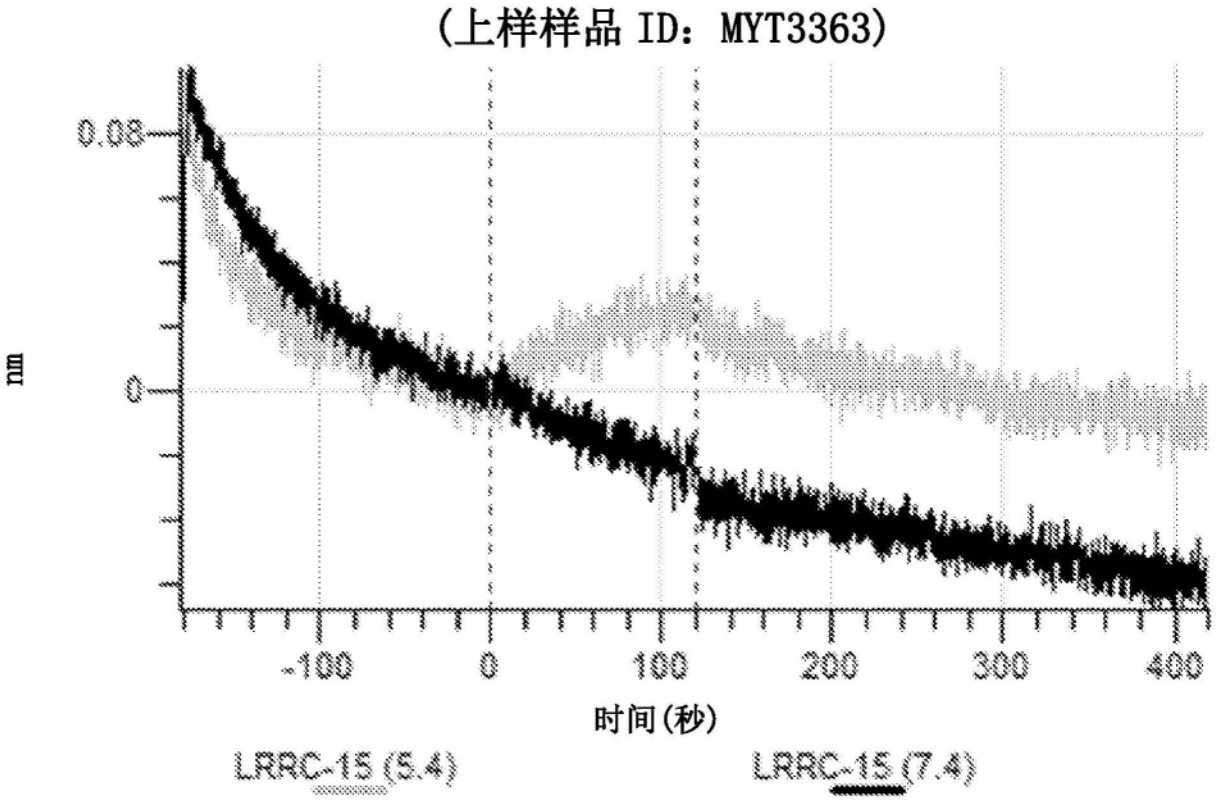

(上样样品 ID：MYT3363)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AM

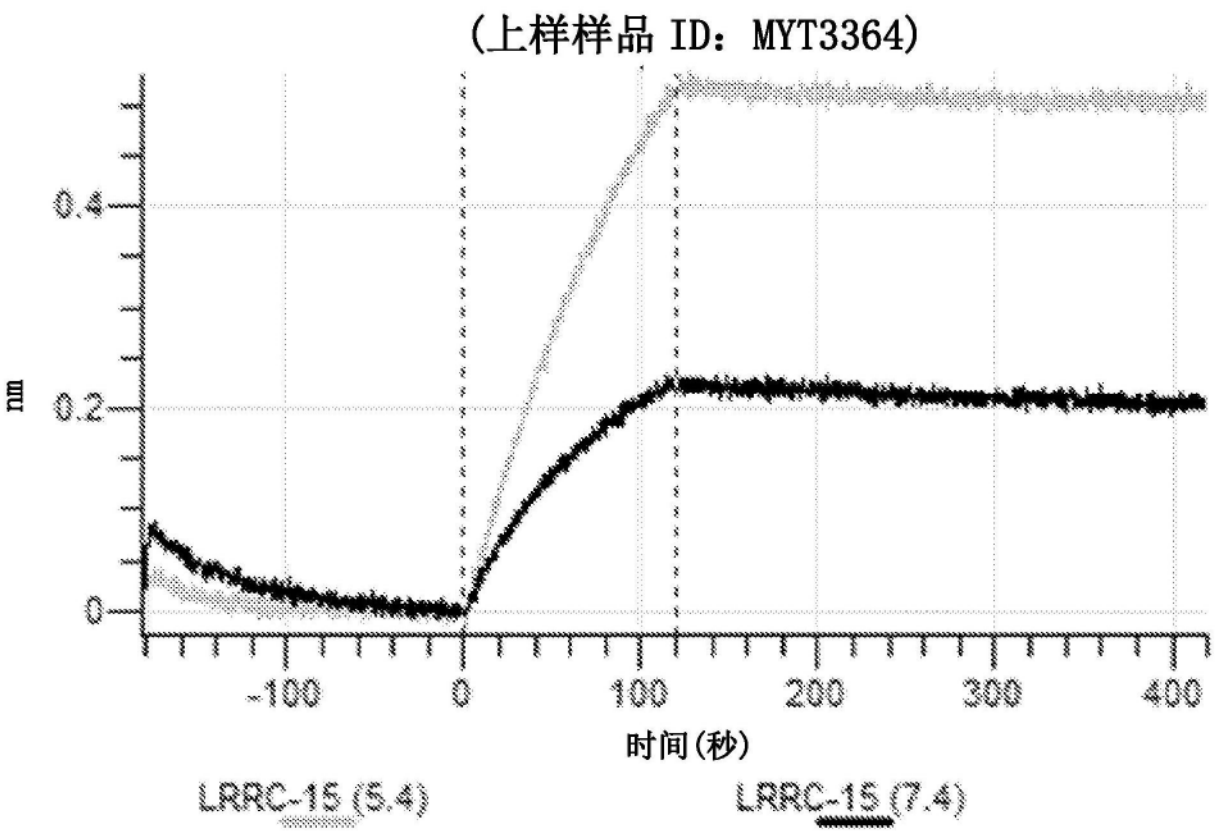

(上样样品 ID：MYT3364)
nm
0.4
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AN

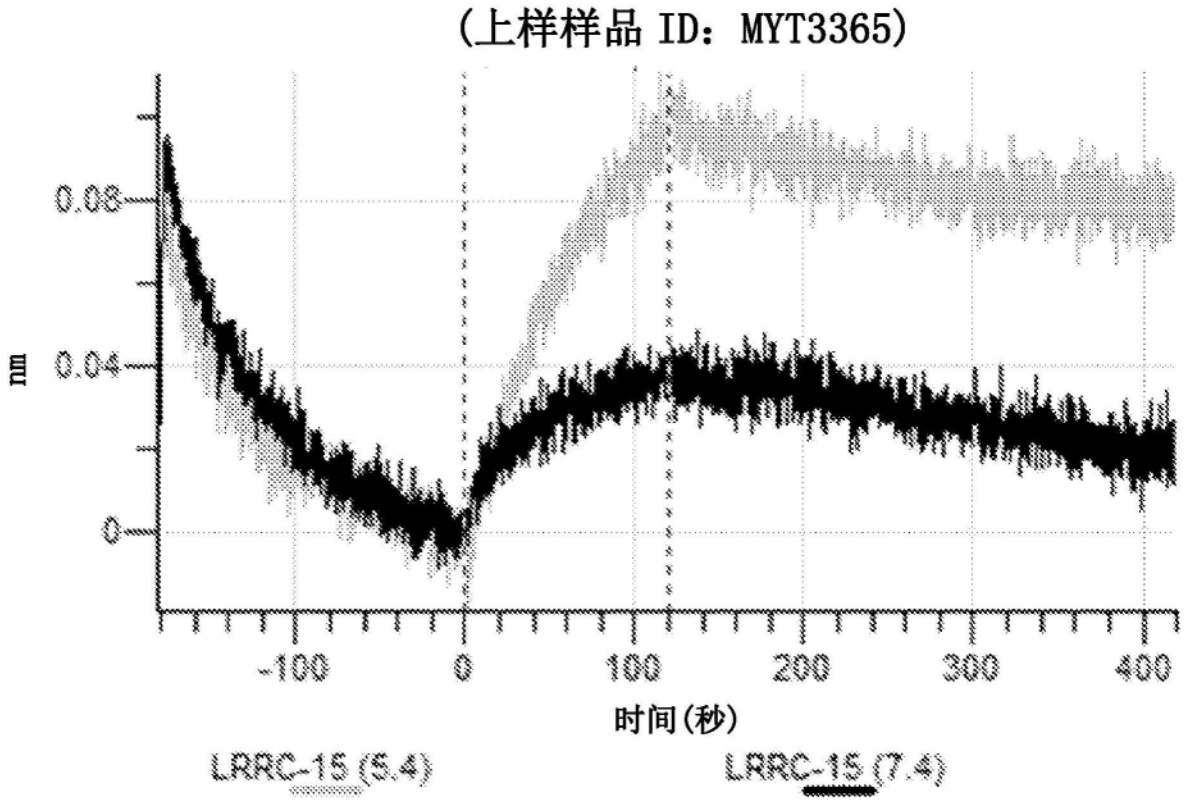

(上样样品 ID：MYT3365)
0.08
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23A0

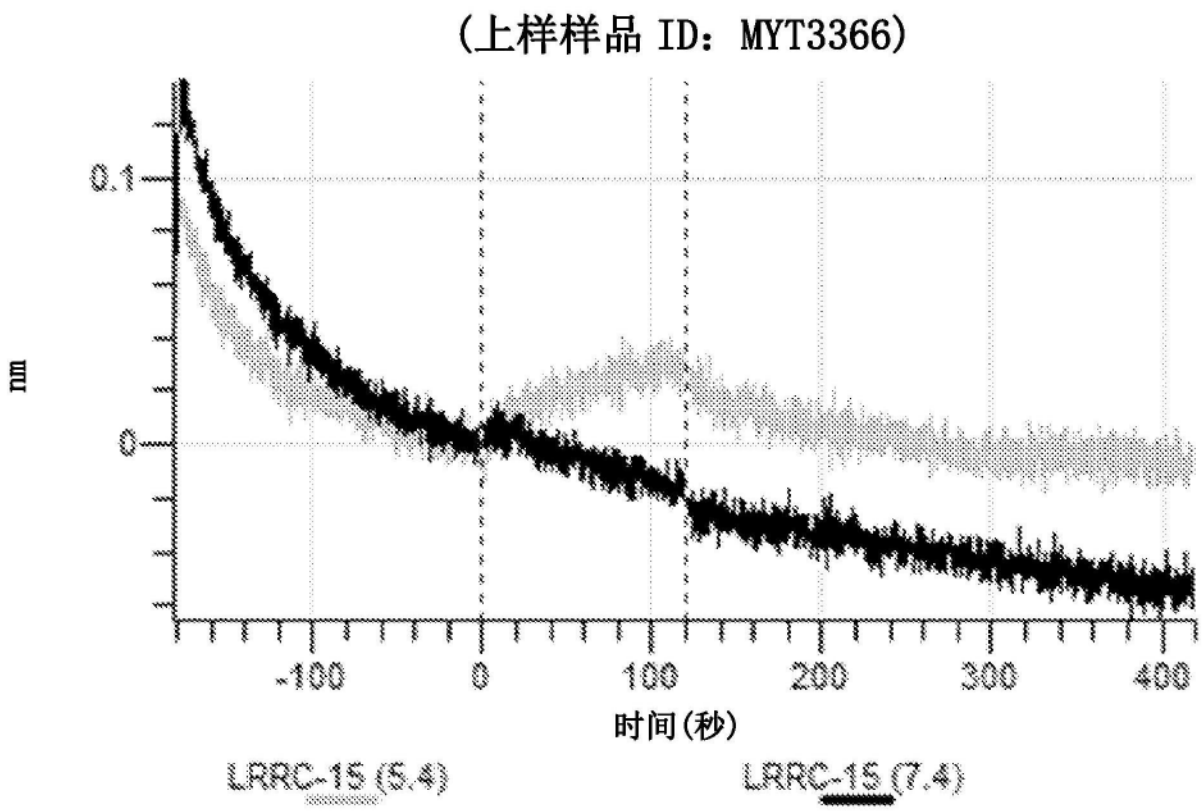

(上样样品 ID：MYT3366)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AP

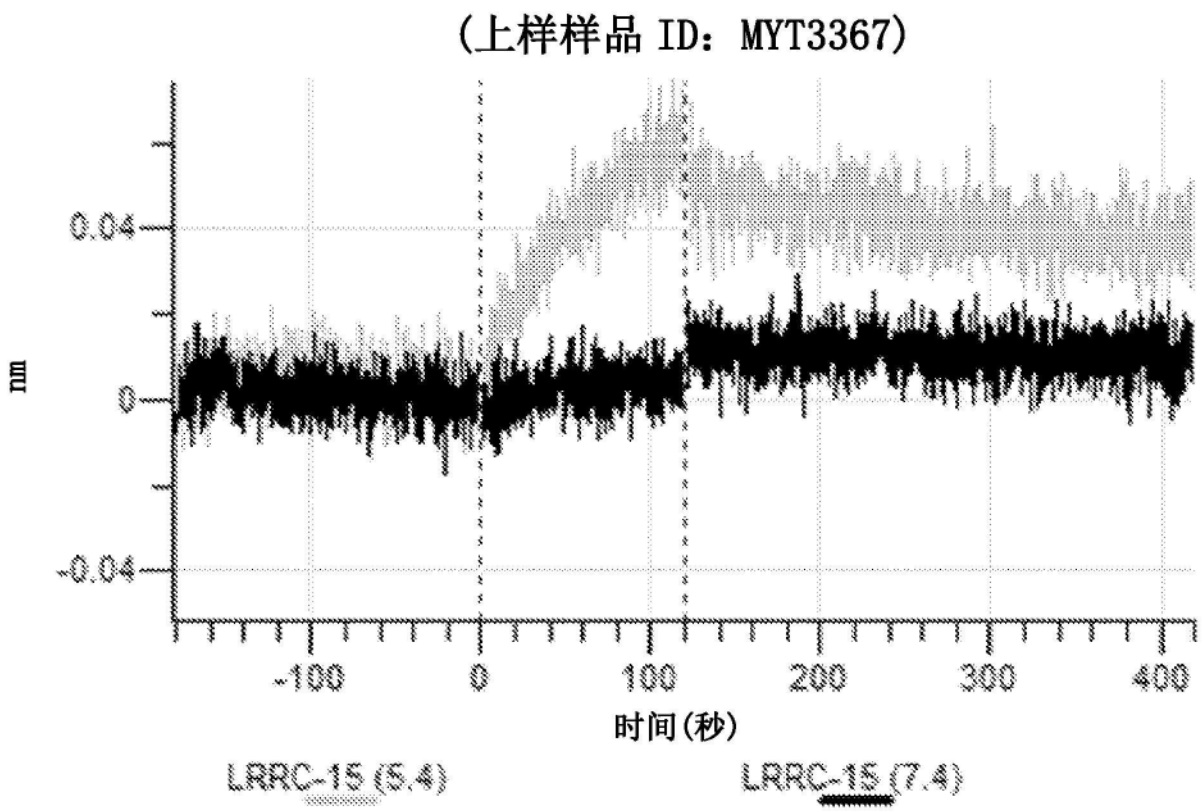

(上样样品 ID：MYT3367)
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC-15 (5.4)
LRRC-15 (7.4)

图23AQ

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	185
MYT3326	186	179						
MYT3327	187	179						
MYT3328	188	179						
MYT3329	189	179						
MYT3330	190	179						
MYT3331	191	179						
MYT3332	192	179						
MYT3333	193	179						
MYT3334	194	179						
MYT3335	195	179						
MYT3336	196	179						
MYT3337	197	179						
MYT3338	198	179						
MYT3339	199	179						
MYT3340	200	179						
MYT3341	201	179						
MYT3342	202	179						
MYT3343	203	179						
MYT3344	204	179						
MYT3345	205	179						
MYT3346	206	179						
MYT3347	207	179						
MYT3348	208	179						
MYT3349	209	179						
MYT3350	210	179						
MYT3351	211	179						
MYT3352	212	179						
MYT3353	213	179						
MYT3354	214	179						
MYT3355	215	179						
MYT3356	216	179						
MYT3357	217	179						
MYT3358	218	179						
MYT3359	219	179						
MYT3360	220	179						
MYT3361	221	179						
MYT3362	222	179						
MYT3363	223	179						
MYT3364	224	179						
MYT3365	225	179						
MYT3366	226	179						
MYT3367	227	179						

图24

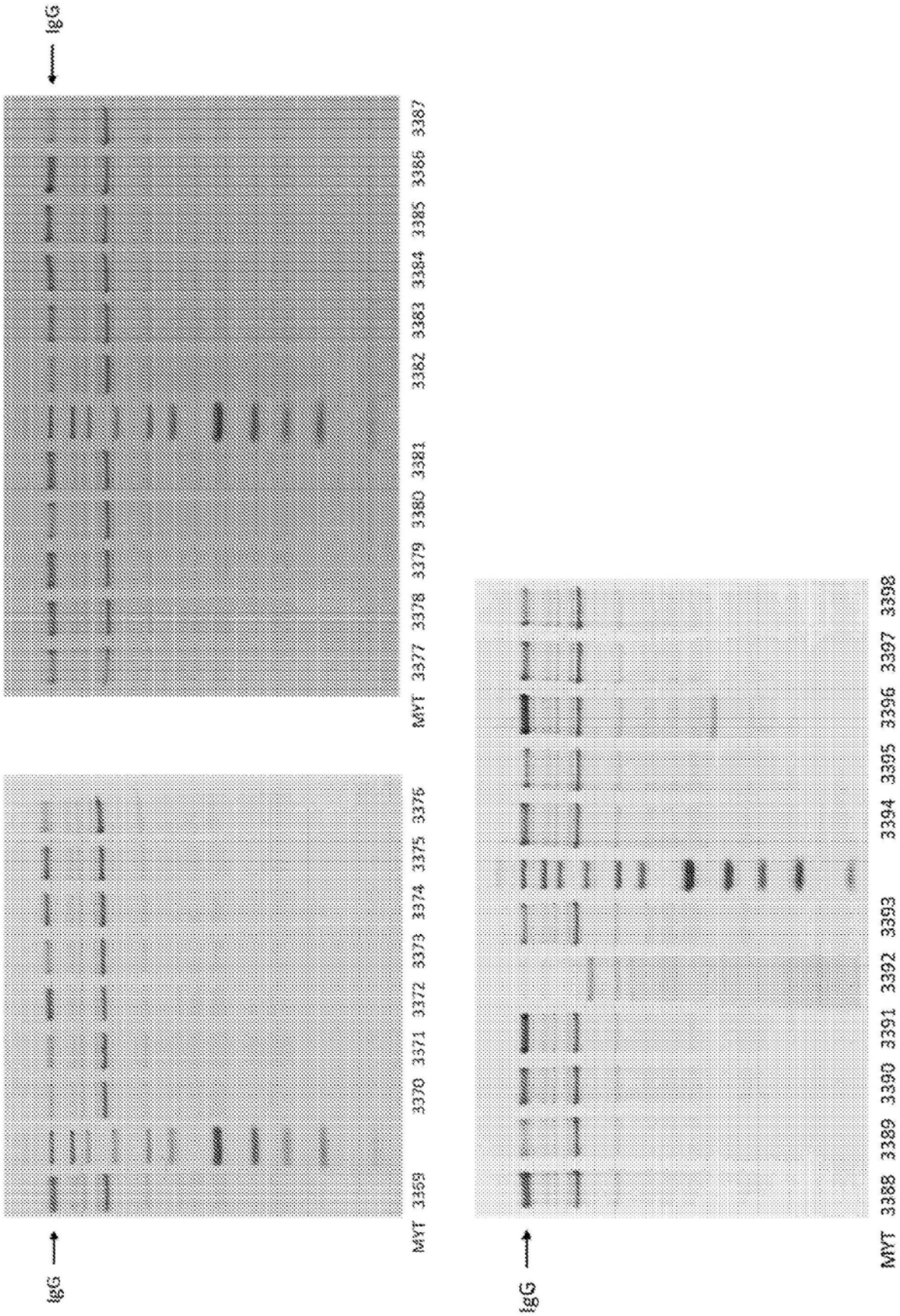

IgG
MYT 3359 3370 3371 3372 3373 3374 3375 3376
MYT 3377 3378 3379 3380 3381 3382 3383 3384 3385 3386 3387
IgG
MYT 3388 3389 3390 3391 3392 3393 3394 3395 3396 3397 3398

图25

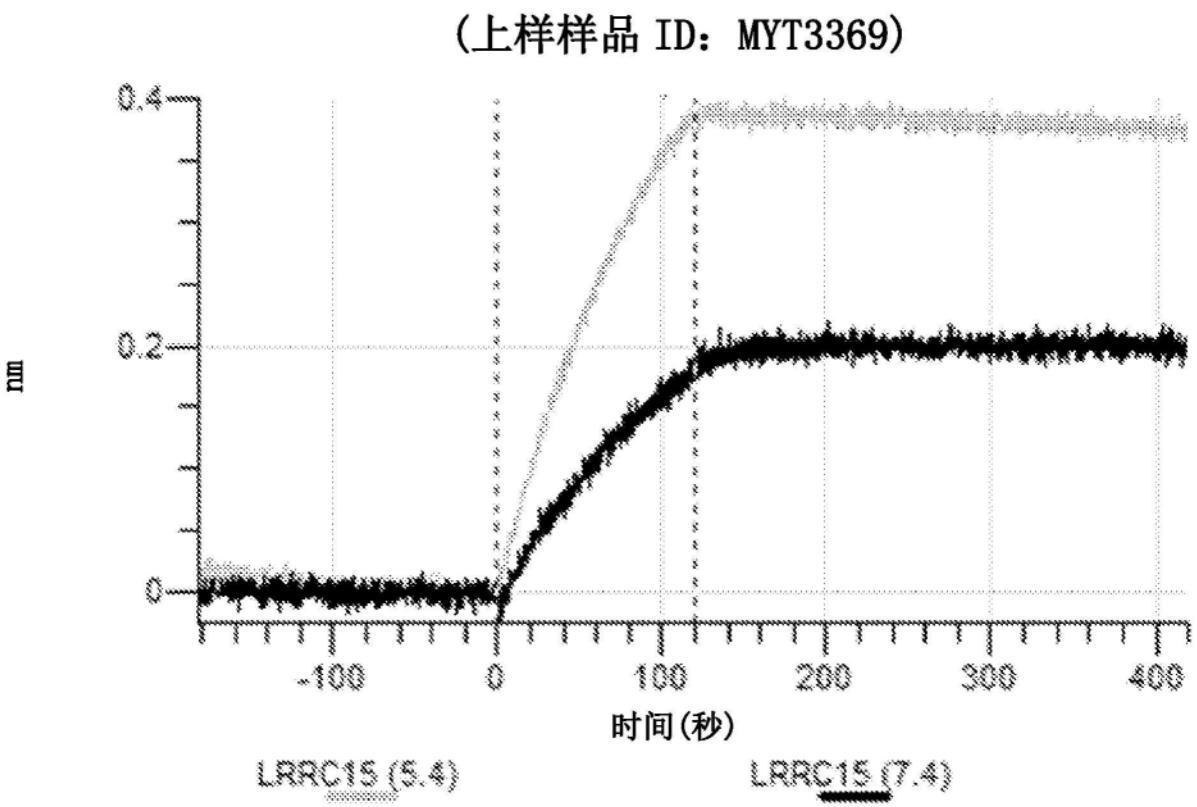

(上样样品 ID：MYT3369)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26A

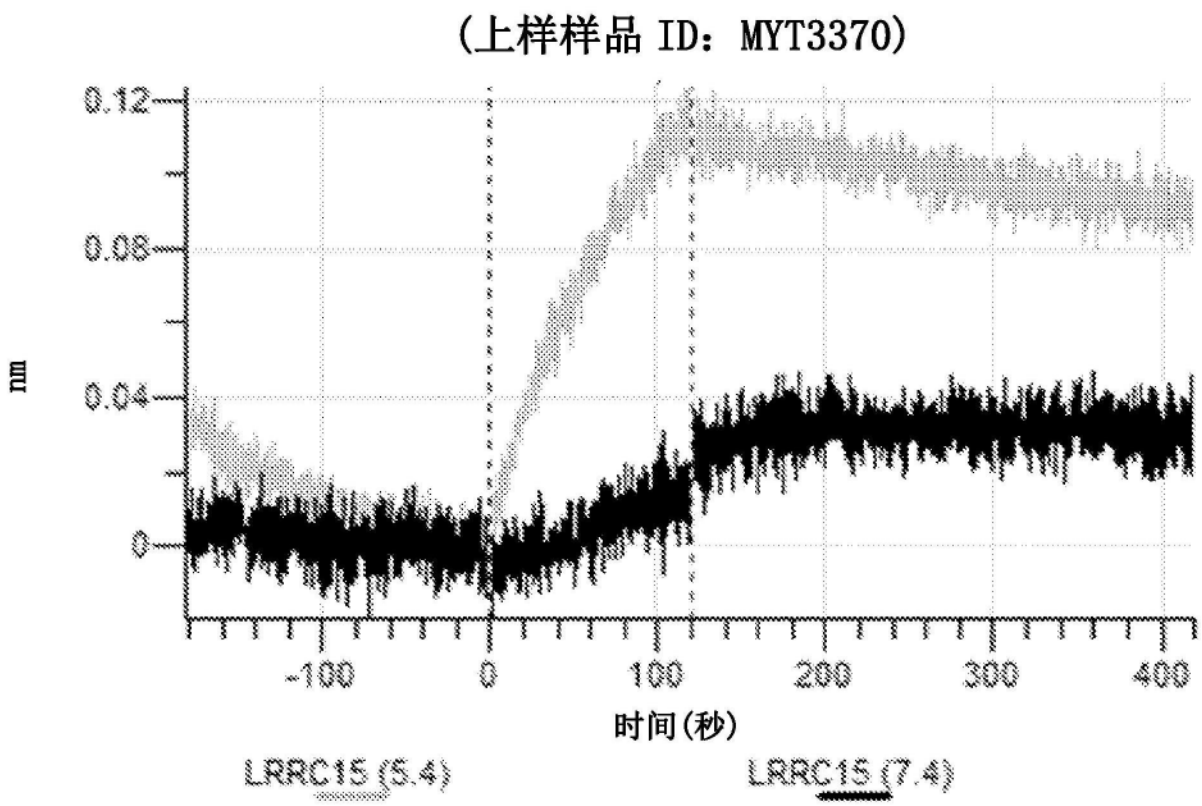

(上样样品 ID：MYT3370)
0.12
0.08
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26B

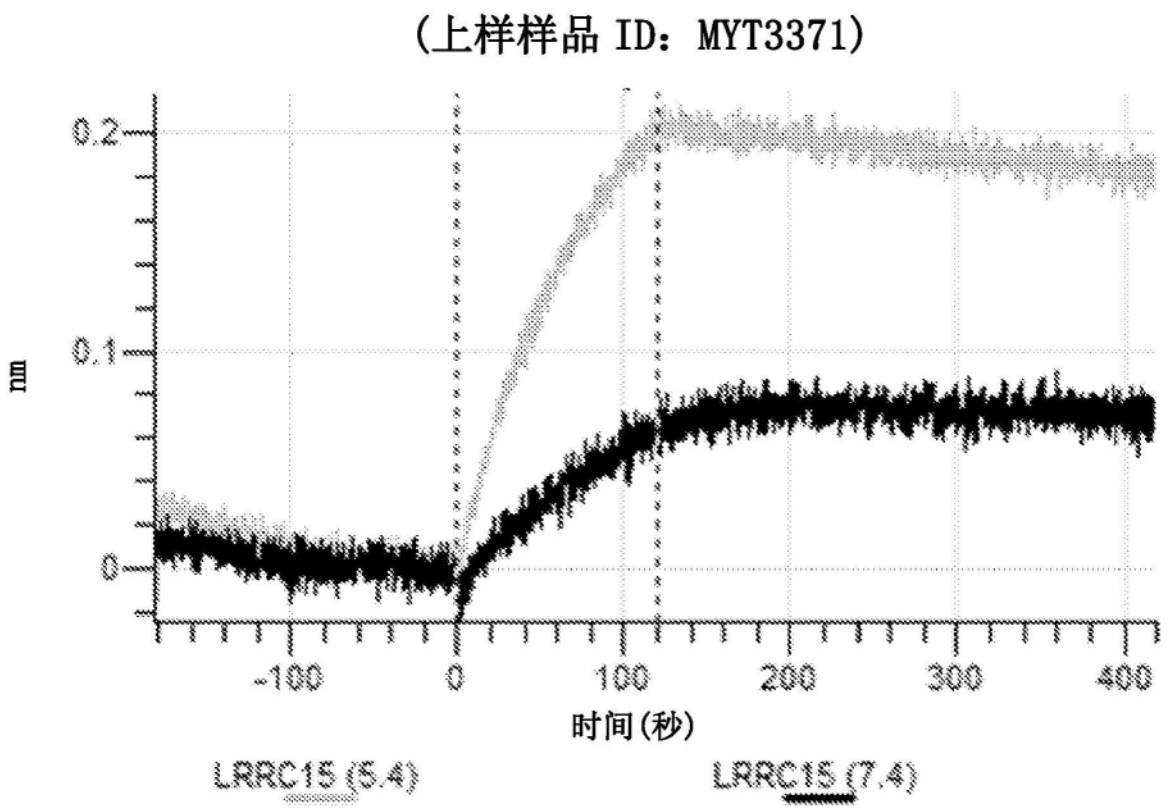

(上样样品 ID：MYT3371)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26C

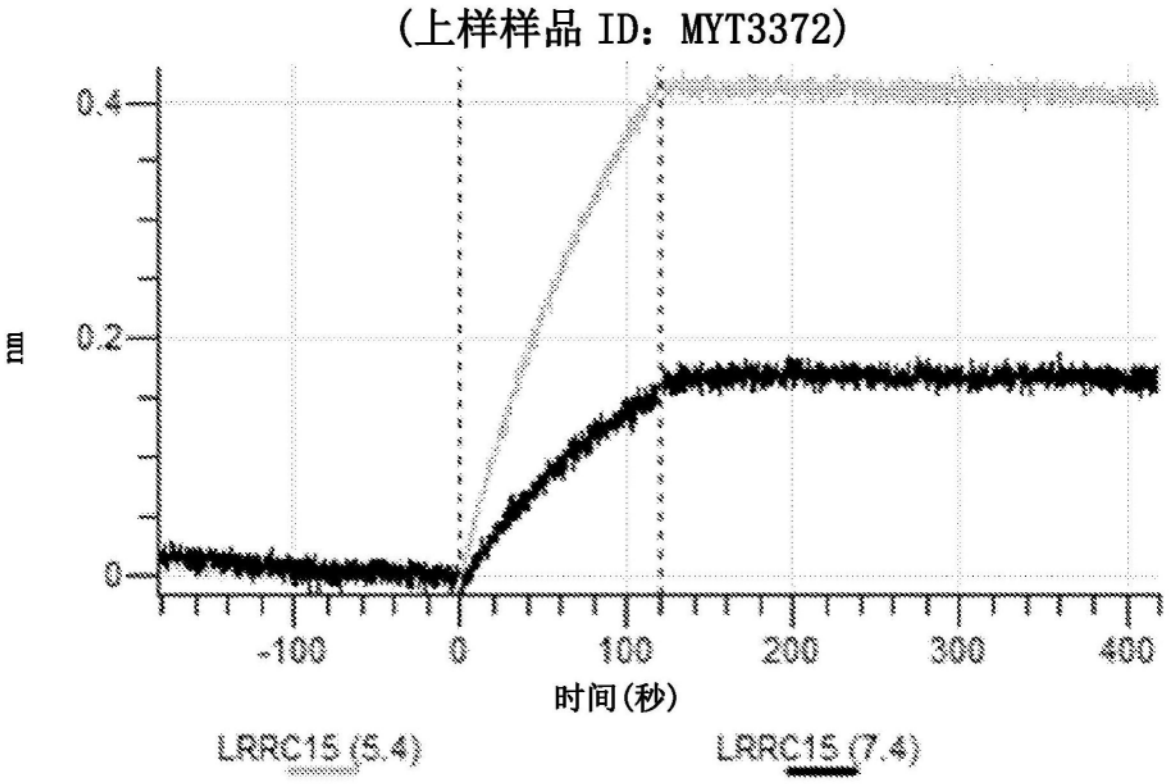

(上样样品 ID：MYT3372)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26D

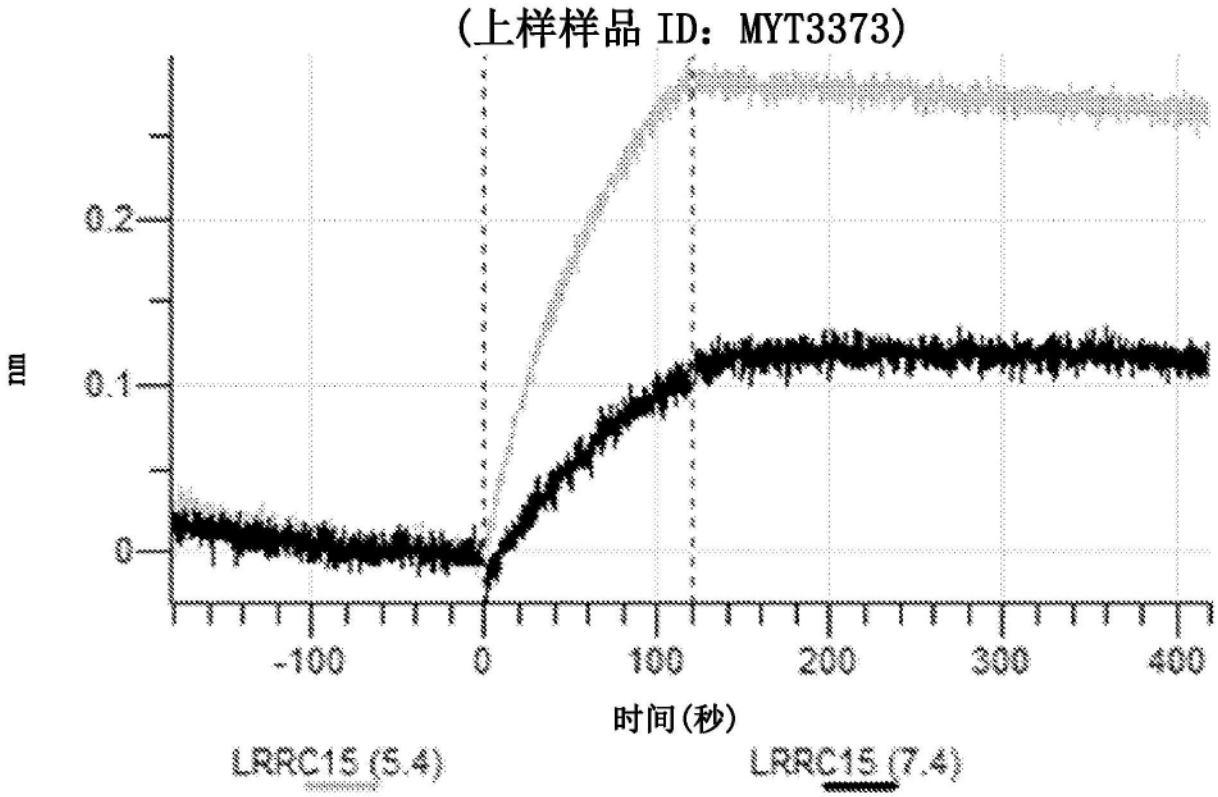

(上样样品 ID：MYT3373)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26E

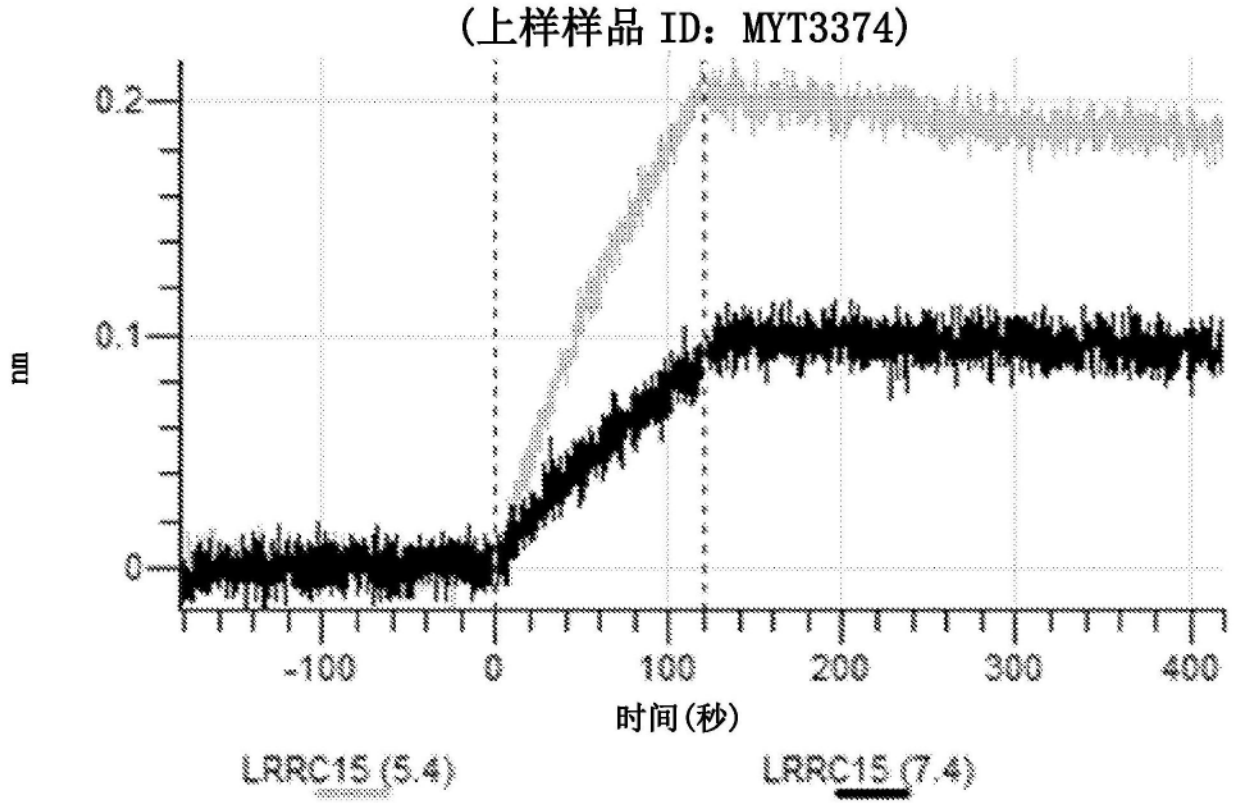

(上样样品 ID：MYT3374)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26F

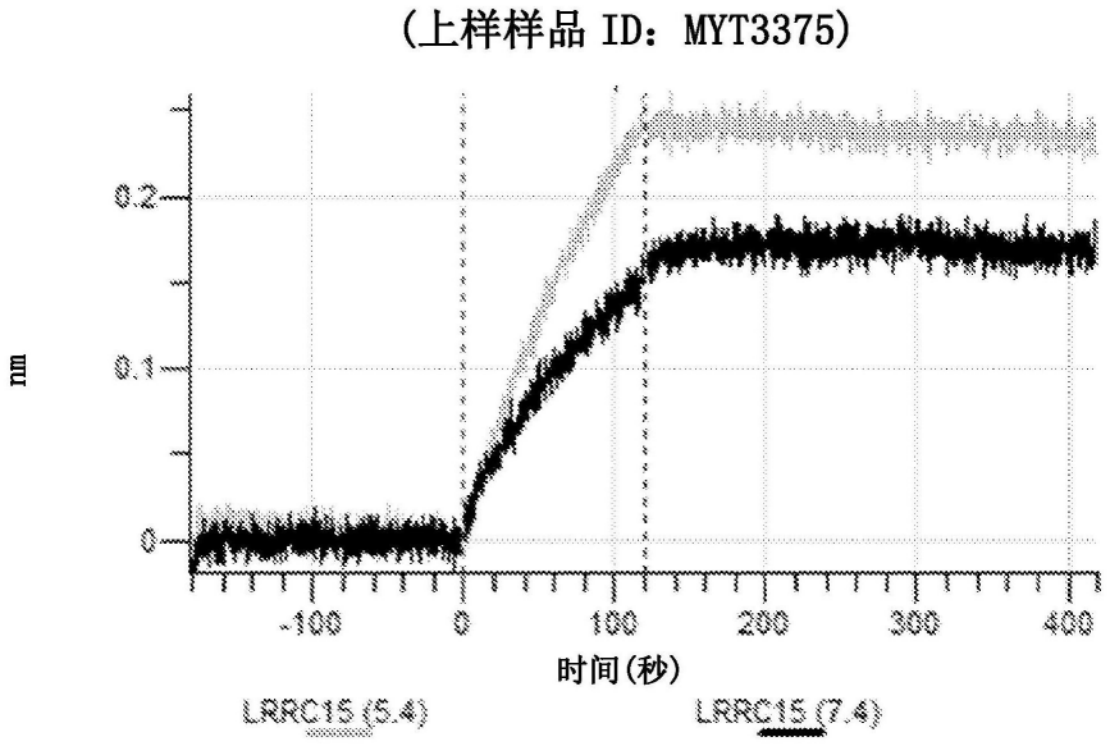

(上样样品 ID：MYT3375)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26G

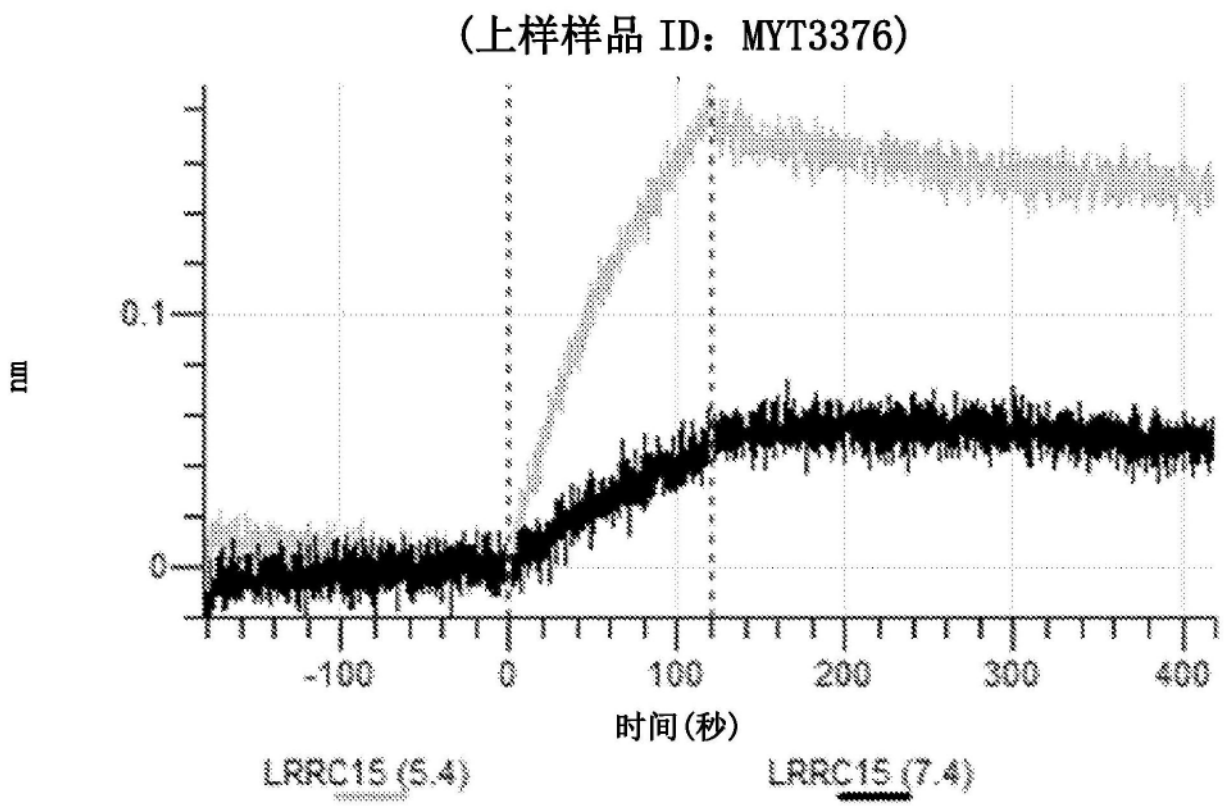

(上样样品 ID：MYT3376)
nm
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26H

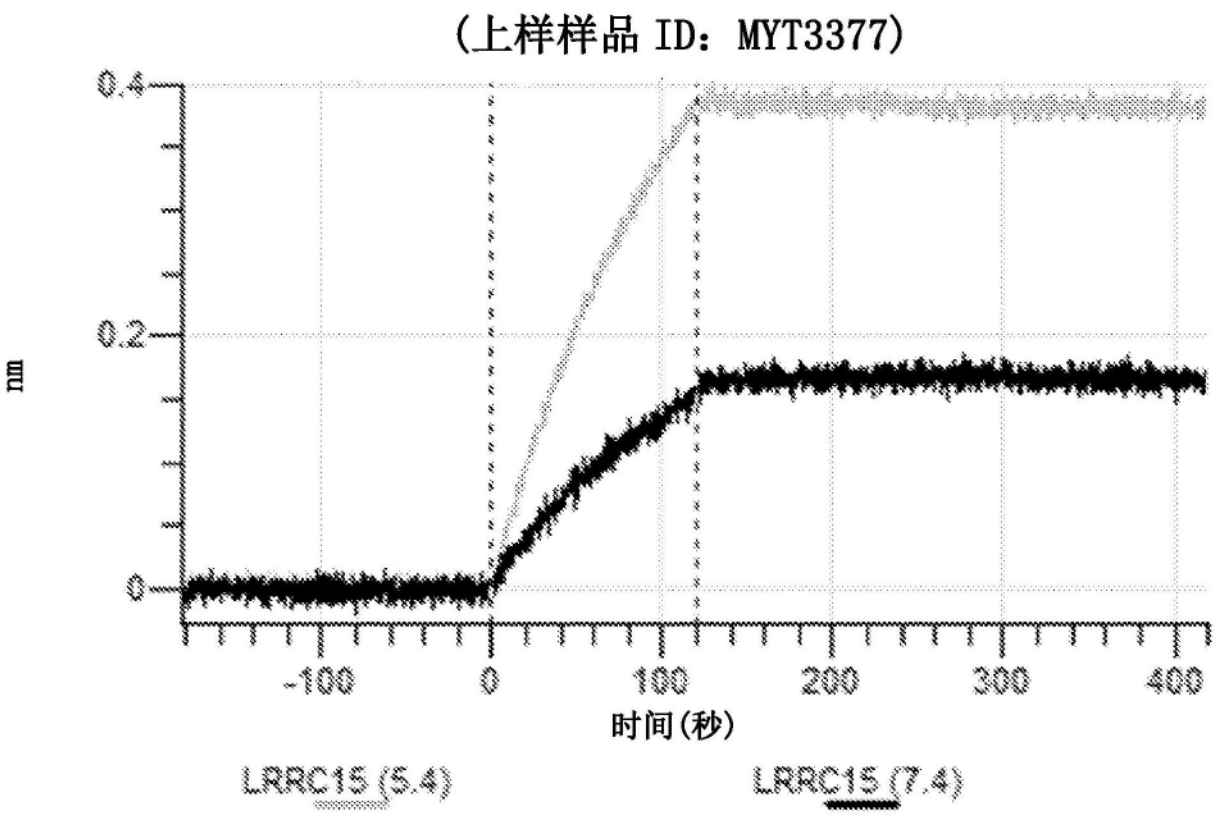

(上样样品 ID：MYT3377)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26I

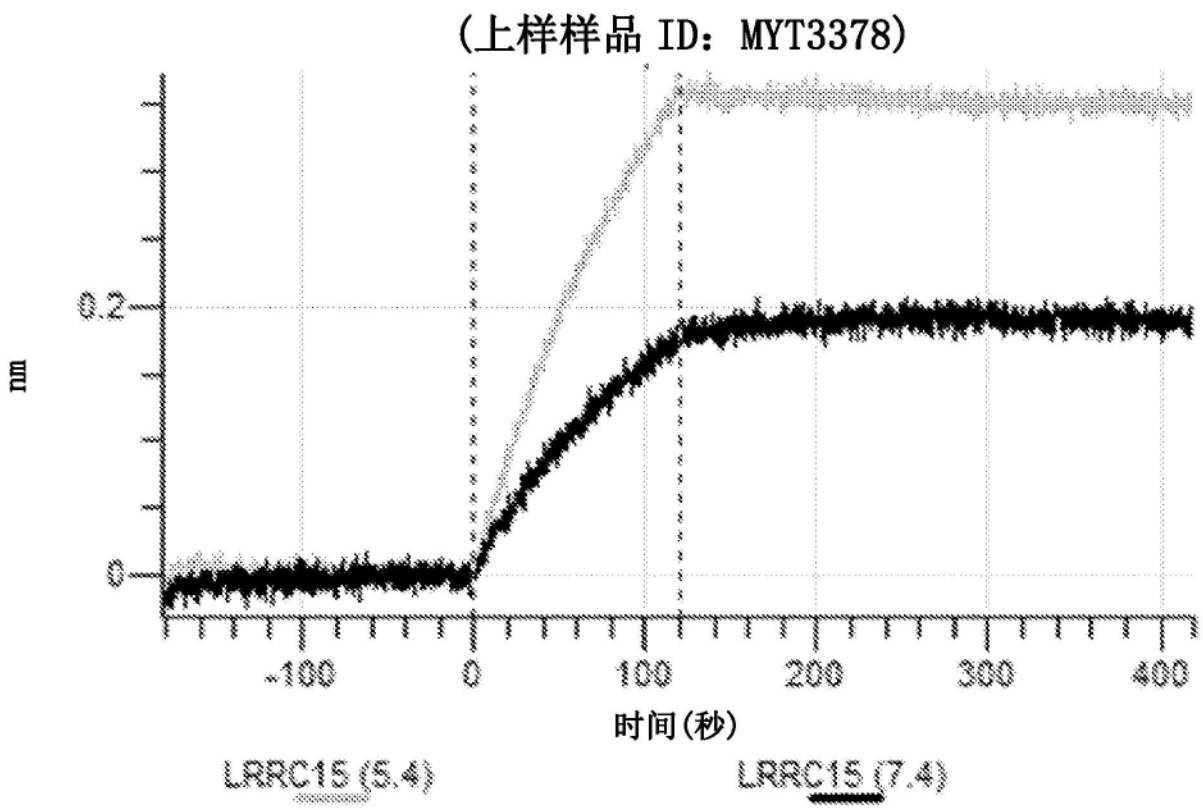

(上样样品 ID：MYT3378)
nm
0.2
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26J

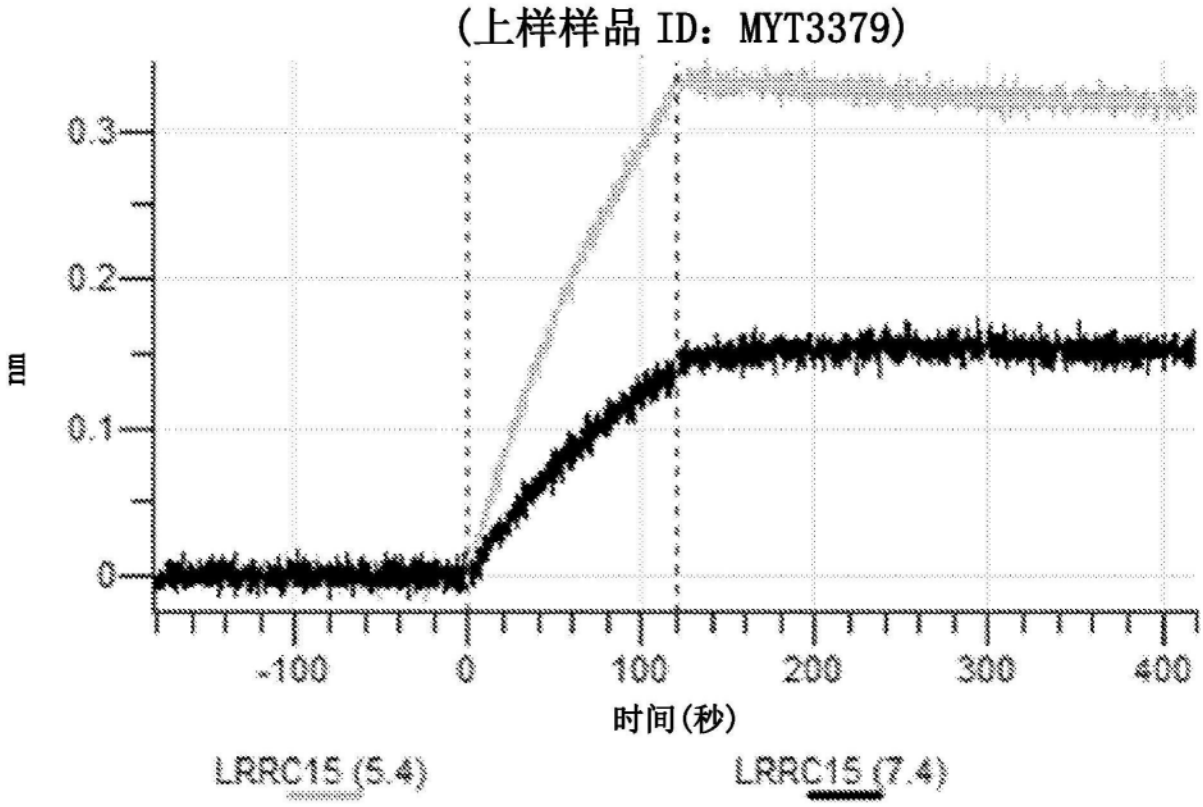

(上样样品 ID：MYT3379)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26K

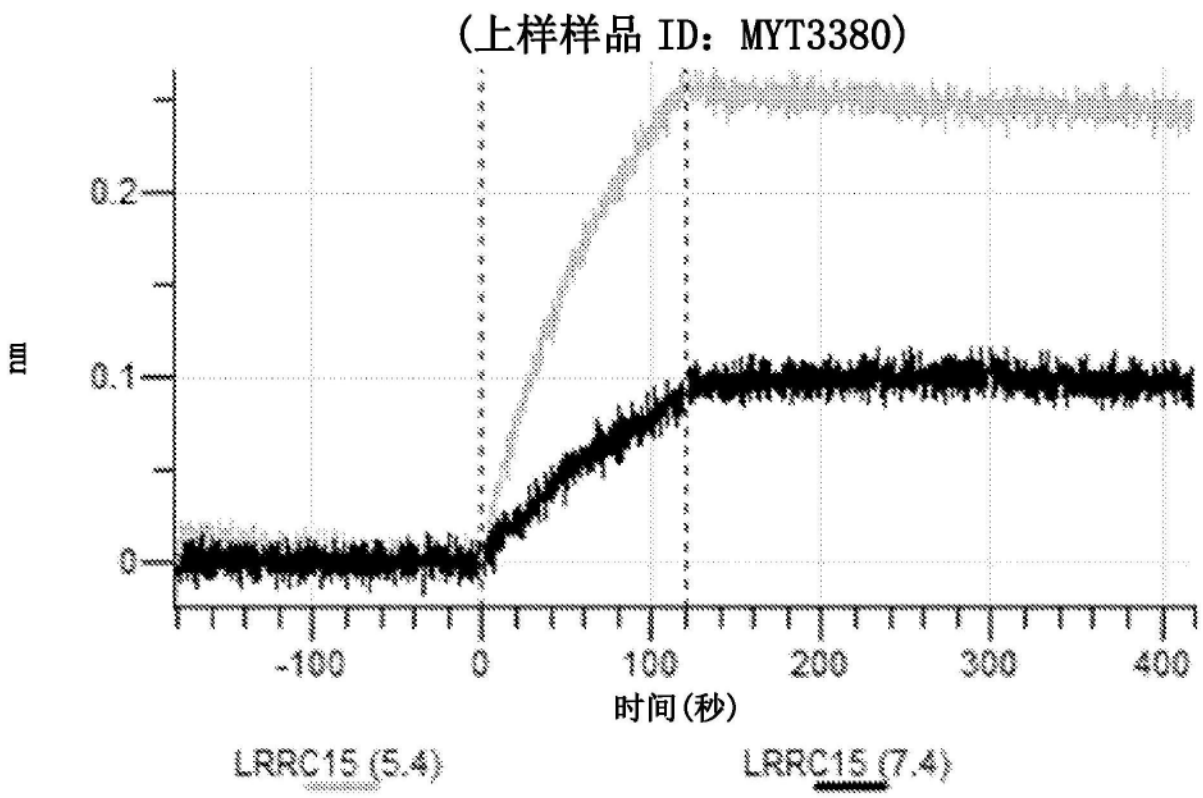

(上样样品 ID：MYT3380)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26L

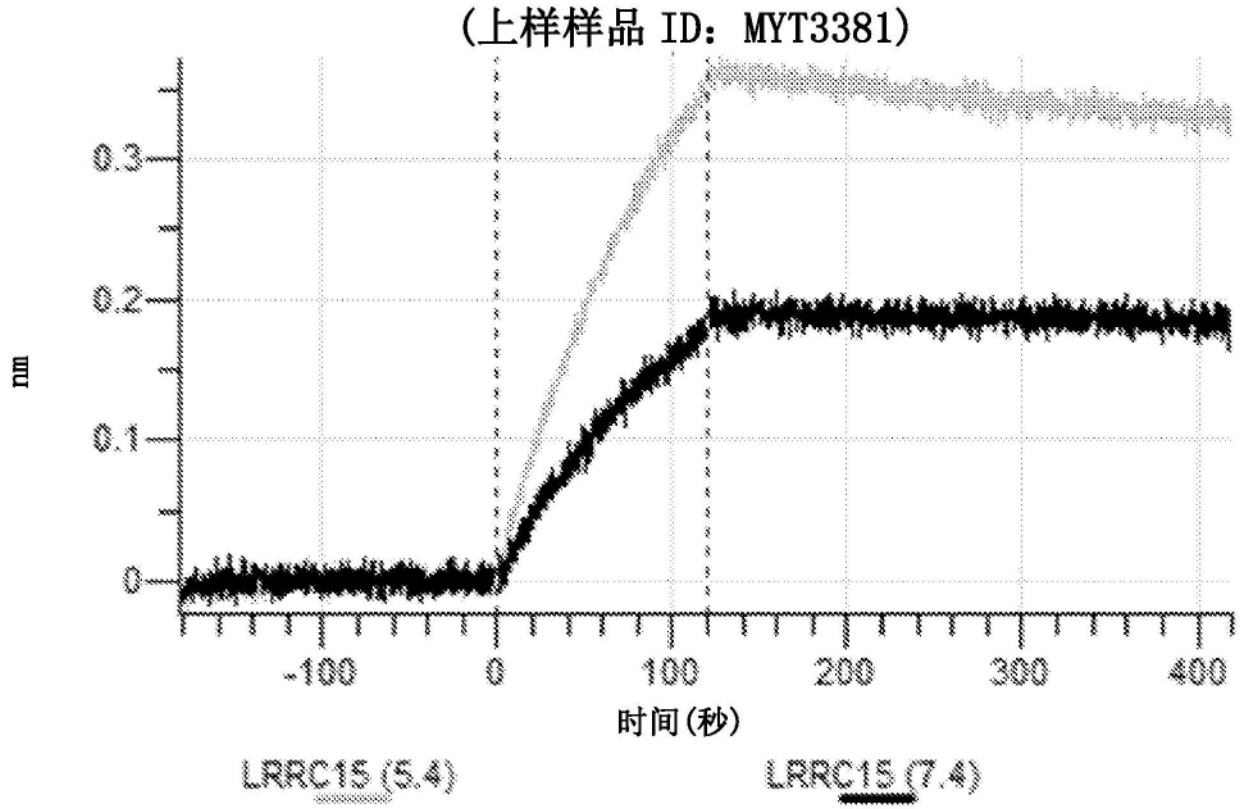

(上样样品 ID：MYT3381)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26M

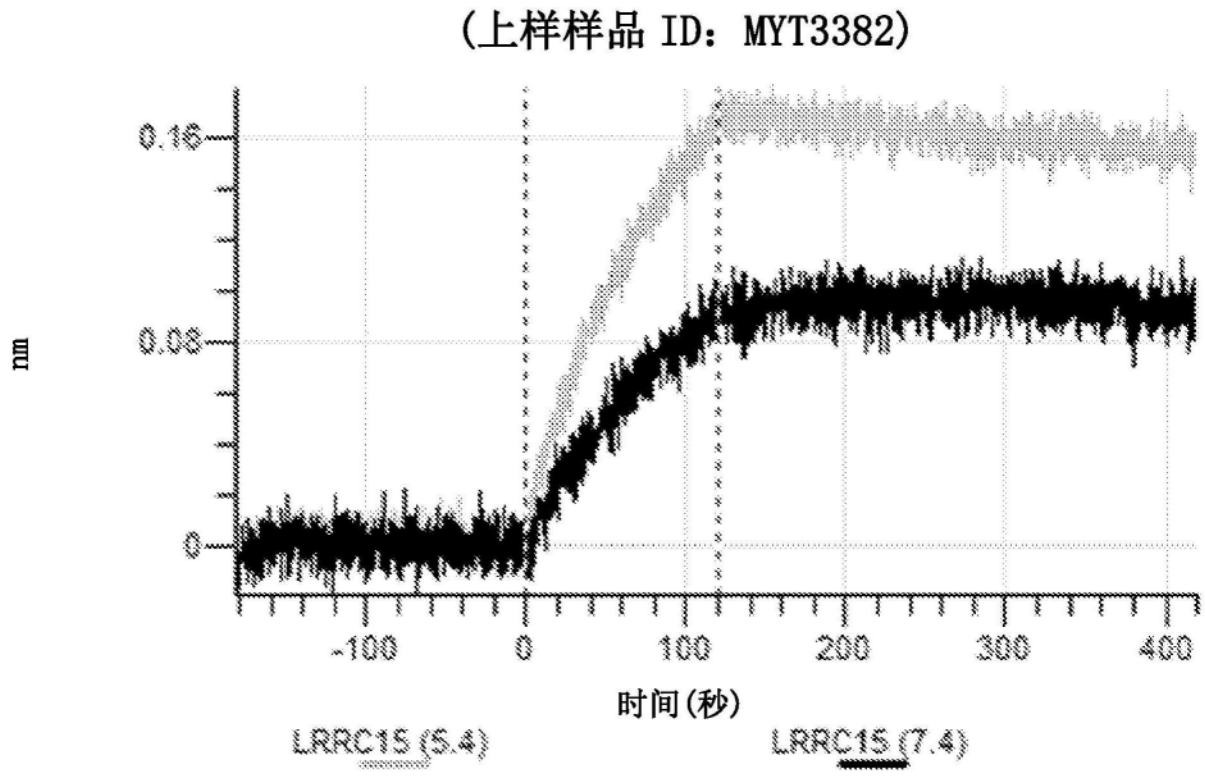

(上样样品 ID：MYT3382)
0.16
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26N

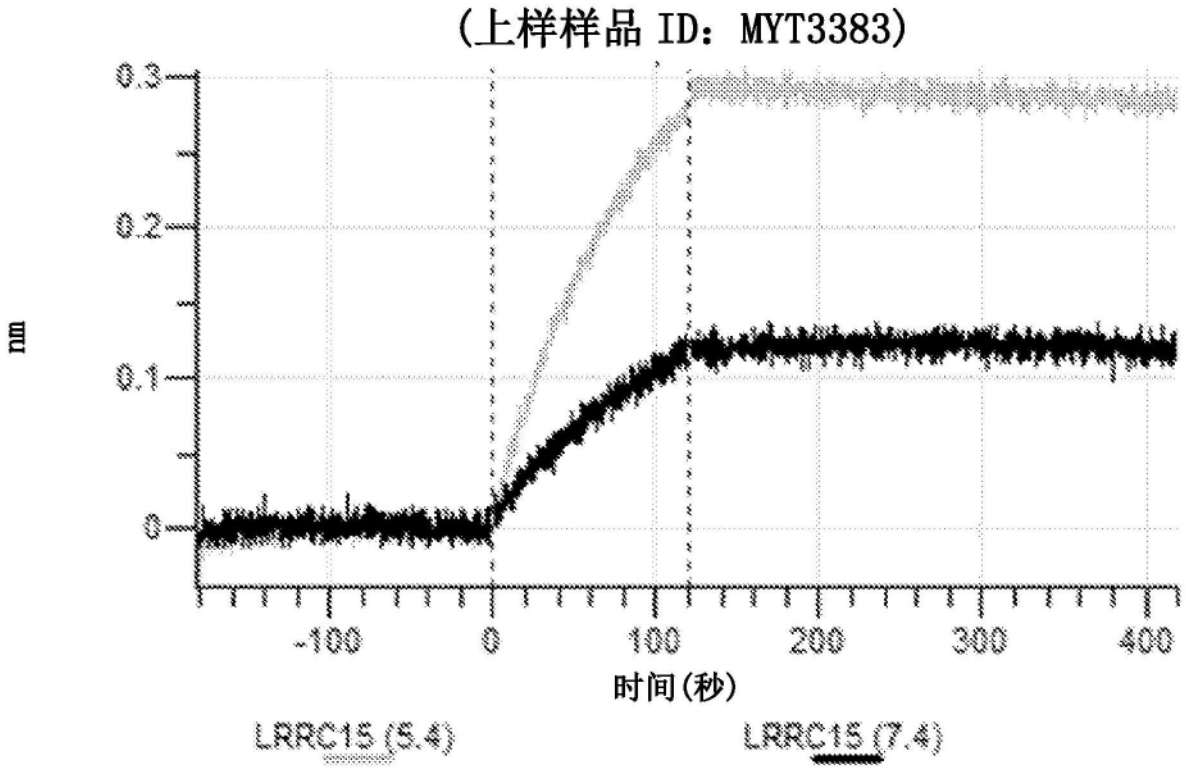

(上样样品 ID：MYT3383)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图260

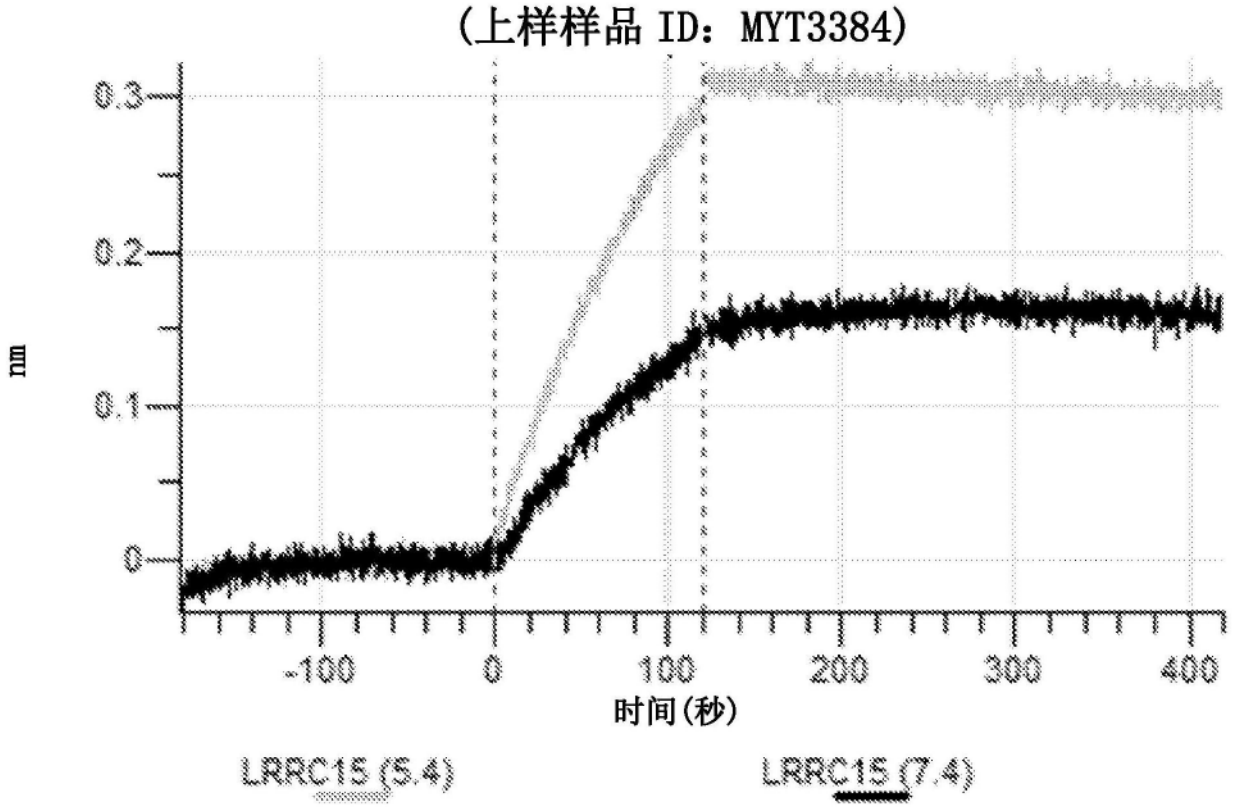

(上样样品 ID：MYT3384)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26P

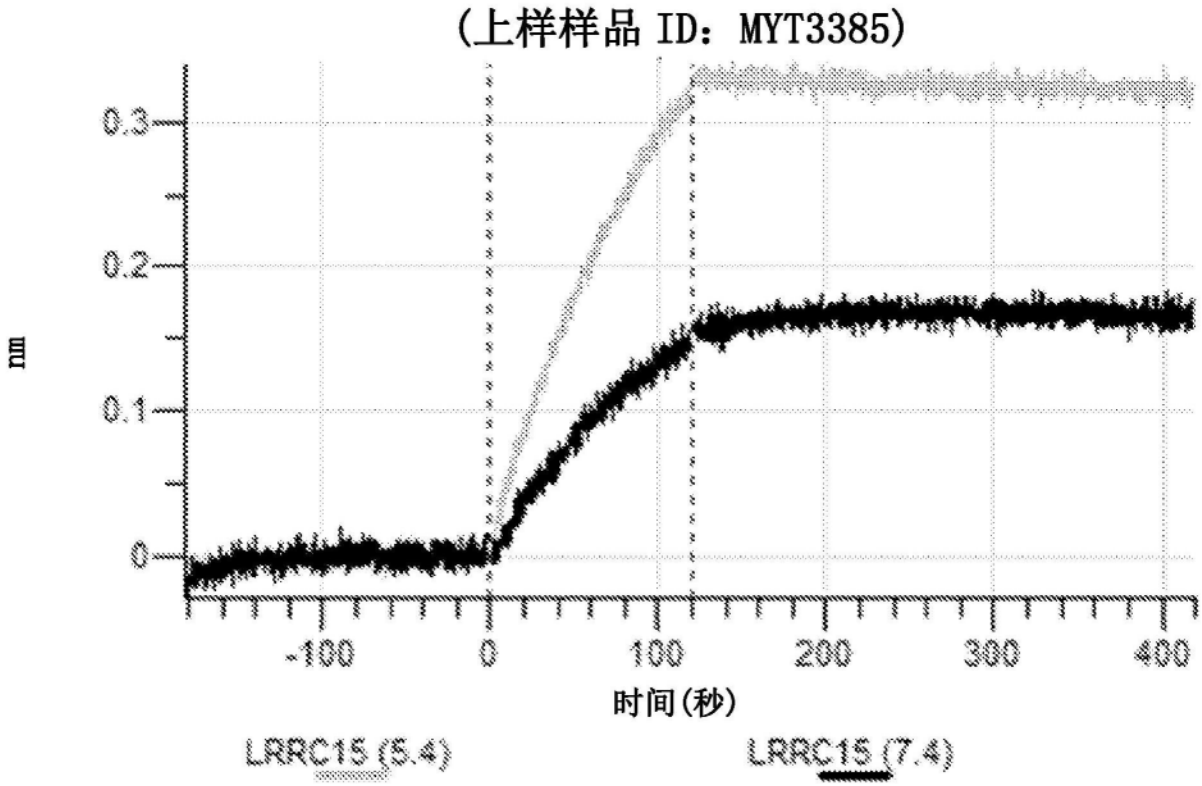

(上样样品 ID：MYT3385)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26Q

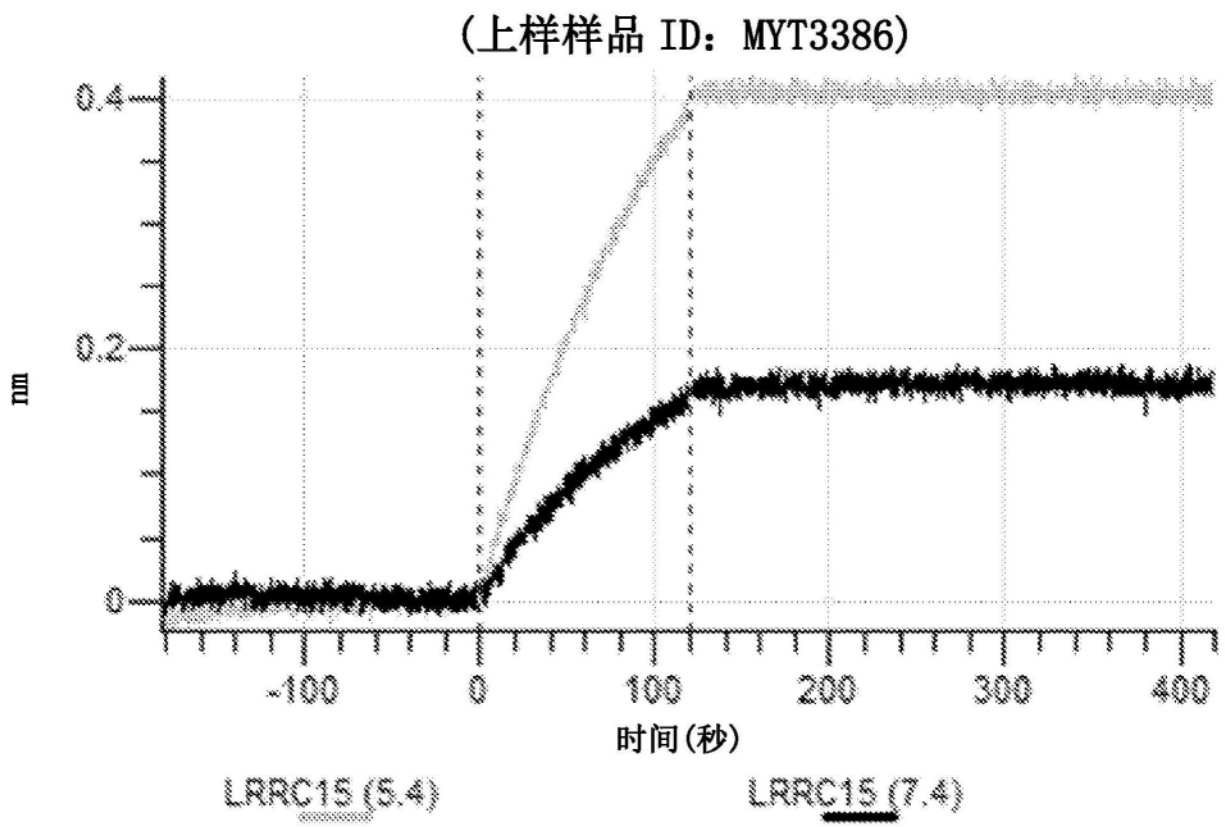

(上样样品 ID：MYT3386)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26R

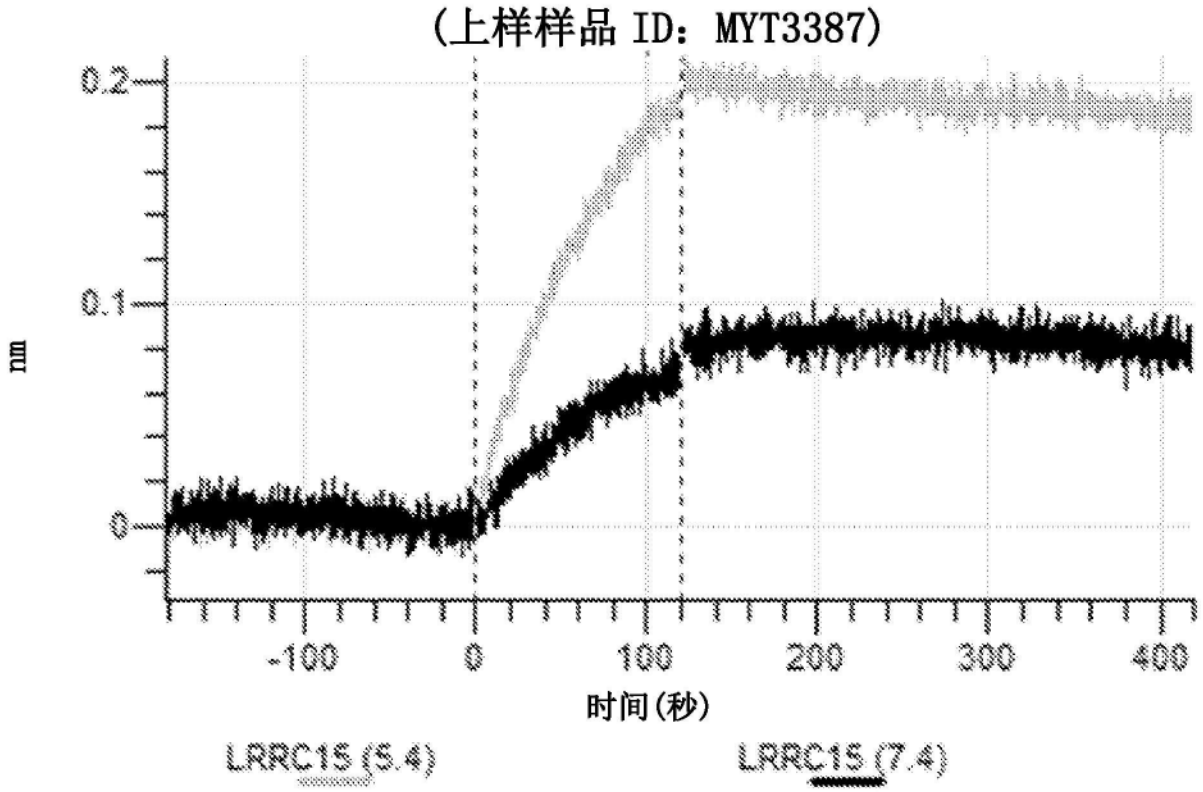

(上样样品 ID：MYT3387)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26S

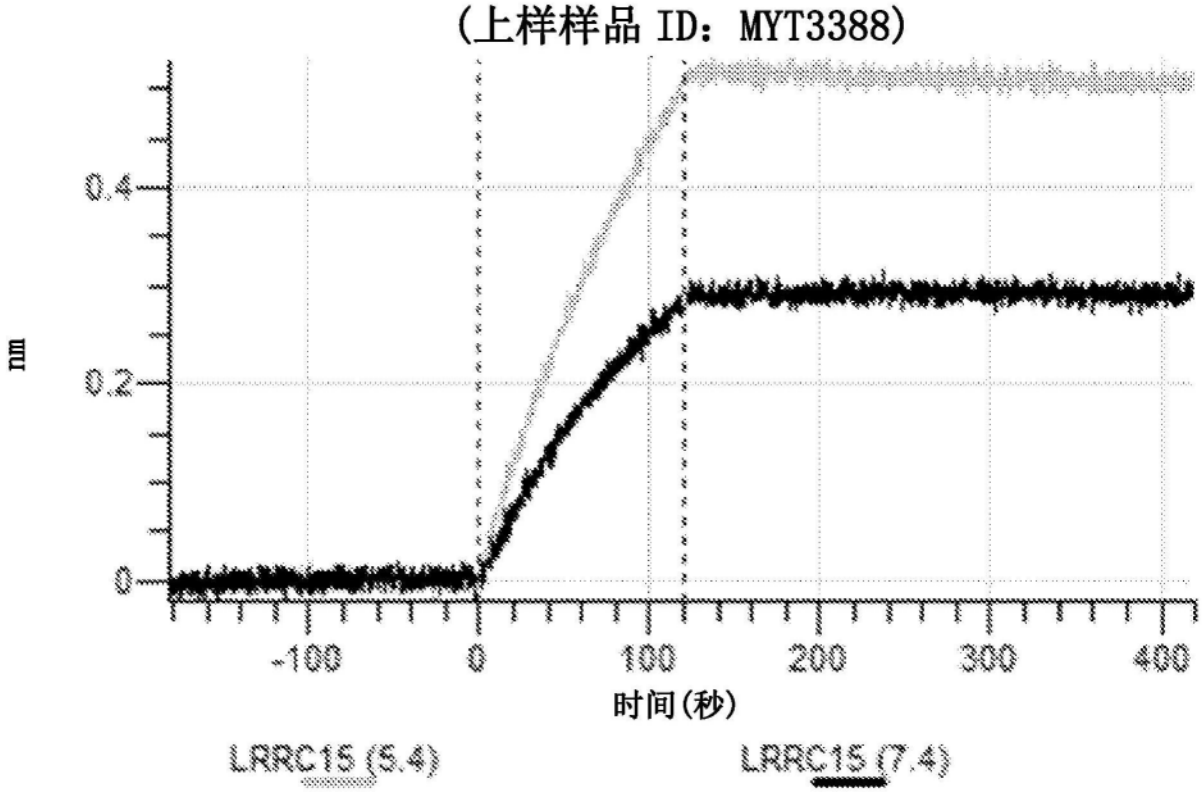

(上样样品 ID：MYT3388)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26T

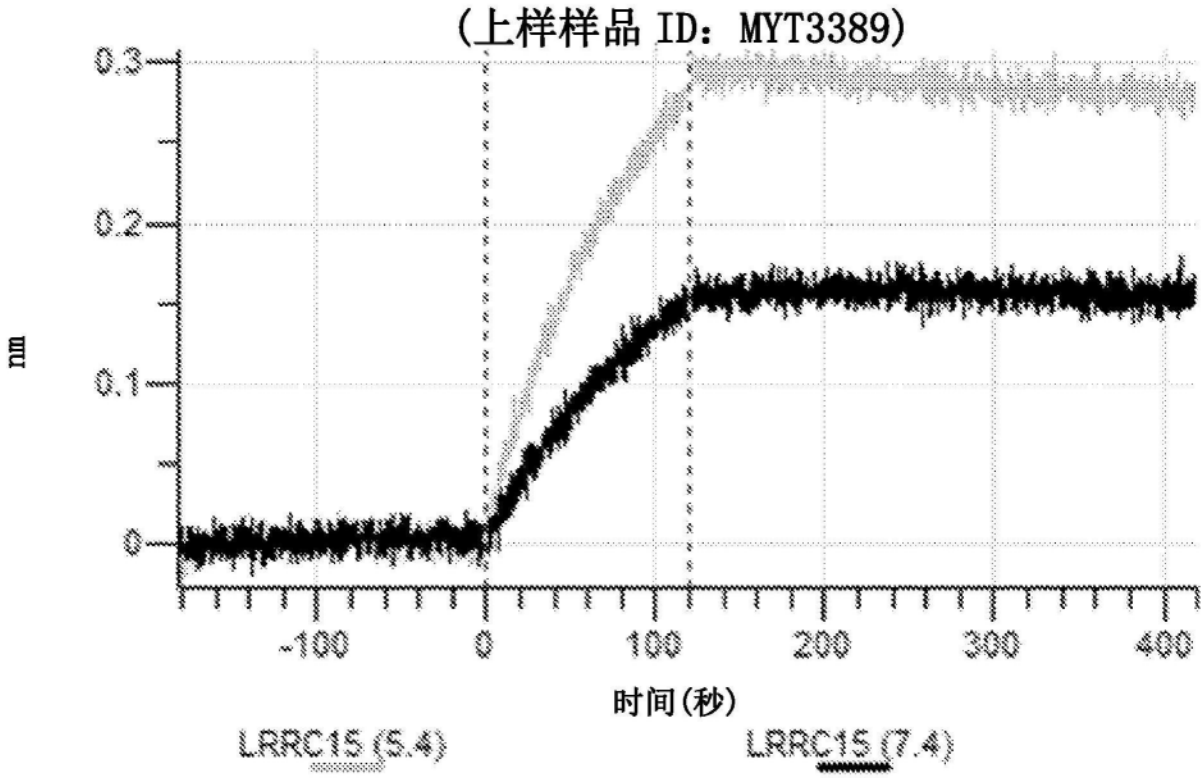

(上样样品 ID：MYT3389)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26U

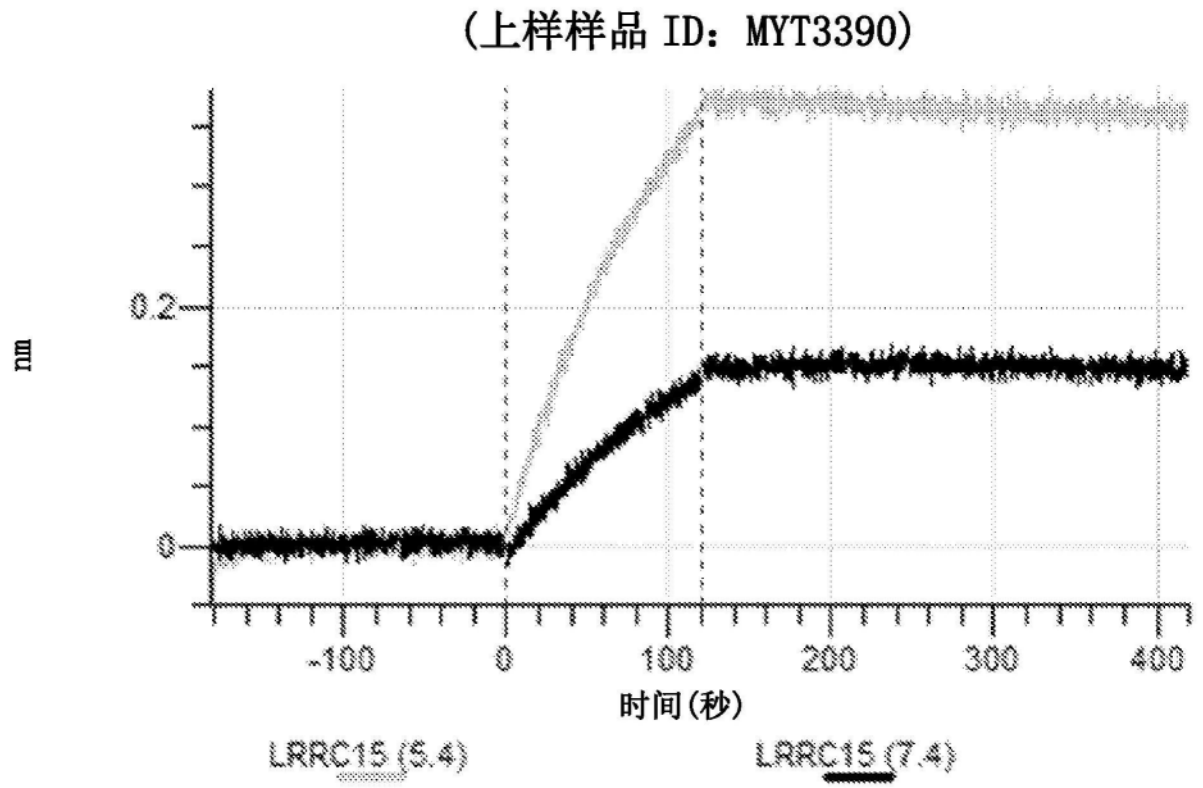

(上样样品 ID：MYT3390)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26V

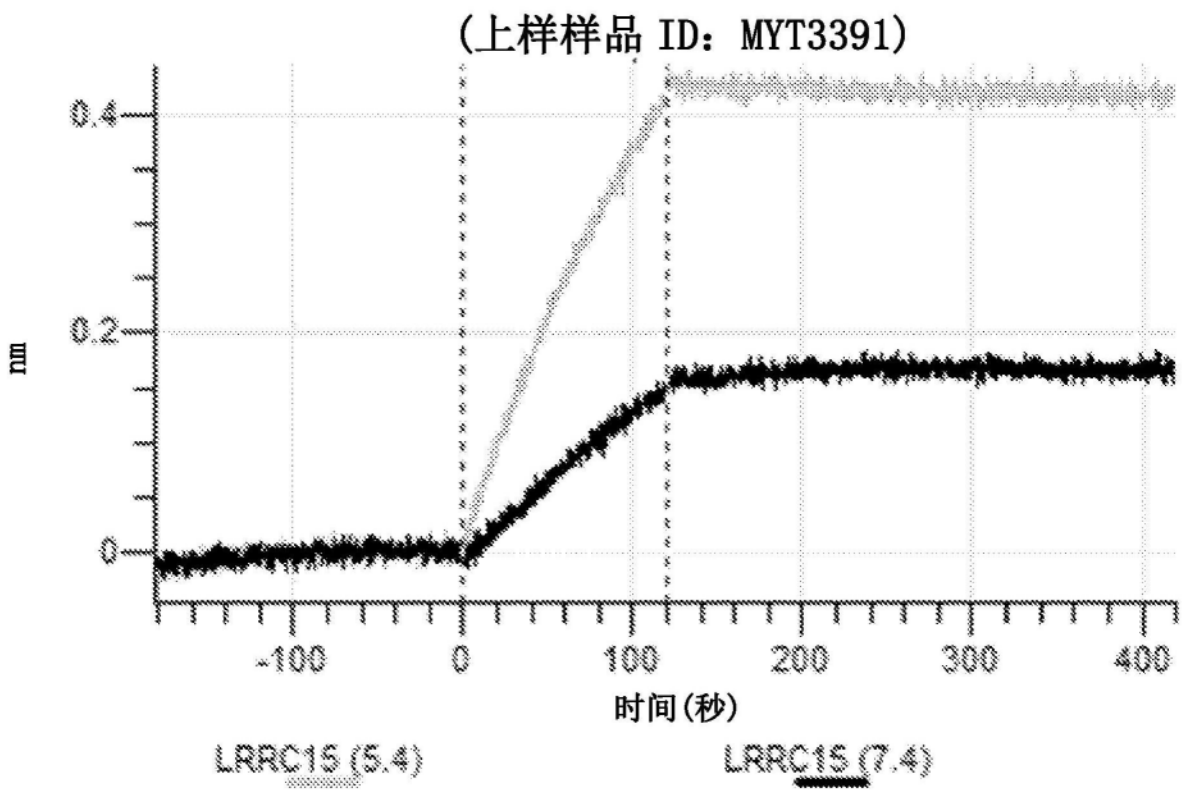

(上样样品 ID：MYT3391)
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26W

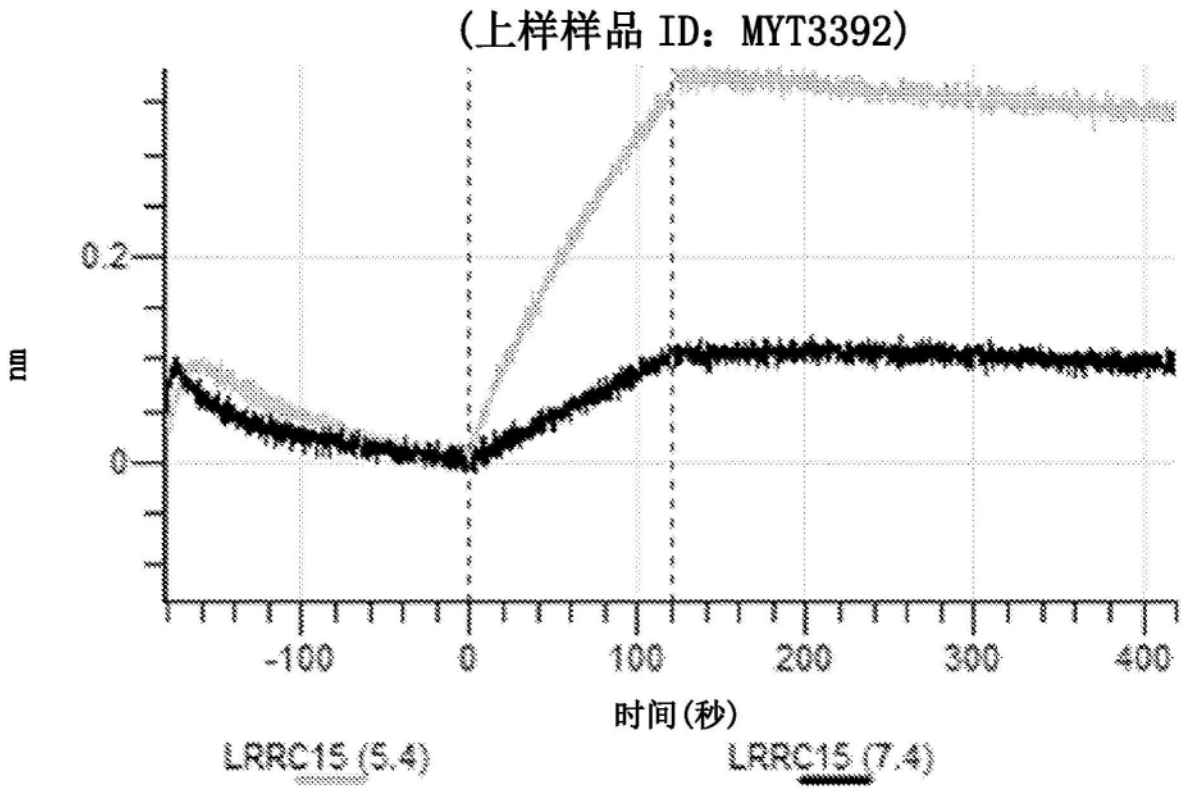

(上样样品 ID：MYT3392)
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26X

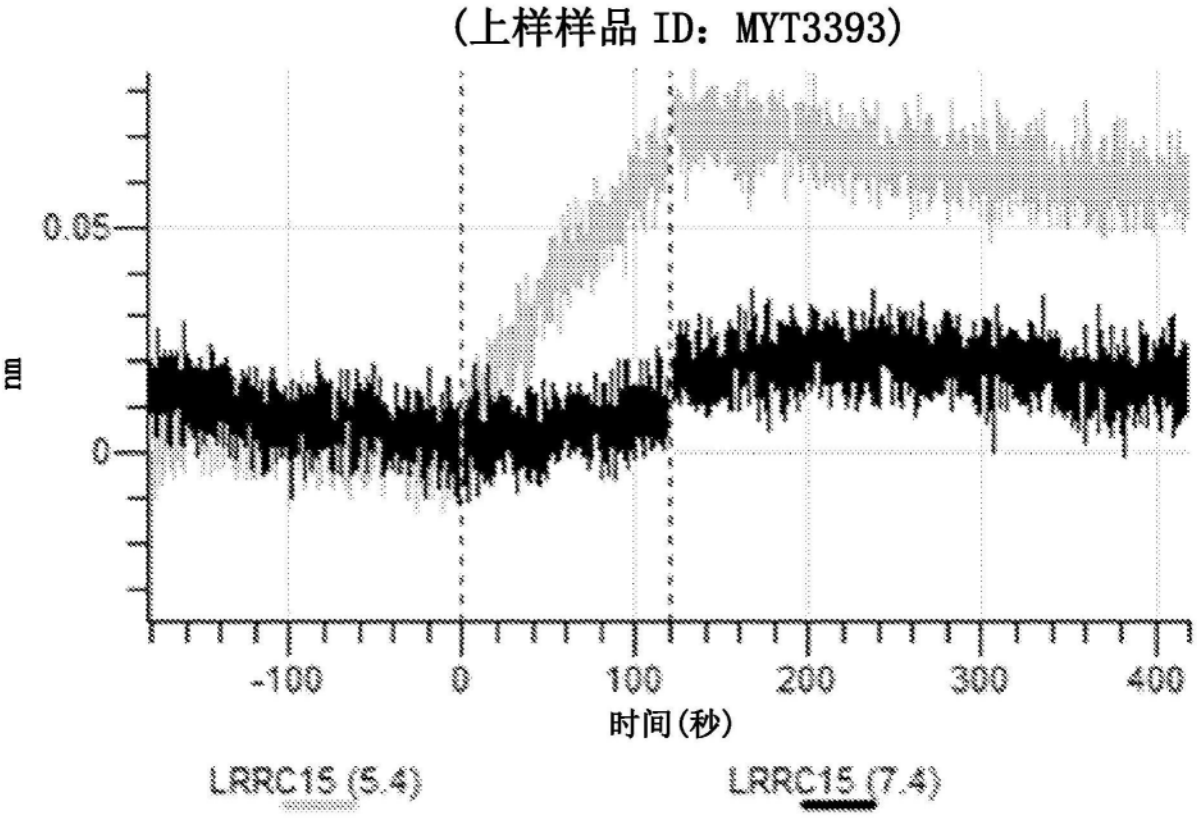

(上样样品 ID：MYT3393)
0.05
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26Y

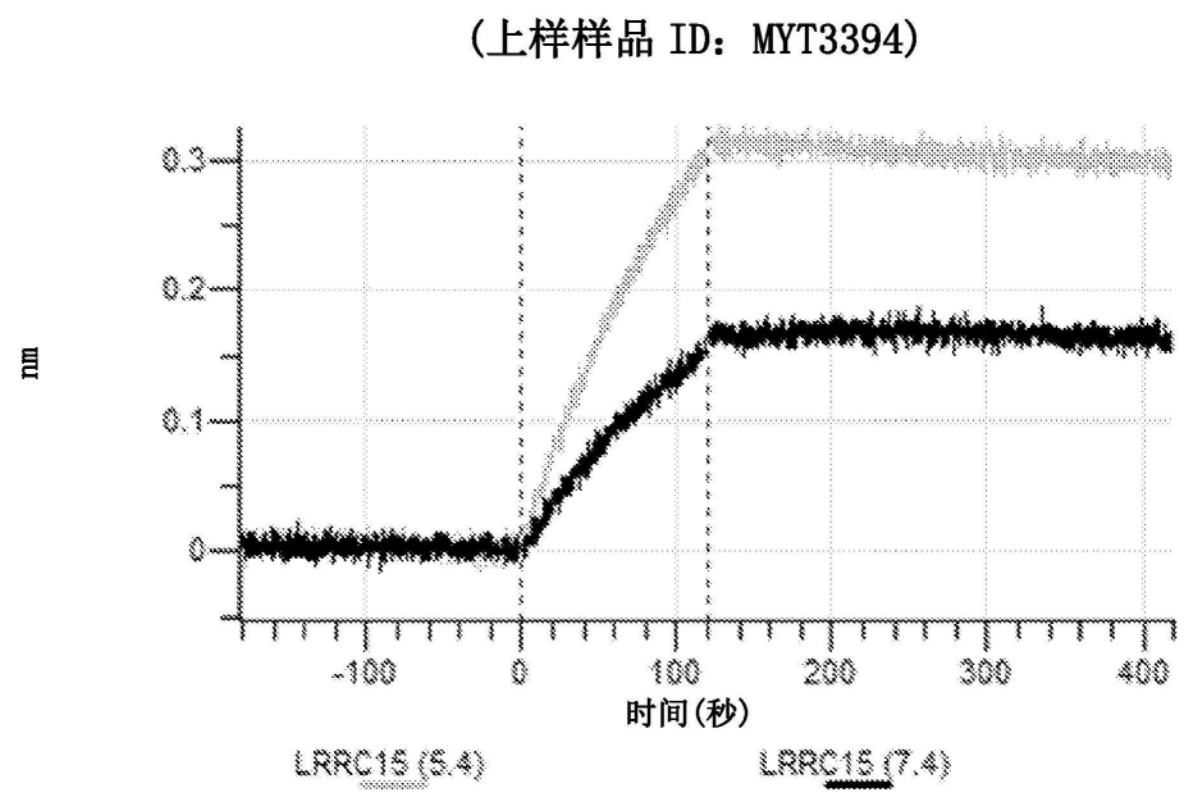

(上样样品 ID：MYT3394)
nm
0.3
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26Z

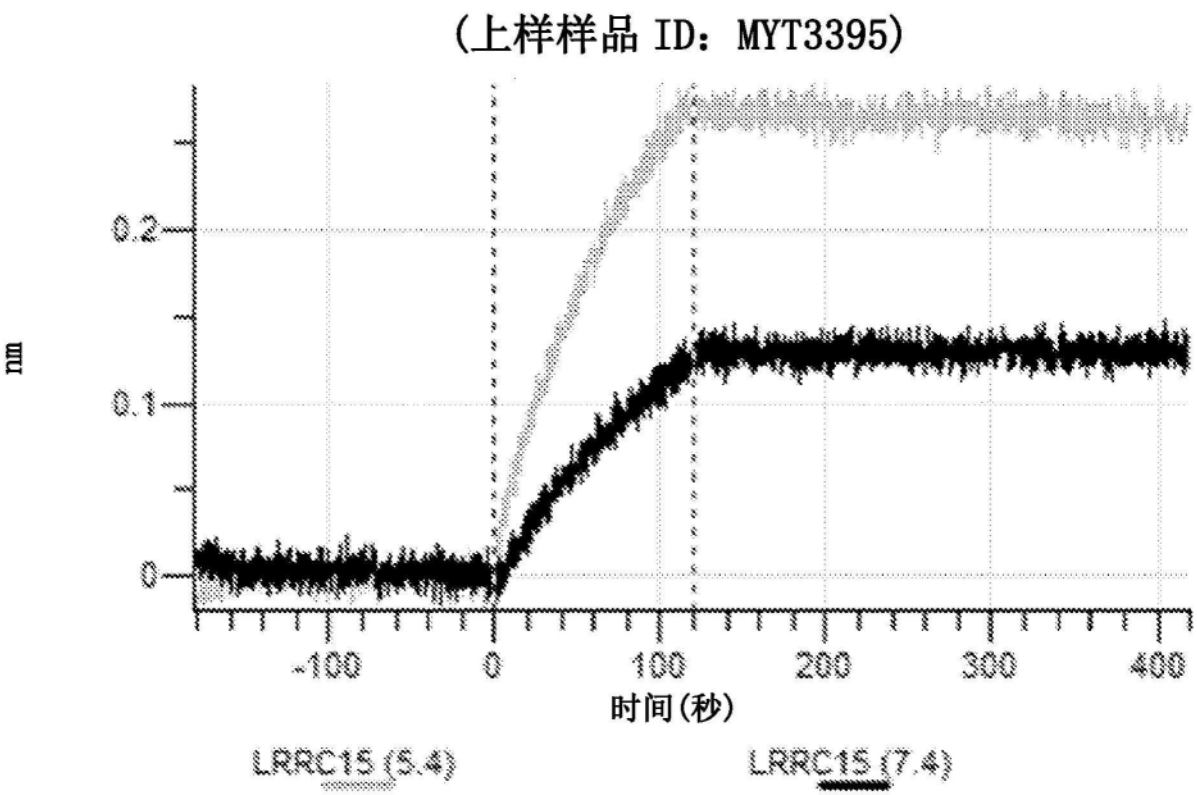

(上样样品 ID：MYT3395)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26AA

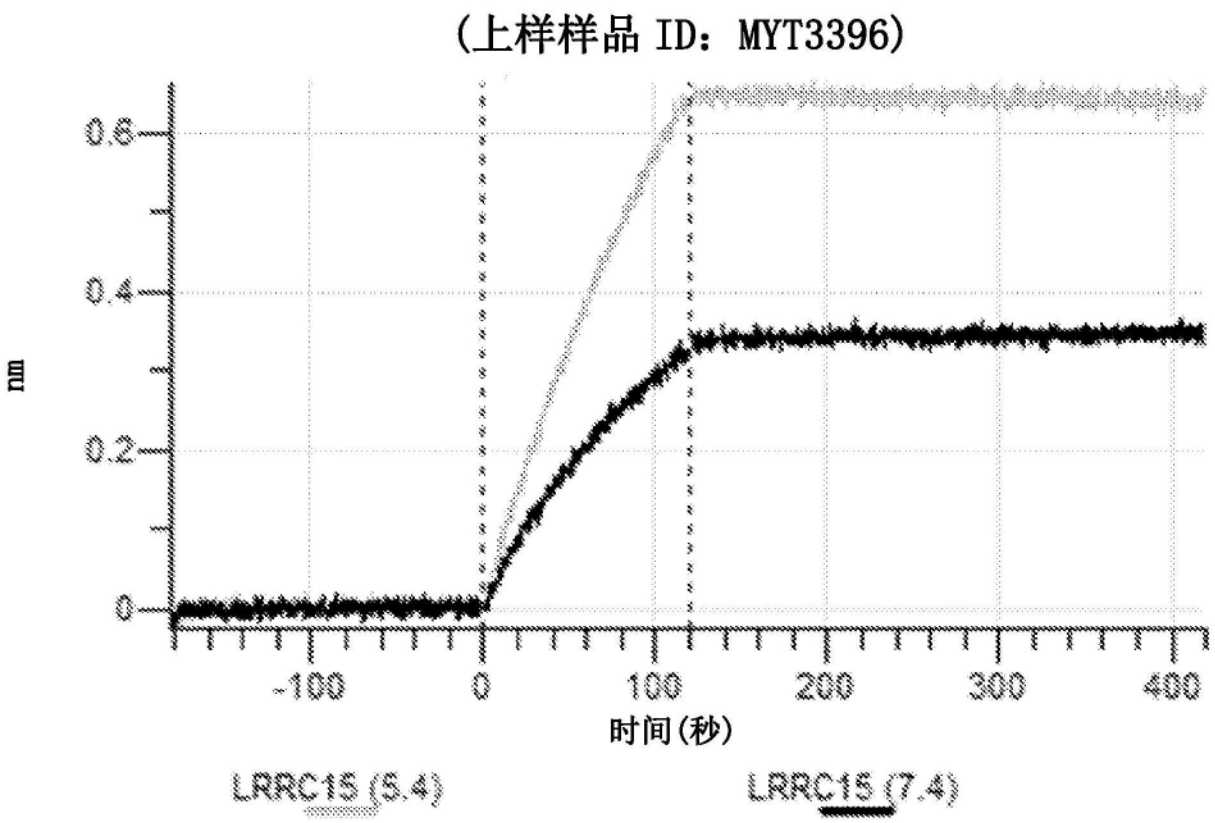

(上样样品 ID：MYT3396)
0.6
0.4
0.2
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26AB

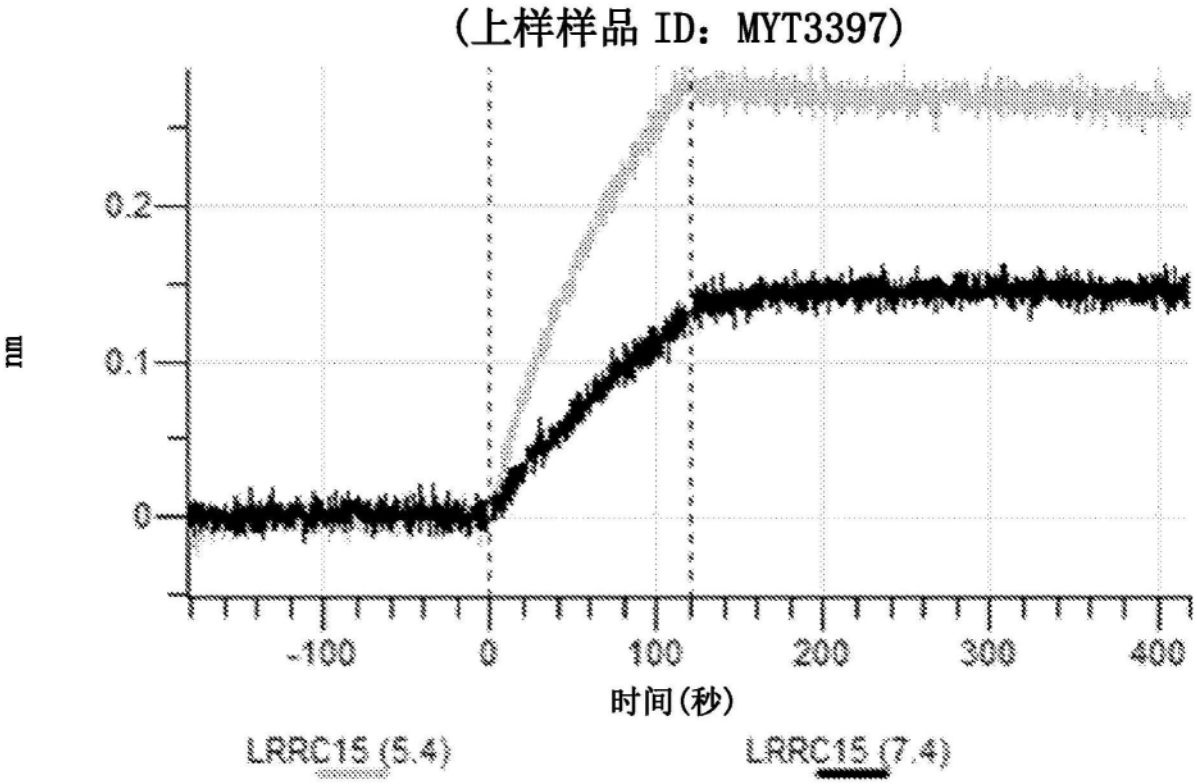

(上样样品 ID：MYT3397)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26AC

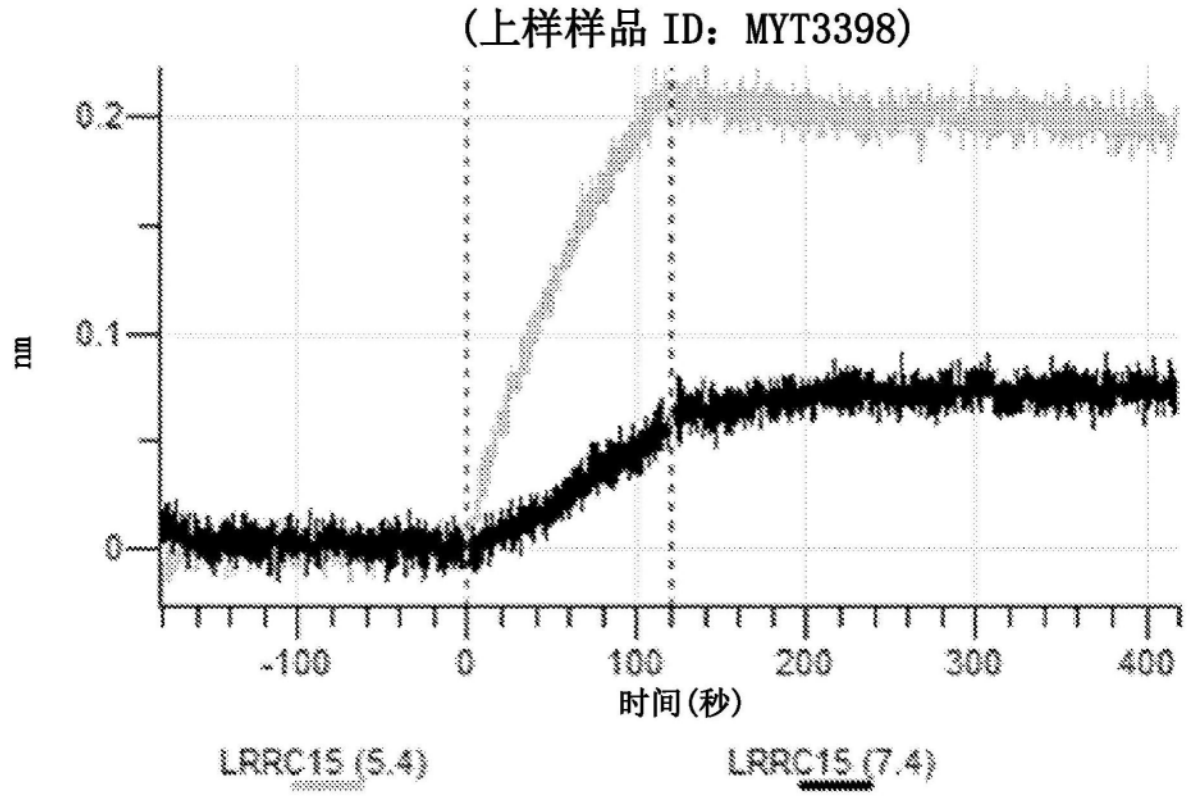

(上样样品 ID：MYT3398)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图26AD

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	185
MYT3369	178	228						
MYT3370	178	229						
MYT3371	178	230						
MYT3372	178	231						
MYT3373	178	232						
MYT3374	178	233						
MYT3375	178	234						
MYT3376	178	235						
MYT3377	178	236						
MYT3378	178	237						
MYT3379	178	238						
MYT3380	178	239						
MYT3381	178	240						
MYT3382	178	241						
MYT3383	178	242						
MYT3384	178	243						
MYT3385	178	244						
MYT3386	178	245						
MYT3387	178	246						
MYT3388	178	247						
MYT3389	178	248						
MYT3390	178	249						
MYT3391	178	250						
MYT3392	178	251						
MYT3393	178	252						
MYT3394	178	253						
MYT3395	178	254						
MYT3396	178	255						
MYT3397	178	256						
MYT3398	178	257						

图27

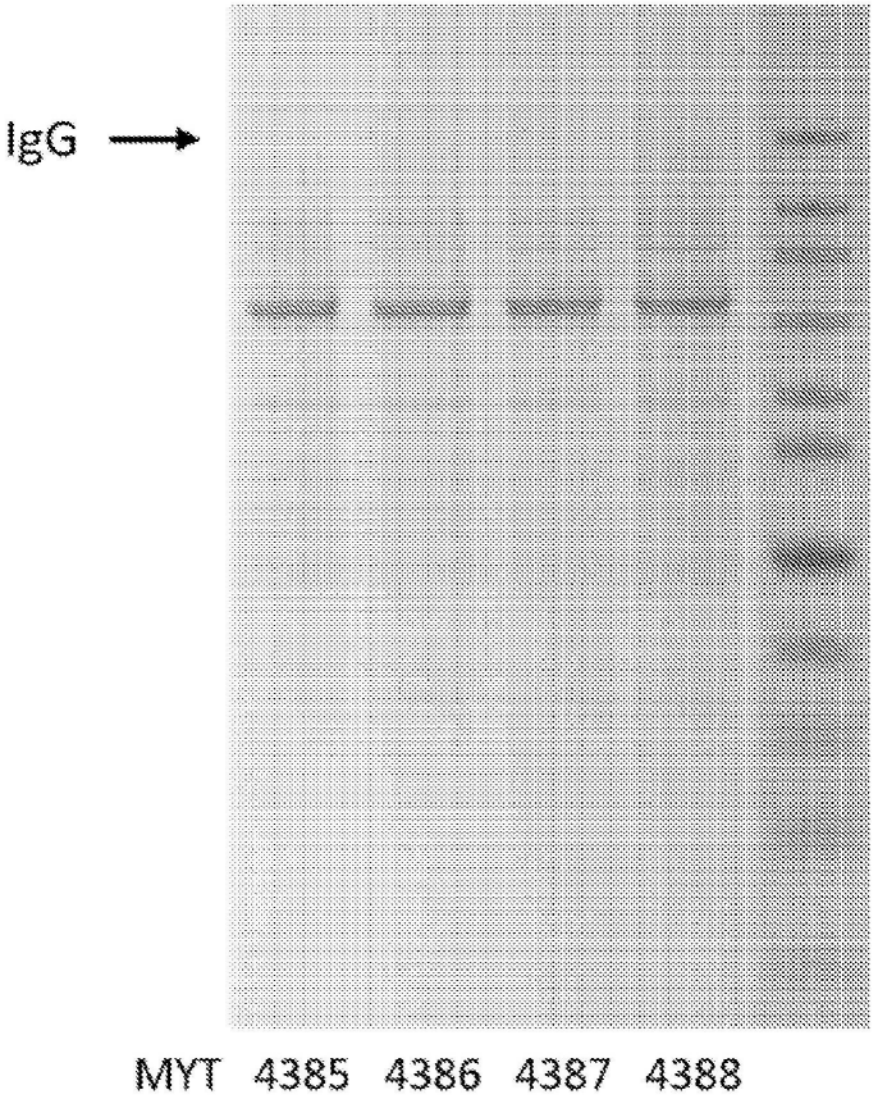


图28

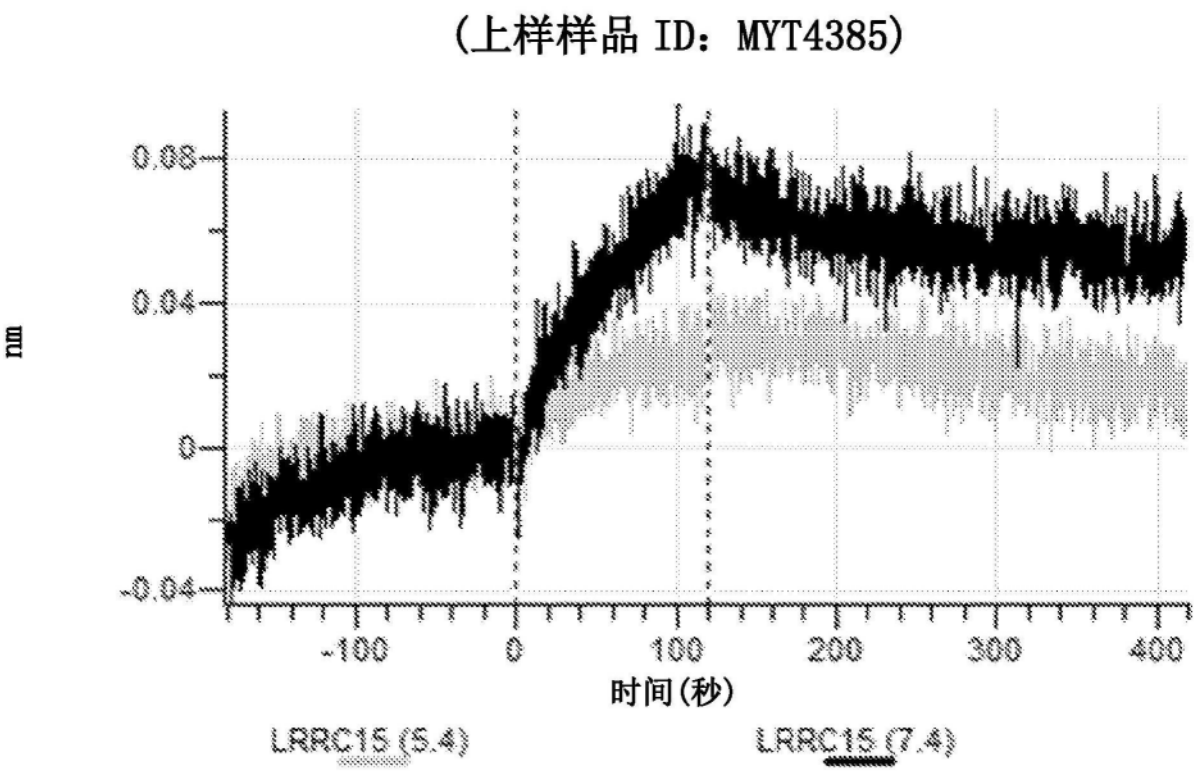

(上样样品 ID：MYT4385)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图29A

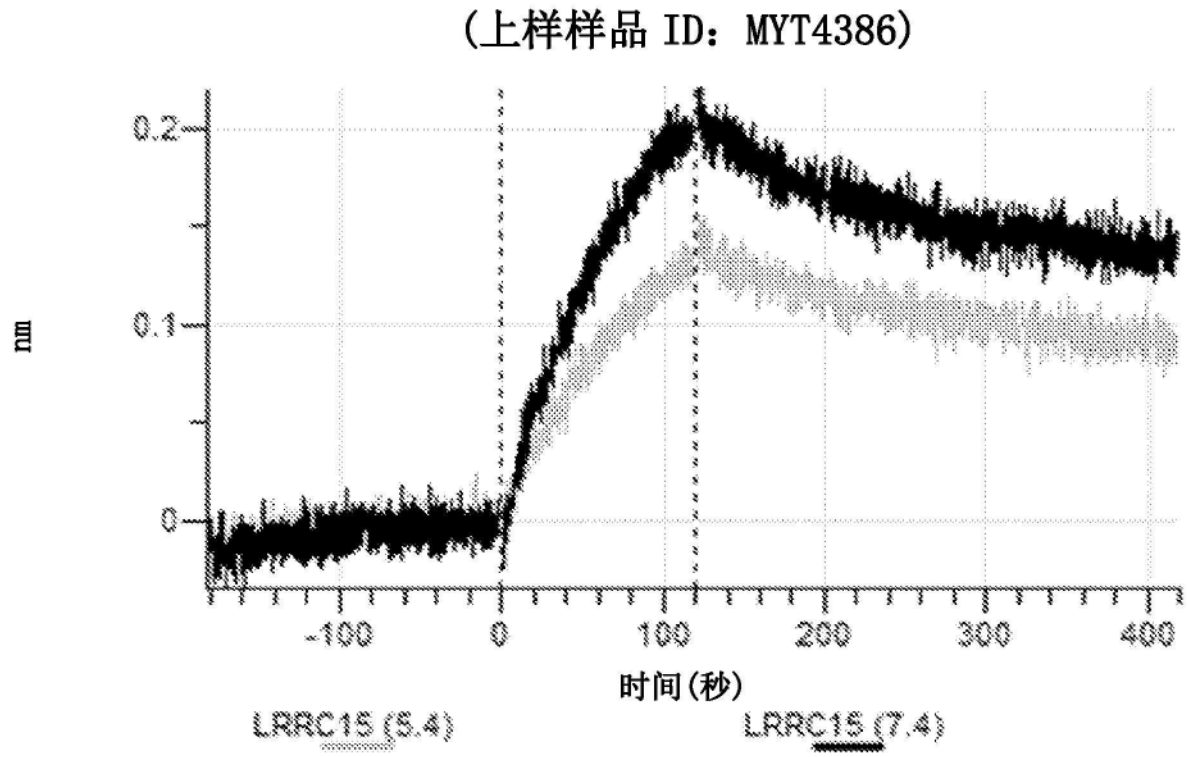

(上样样品 ID：MYT4386)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图29B

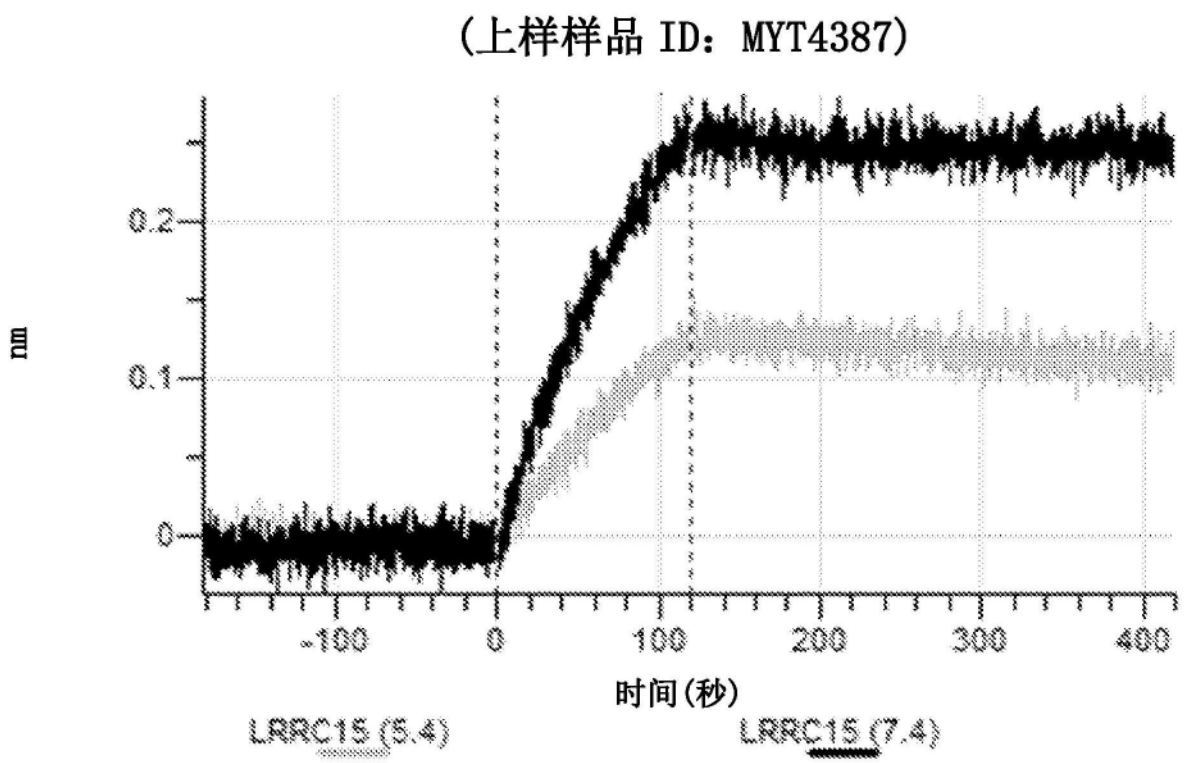

(上样样品 ID：MYT4387)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图29C

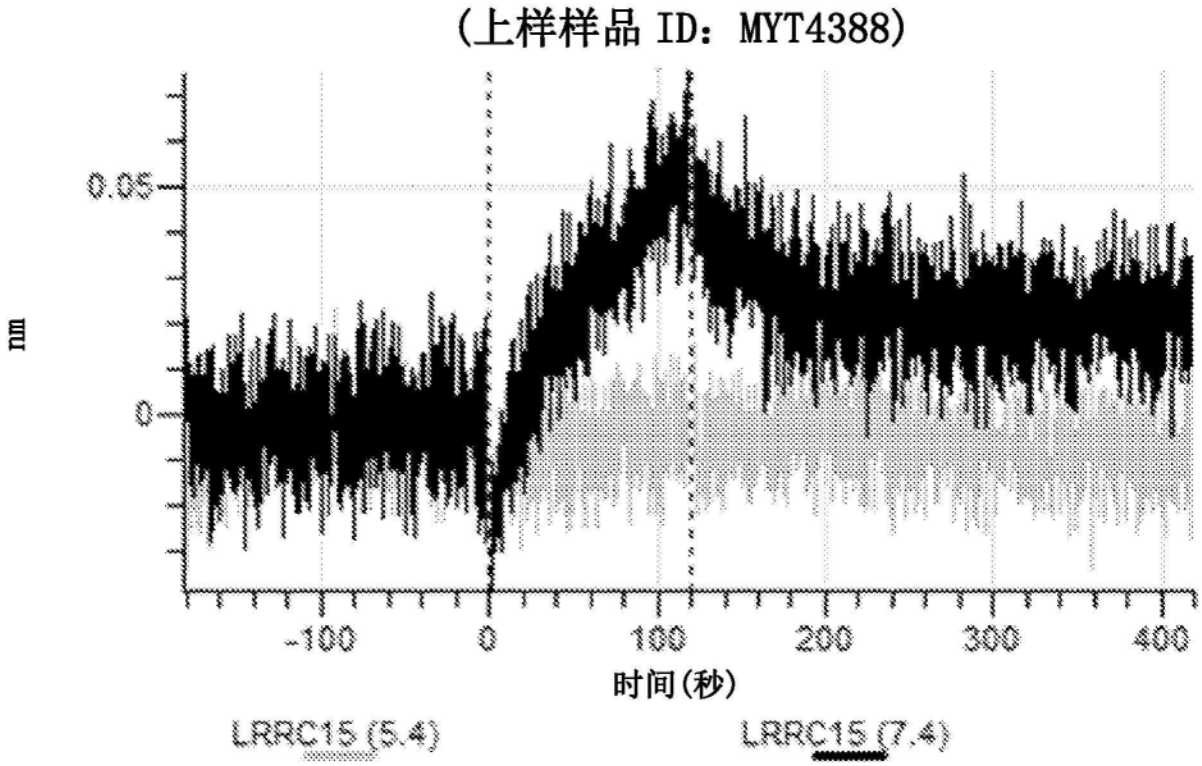

(上样样品 ID：MYT4388)
nm
0.05
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图29D

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	185
MYT4385	258	179						
MYT4386	259	179						
MYT4387	260	179						
MYT4388	261	179						

图30

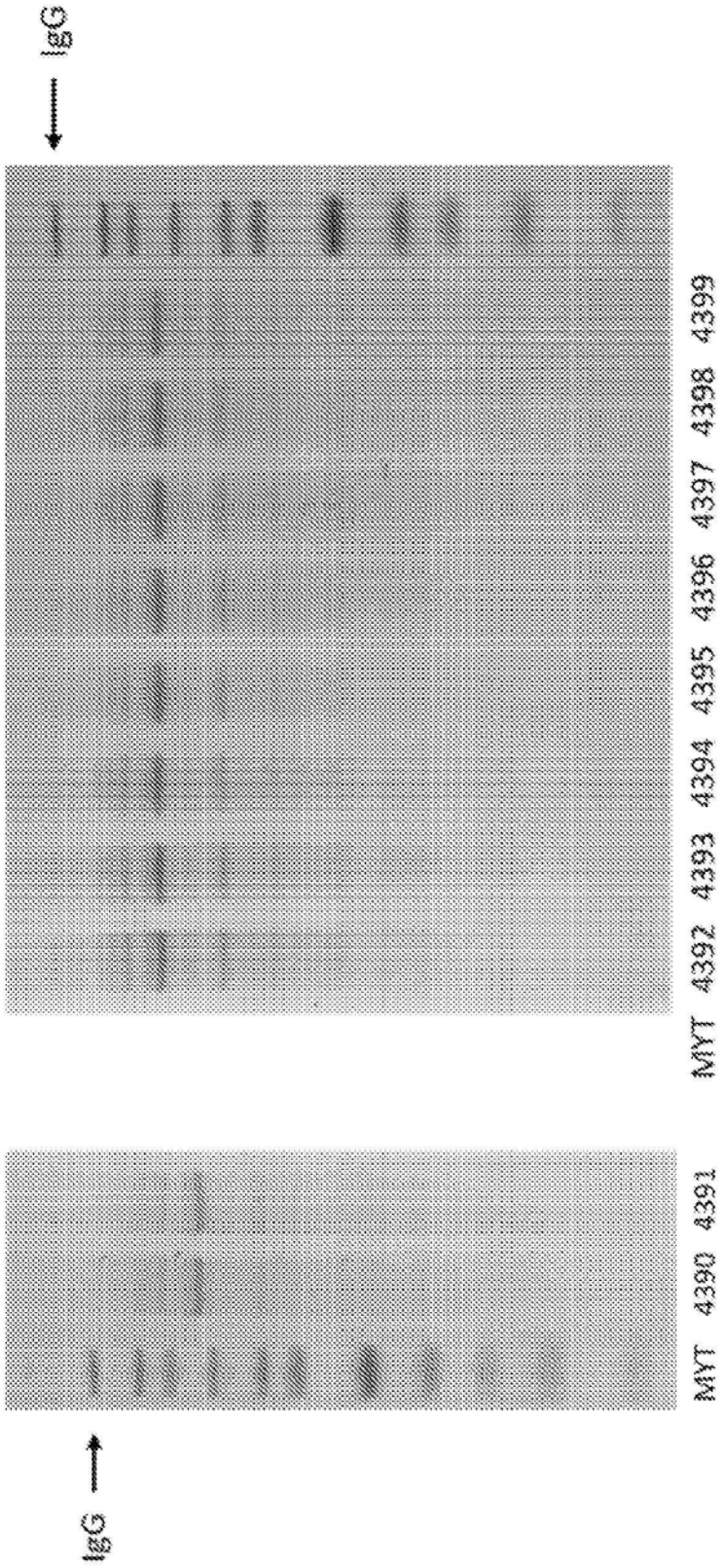

IgG
MYT 4392 4393 4394 4395 4396 4397 4398 4399
MYT 4390 4391
IgG

图31

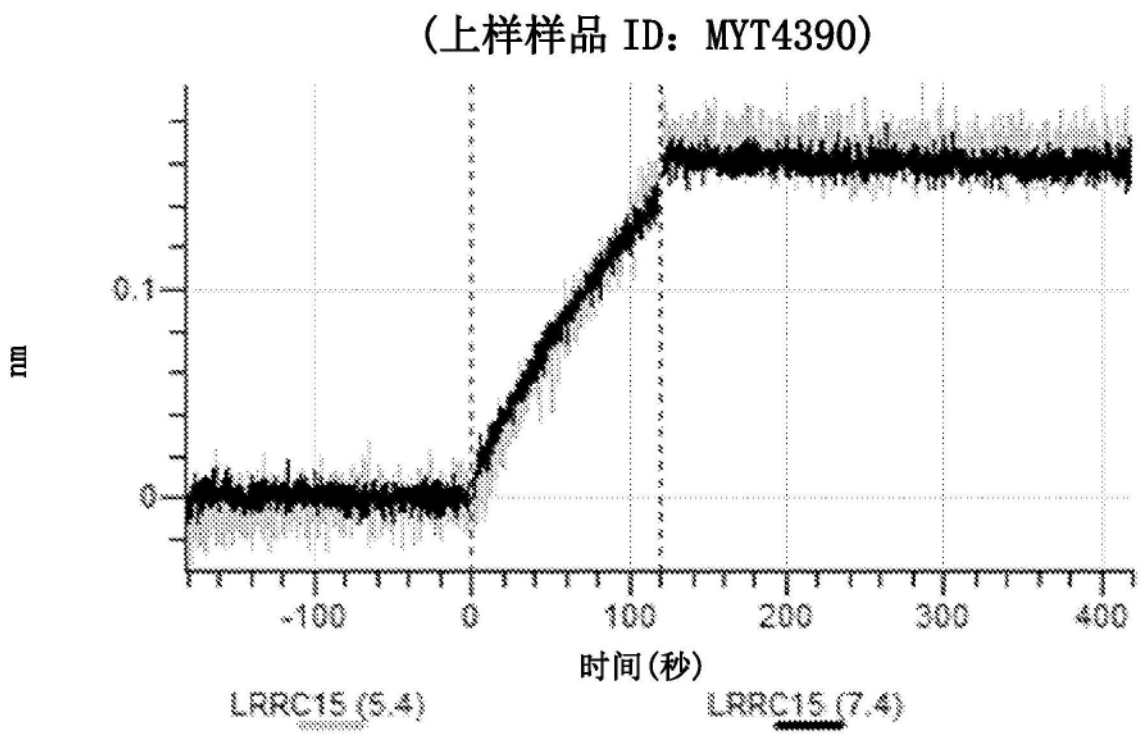

(上样样品 ID：MYT4390)
nm
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32A

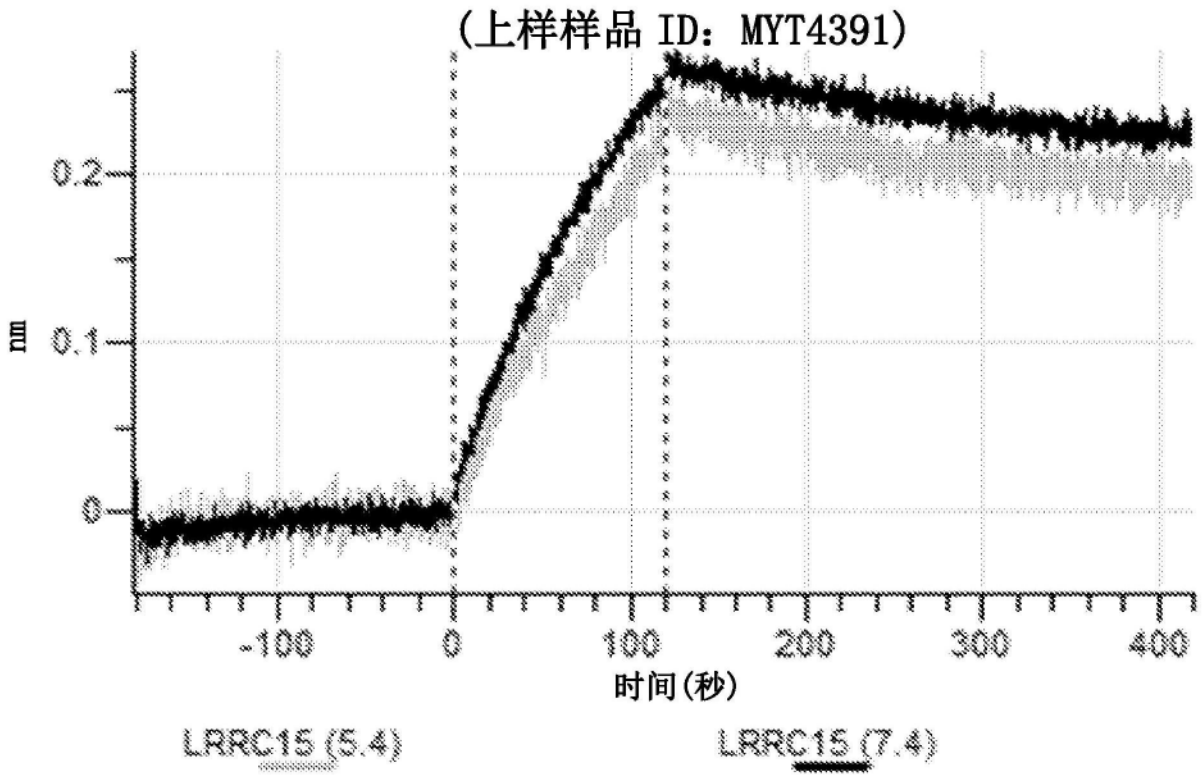

(上样样品 ID：MYT4391)
nm
0.2
0.1
0
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32B

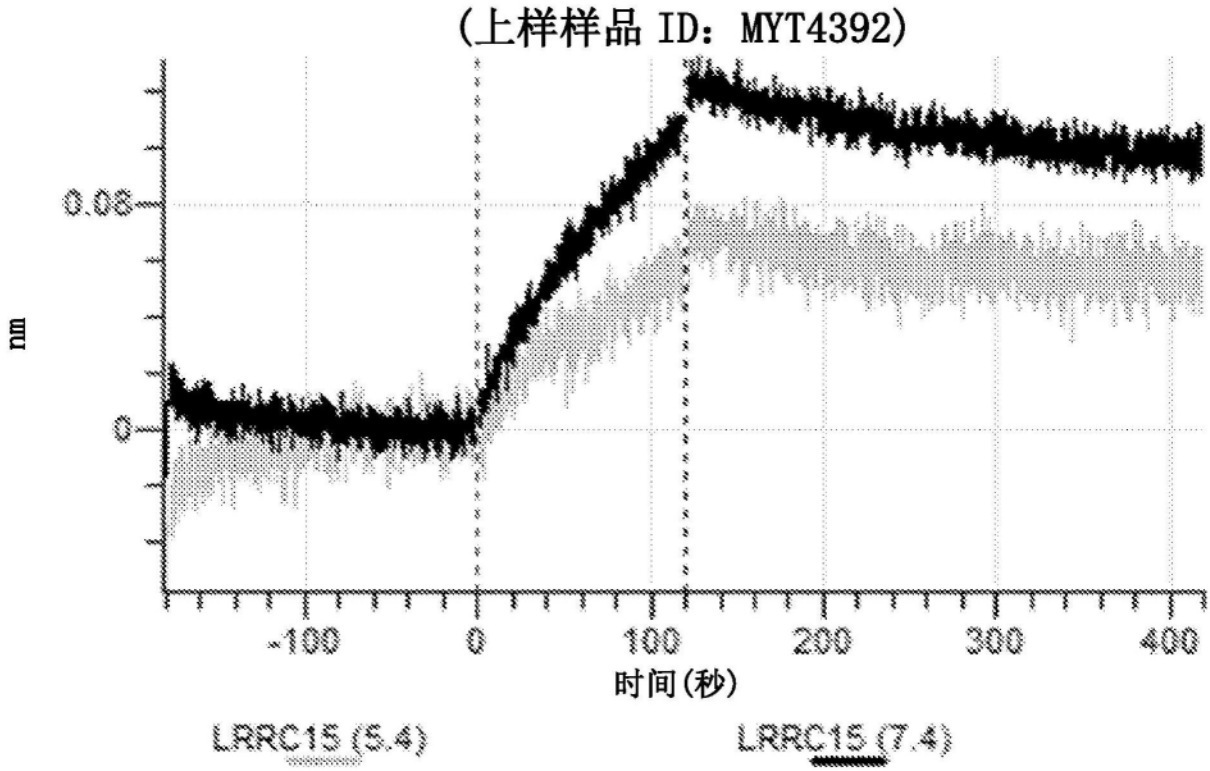

(上样样品 ID：MYT4392)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32C

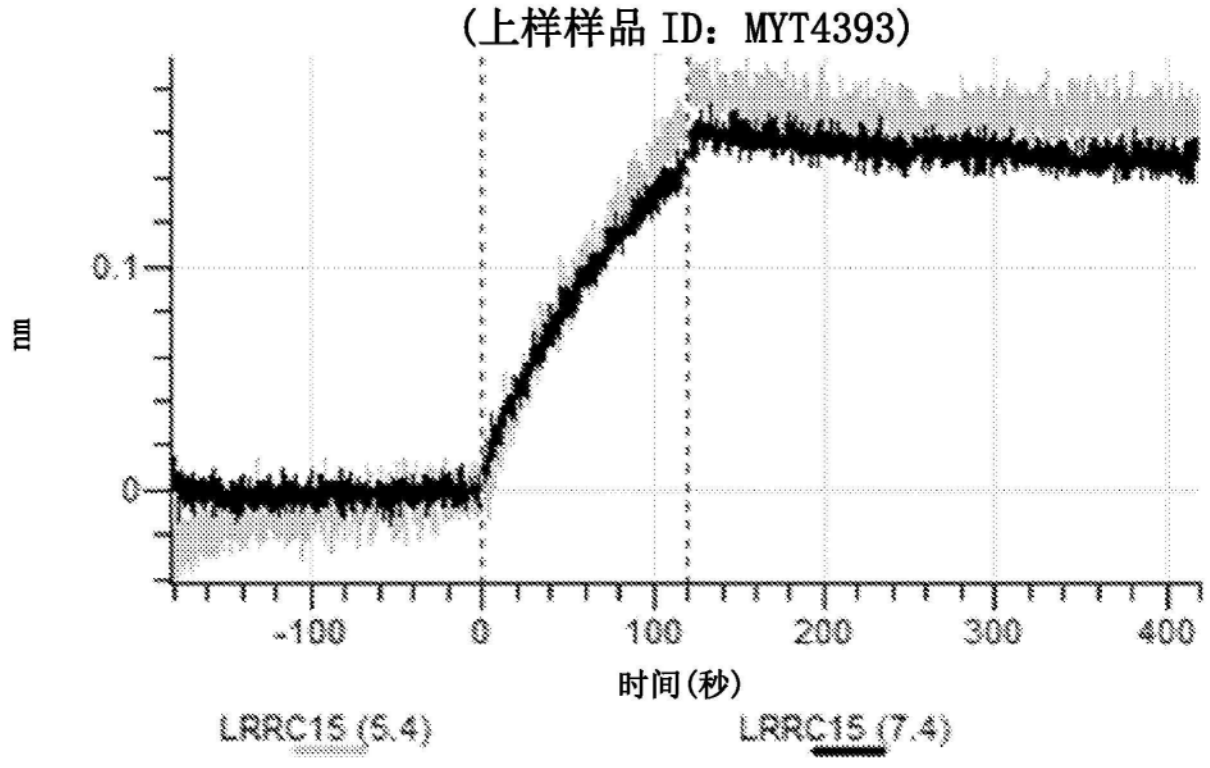

(上样样品 ID：MYT4393)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32D

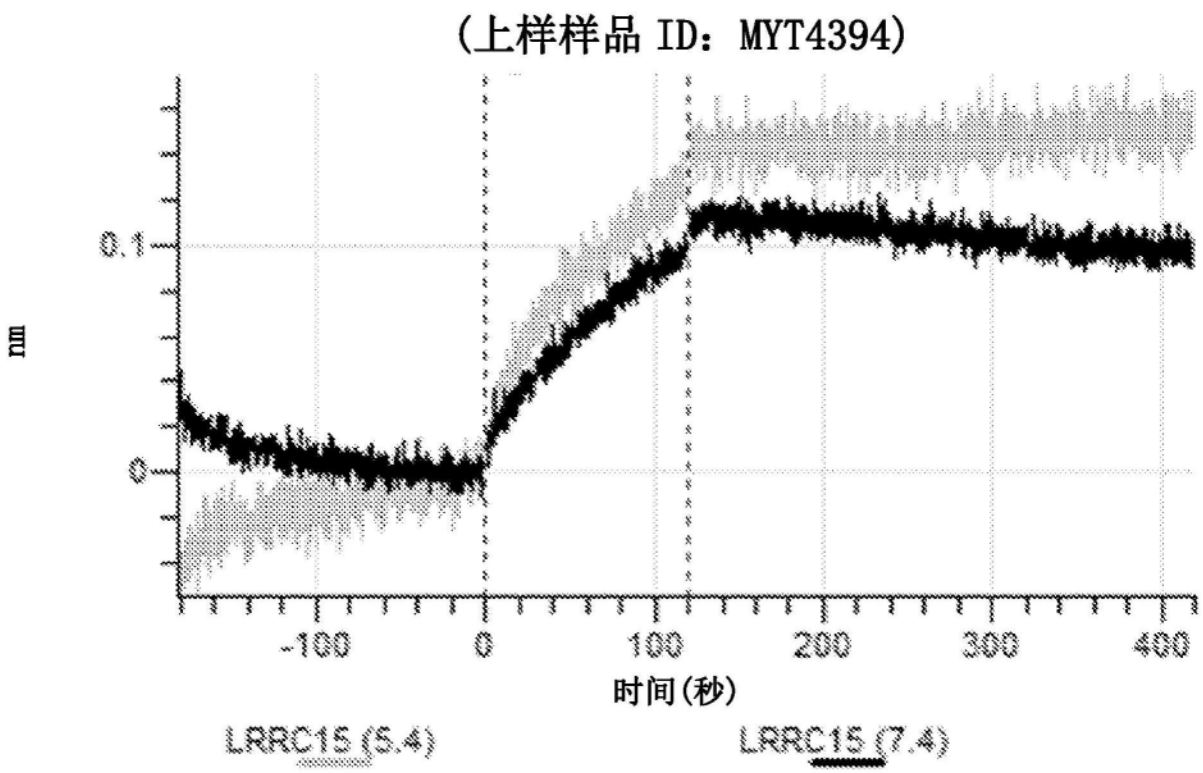

(上样样品 ID：MYT4394)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32E

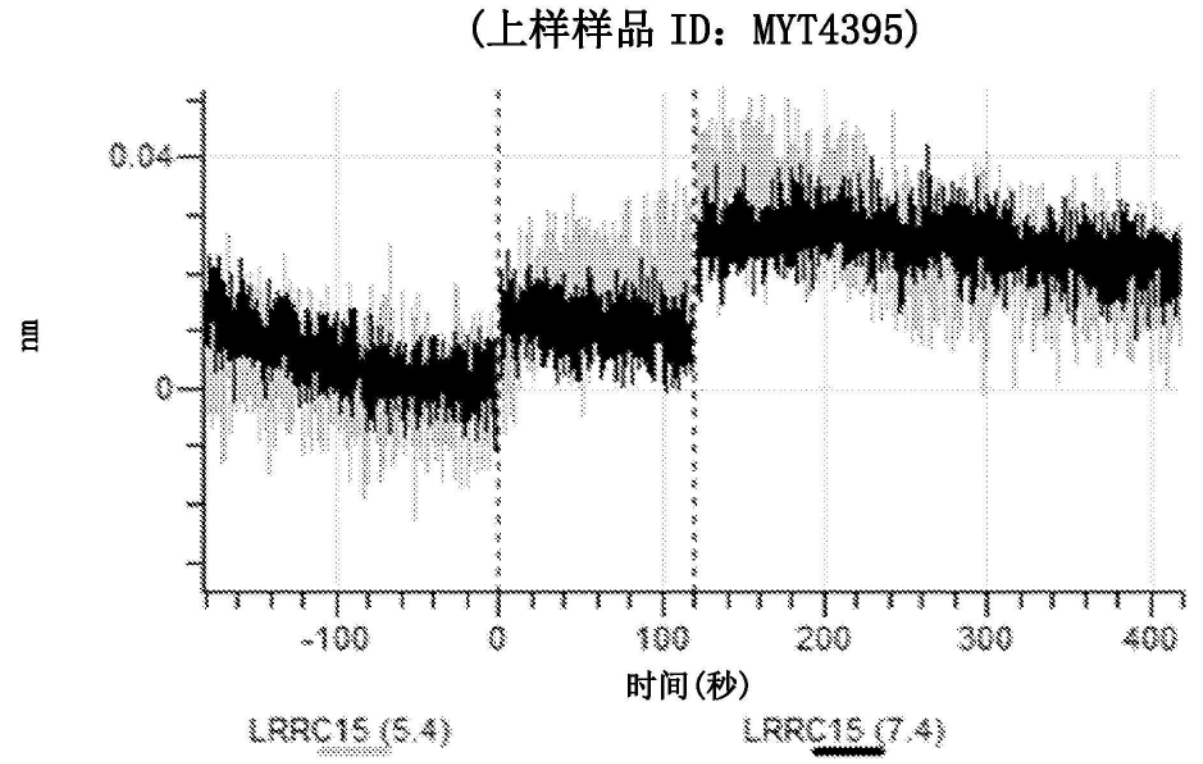

(上样样品 ID：MYT4395)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32F

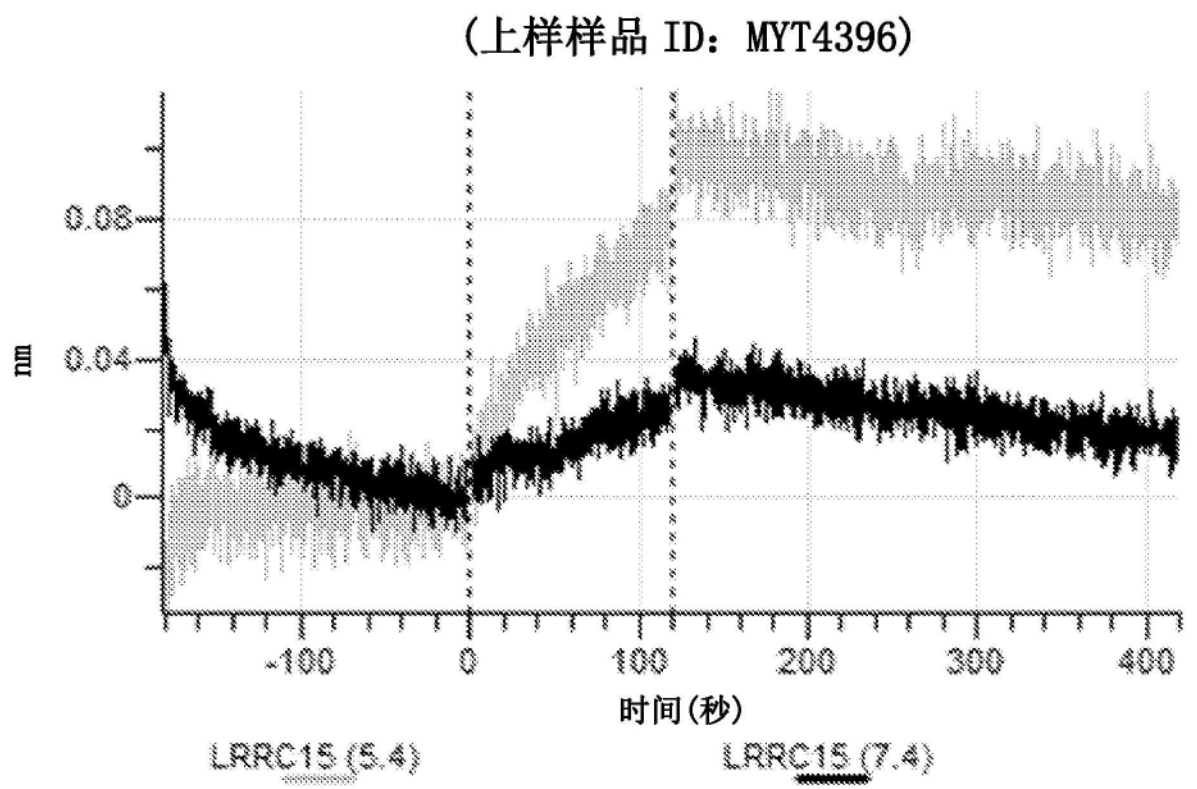

(上样样品 ID：MYT4396)
0.08
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32G

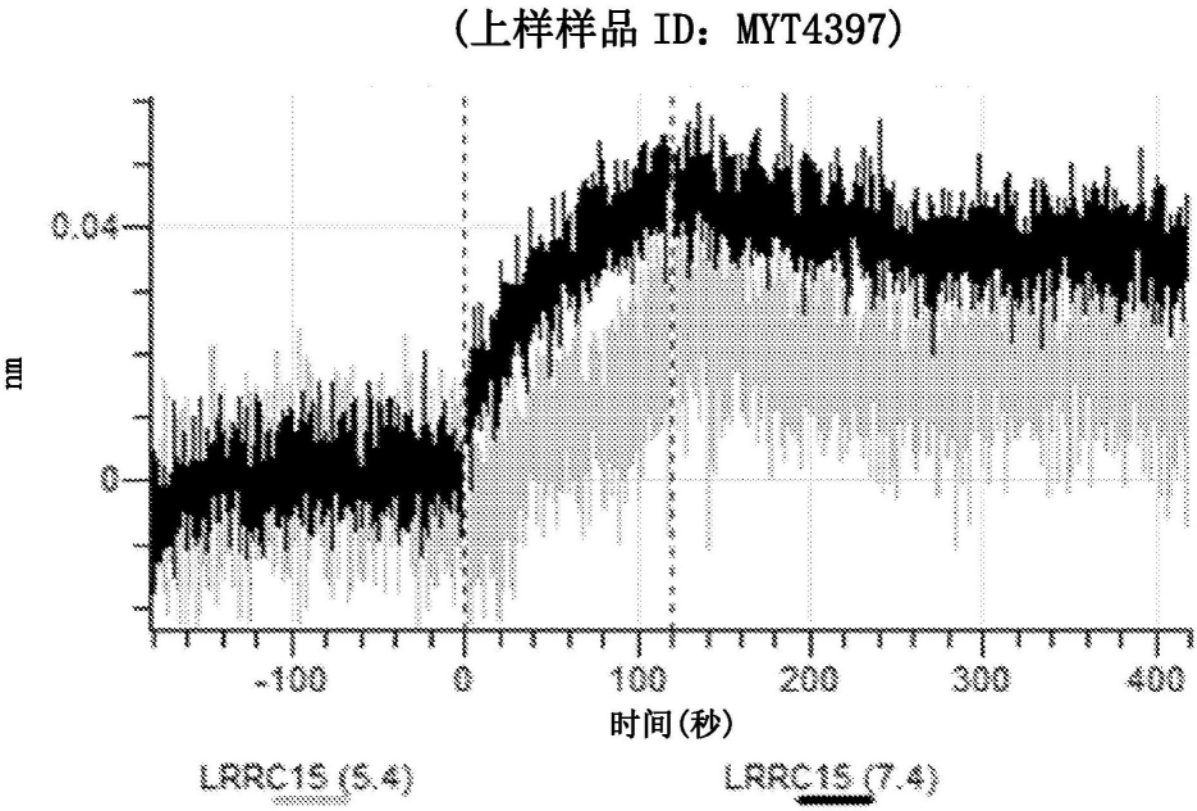

(上样样品 ID：MYT4397)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32H

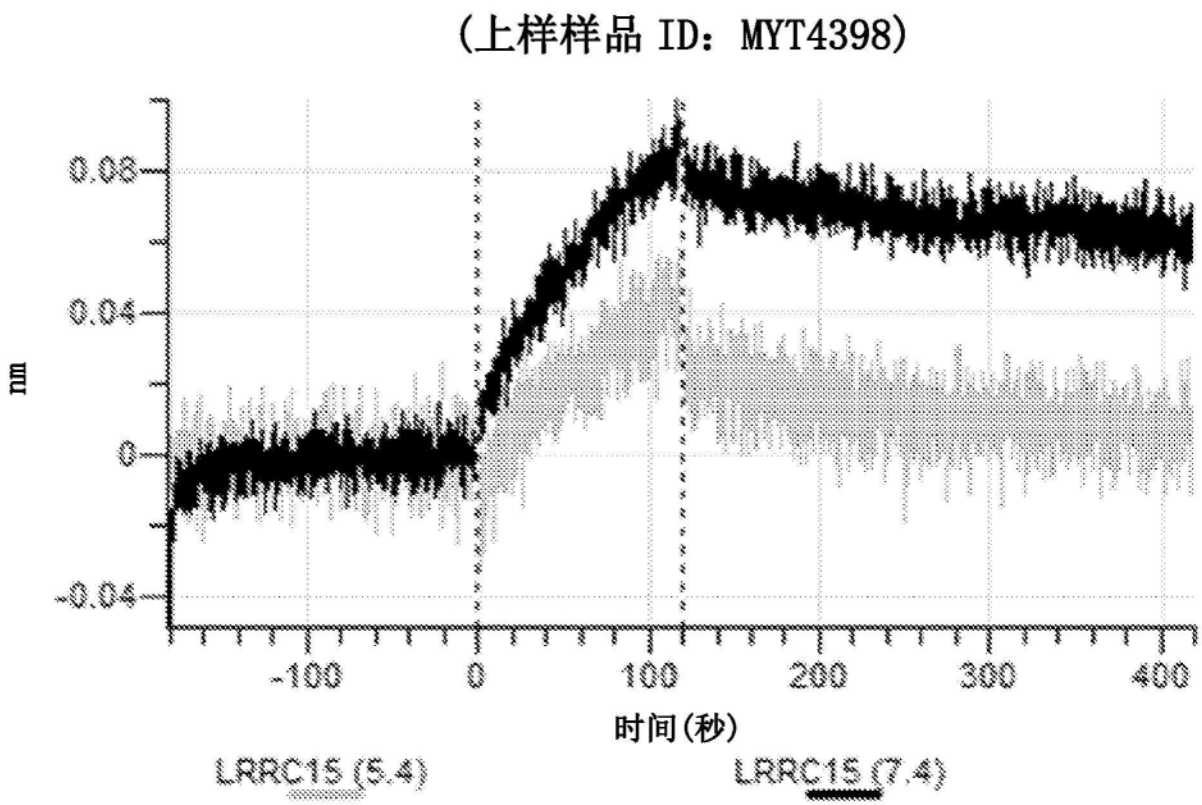

(上样样品 ID：MYT4398)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32I

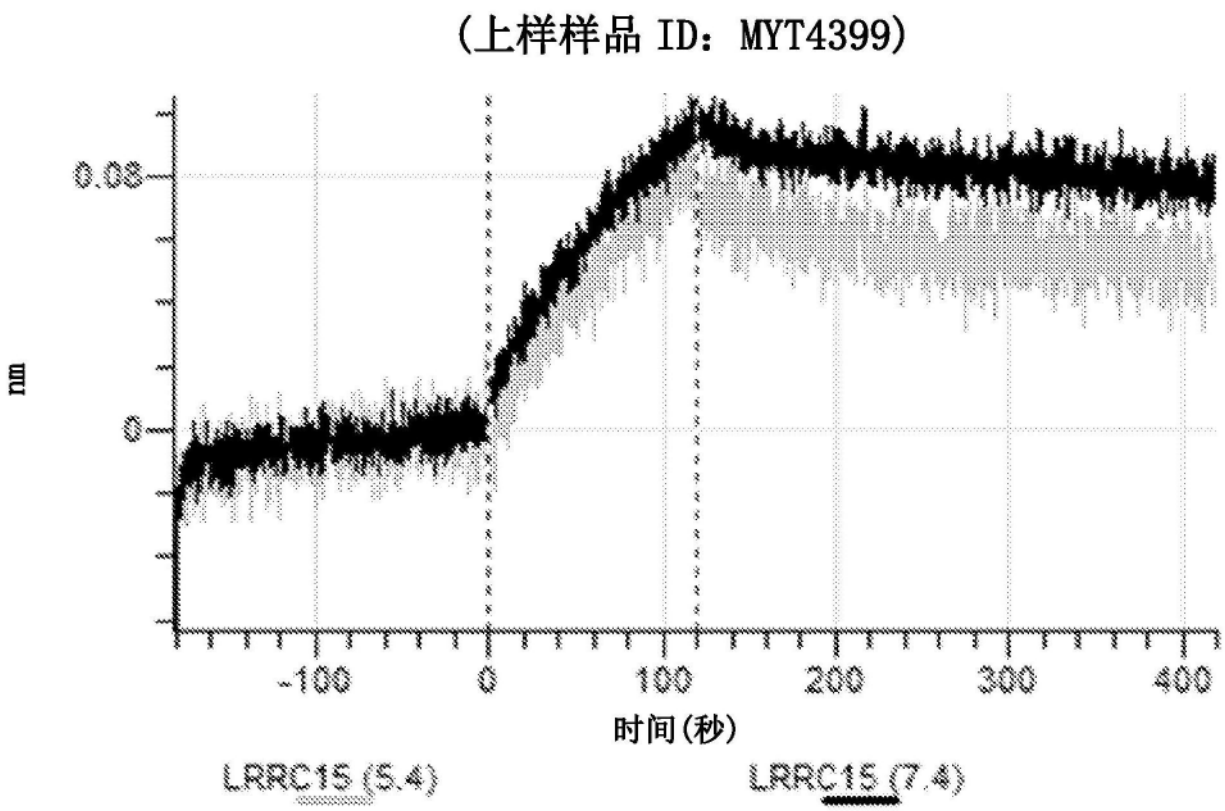
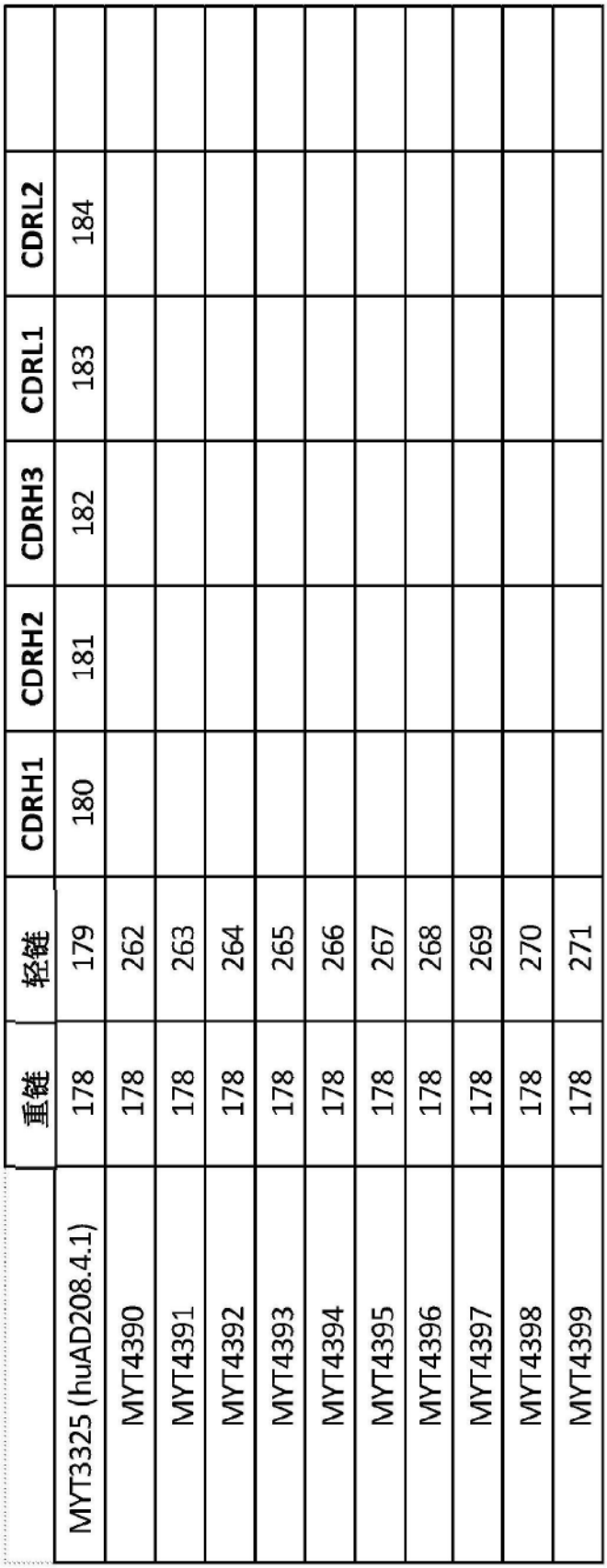

(上样样品 ID：MYT4399)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)
LRRC15 (5.4)
LRRC15 (7.4)

图32J



	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	
MYT3325 (huAD208.4.1)	178	179	180	181	182	183	184	
MYT4390	178	262						
MYT4391	178	263						
MYT4392	178	264						
MYT4393	178	265						
MYT4394	178	266						
MYT4395	178	267						
MYT4396	178	268						
MYT4397	178	269						
MYT4398	178	270						
MYT4399	178	271						

图33

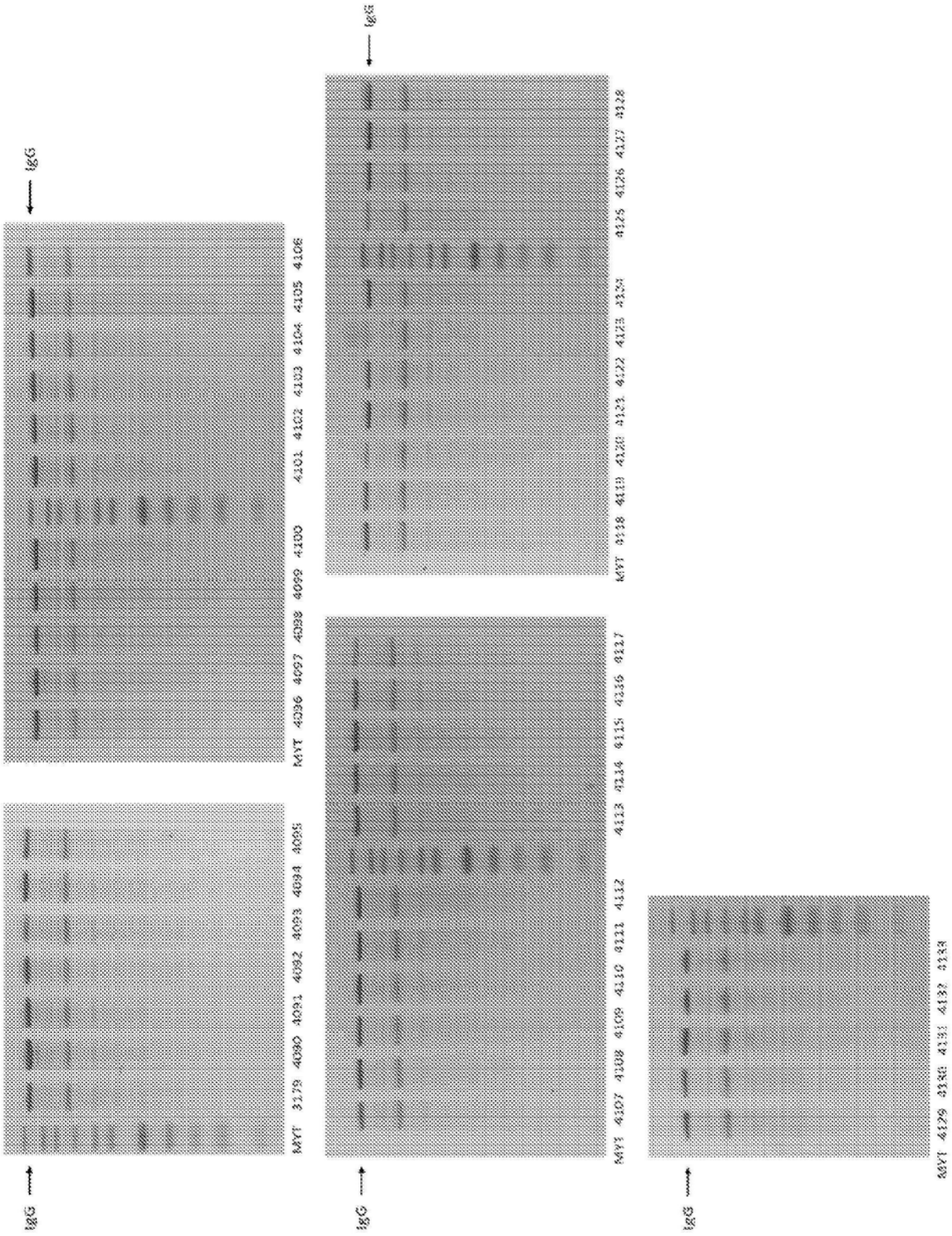


图34

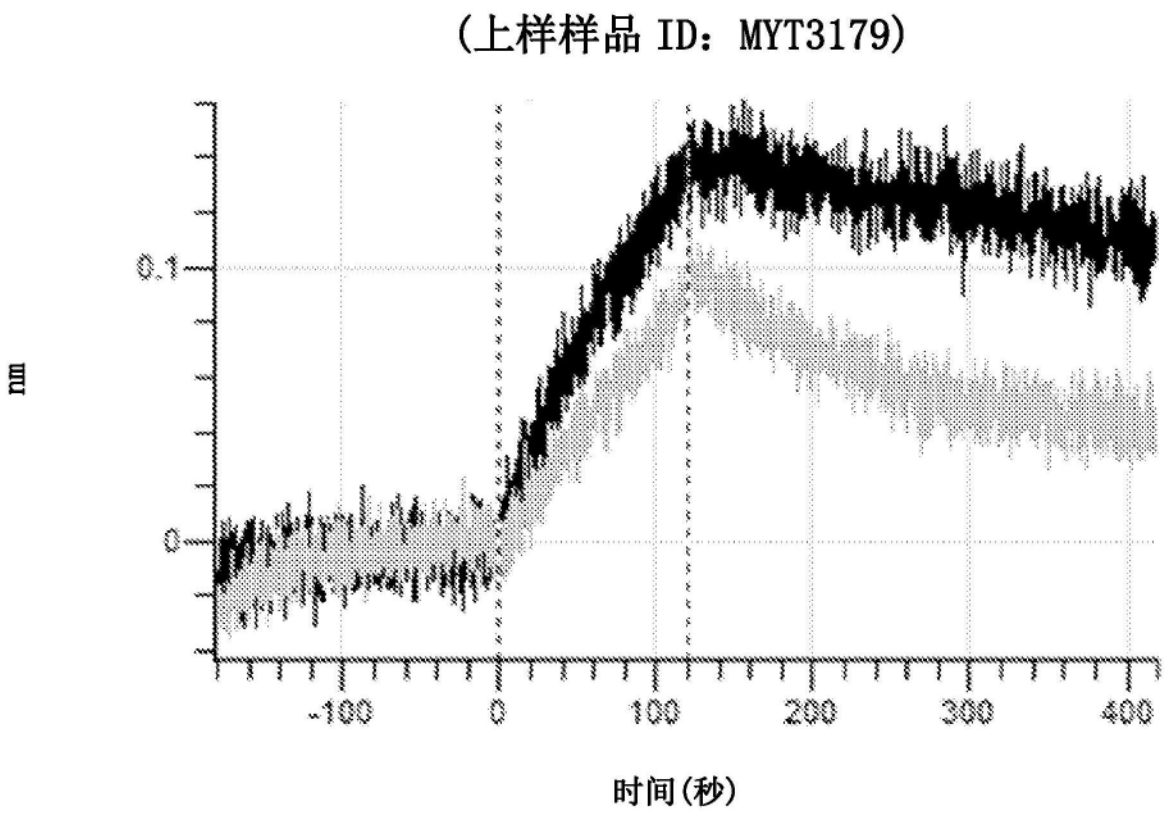


图35A

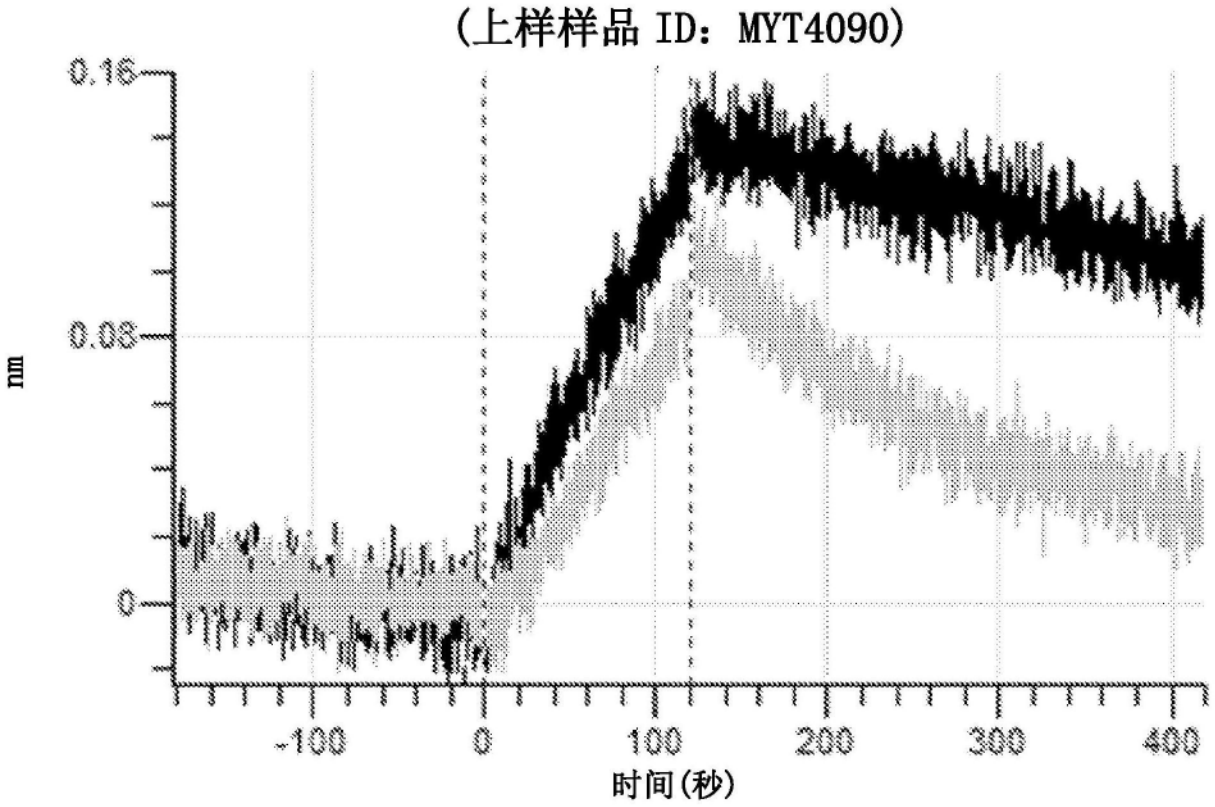

(上样样品 ID：MYT4090)
0.16
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35B

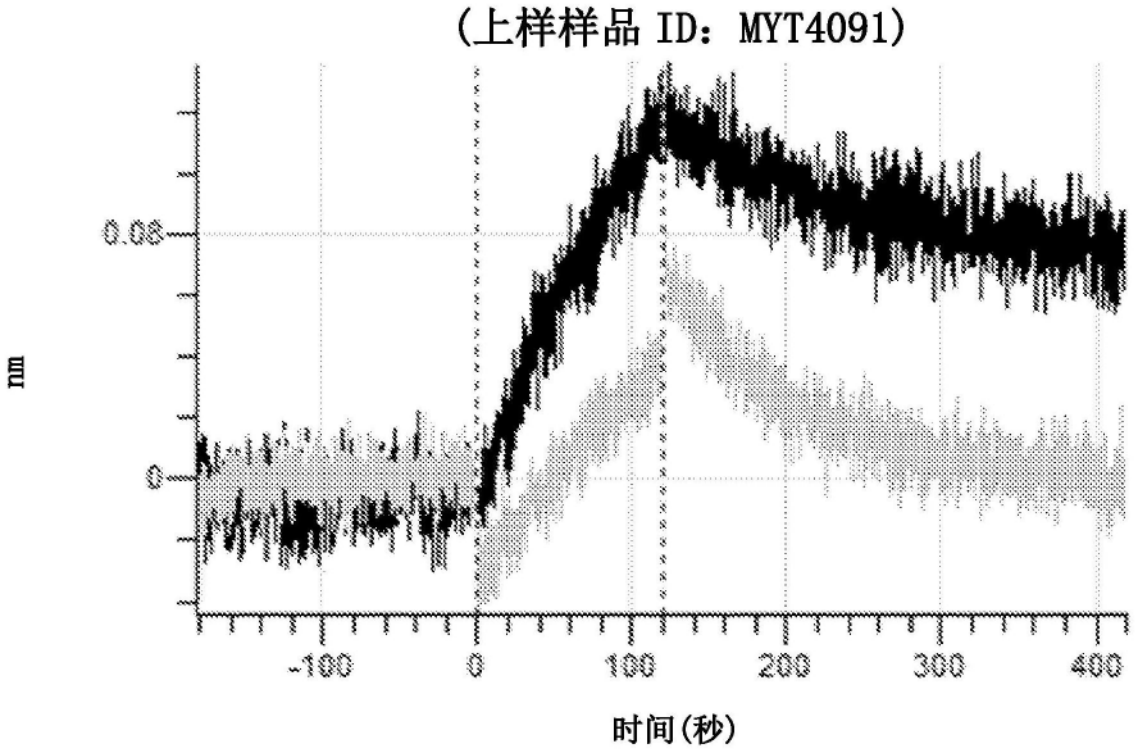

(上样样品 ID：MYT4091)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35C

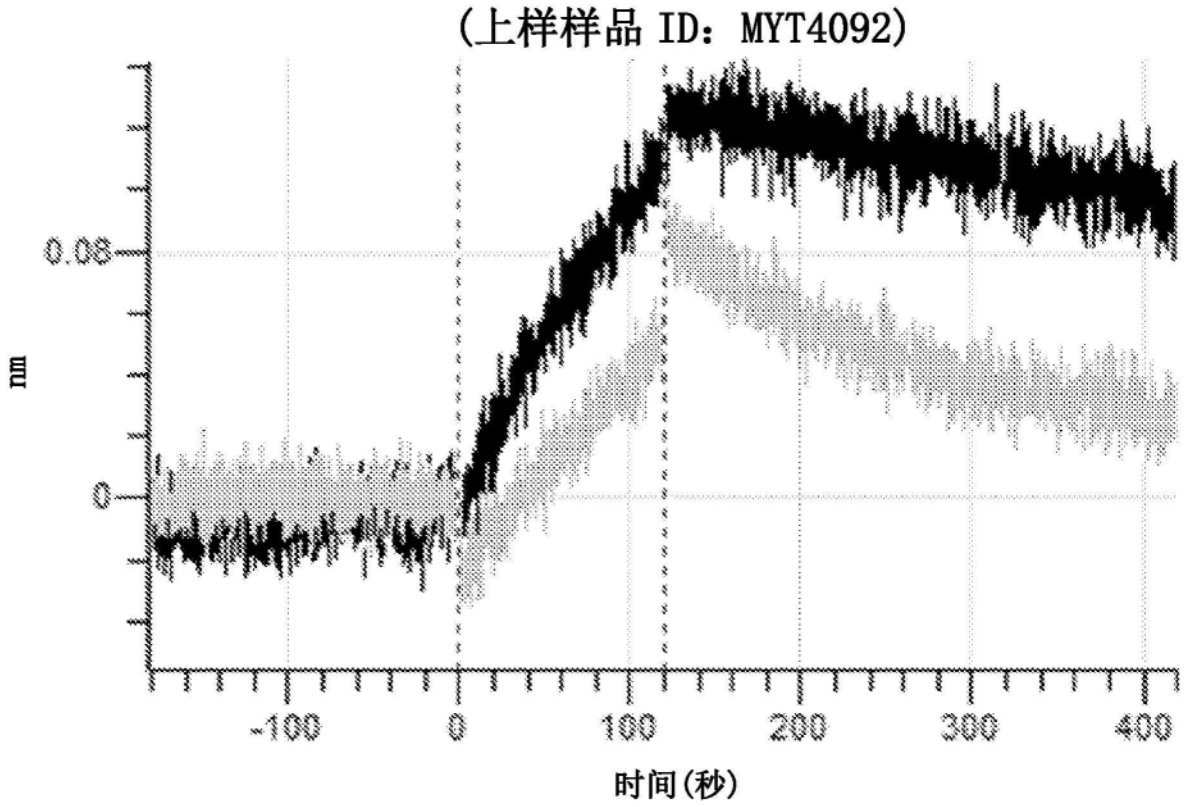


图35D

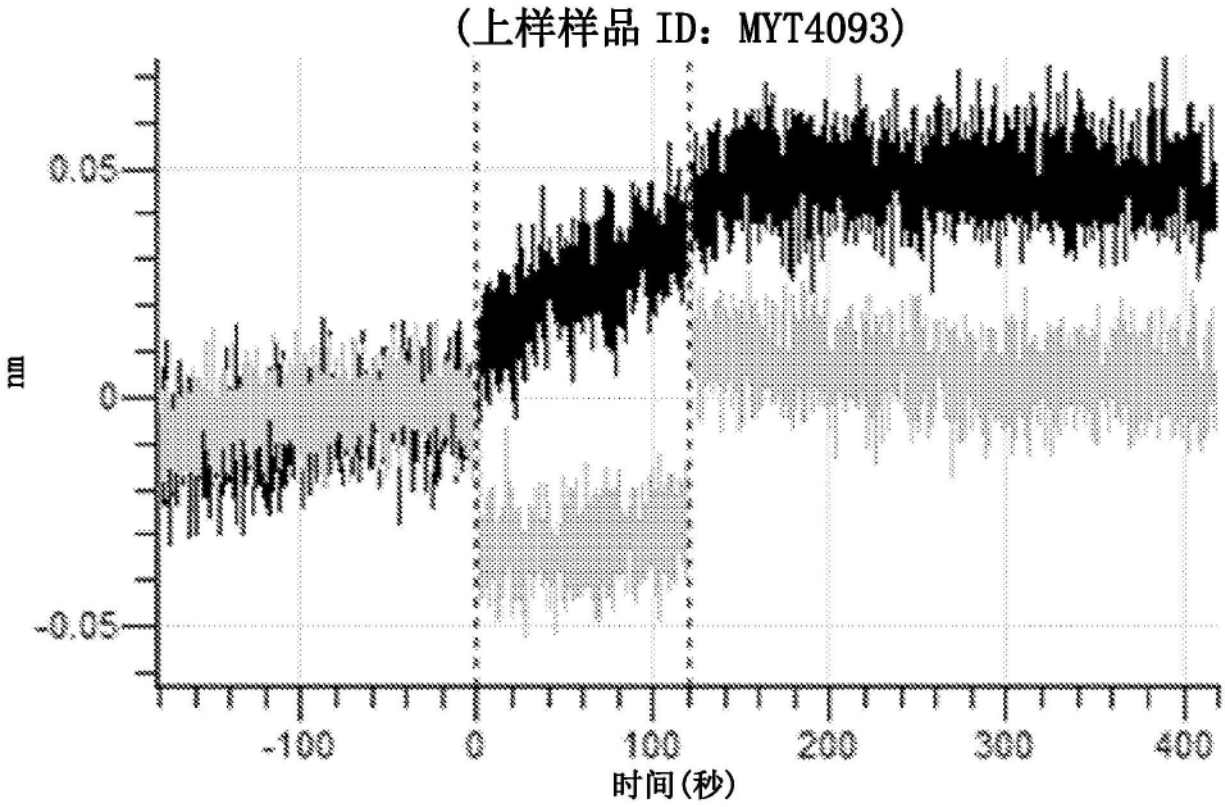


图35E

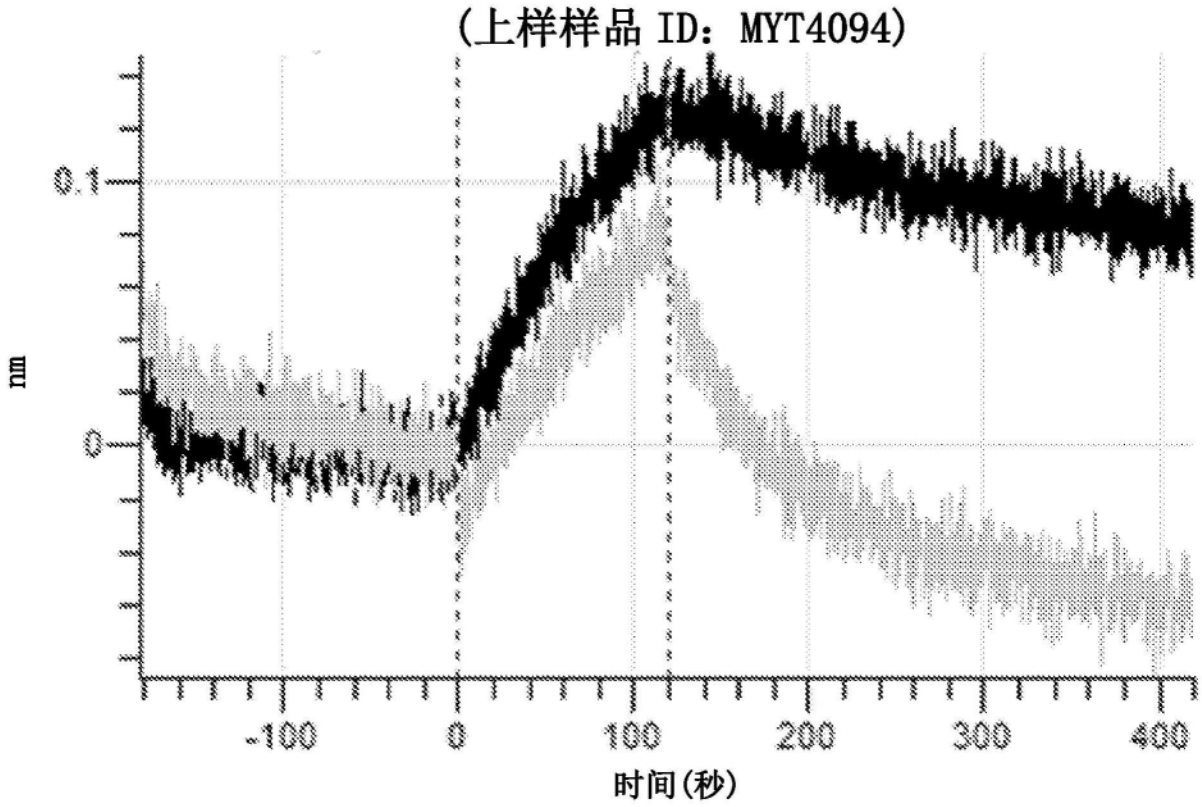


图35F

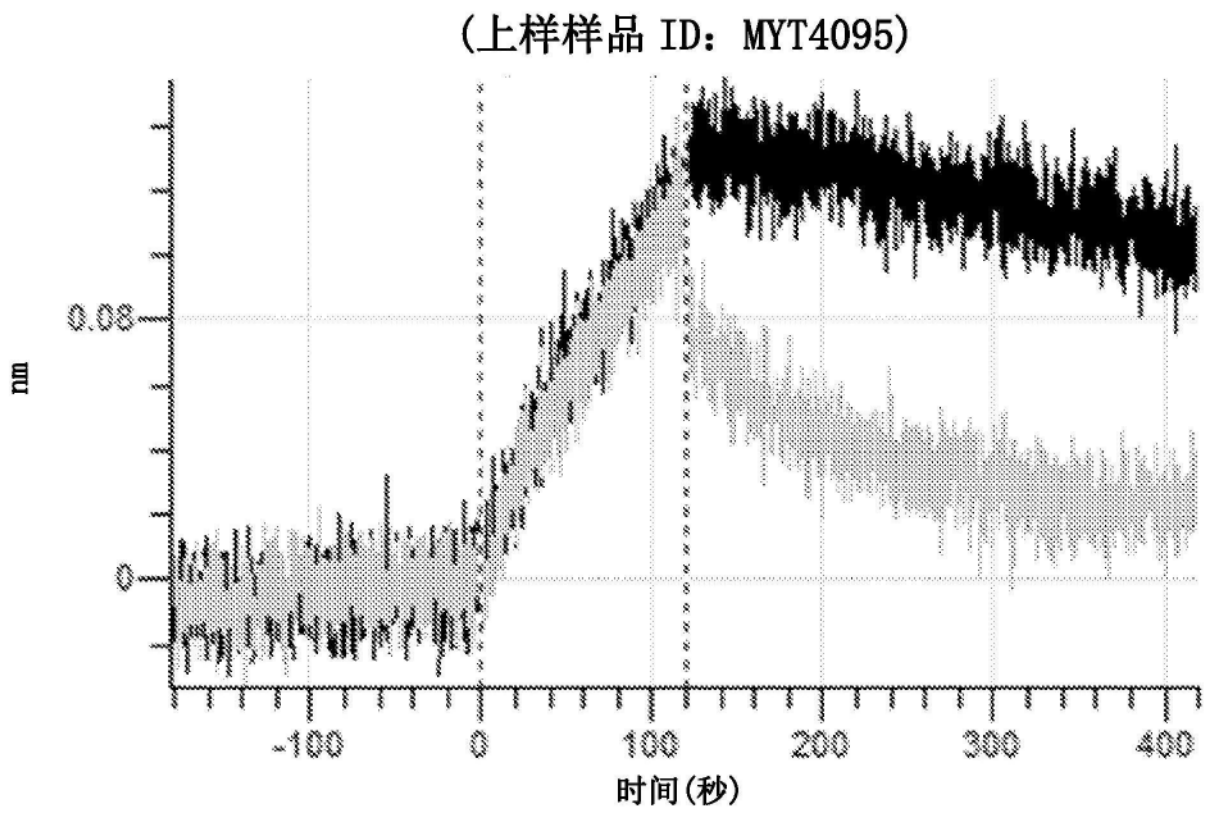


图35G

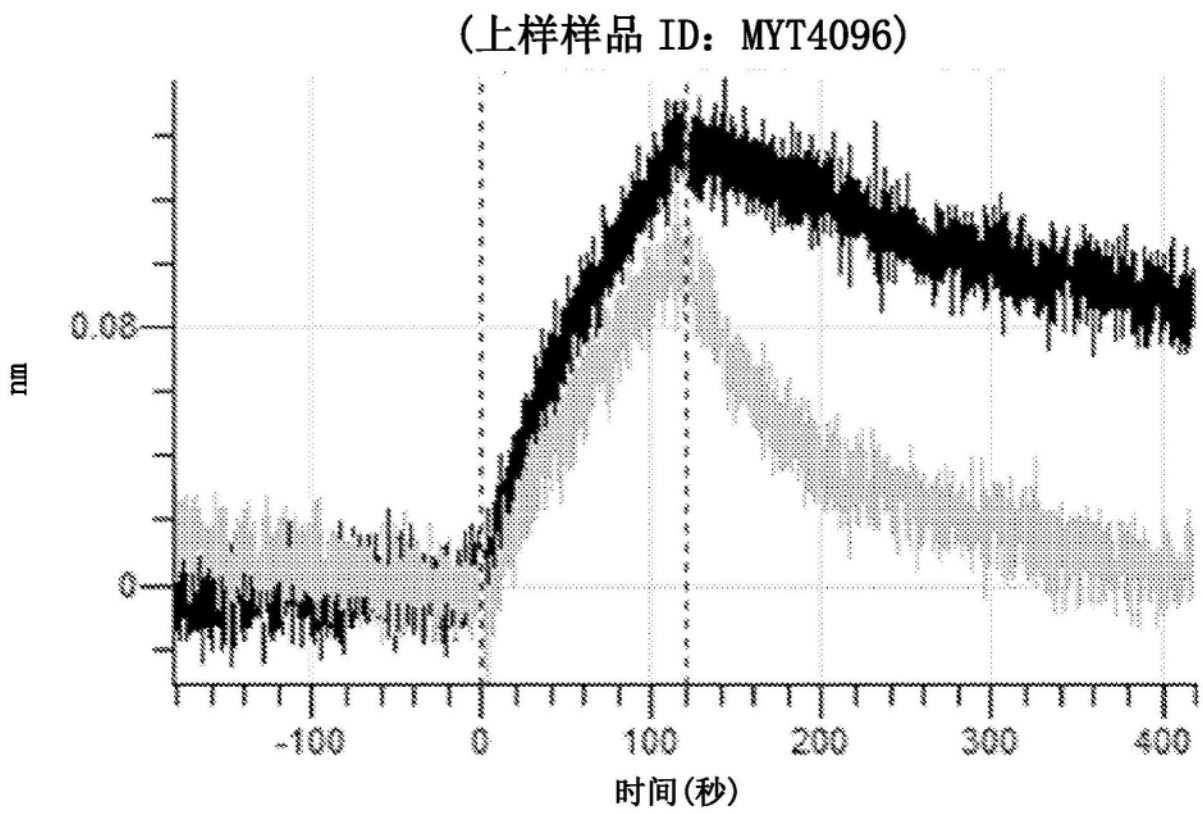


图35H

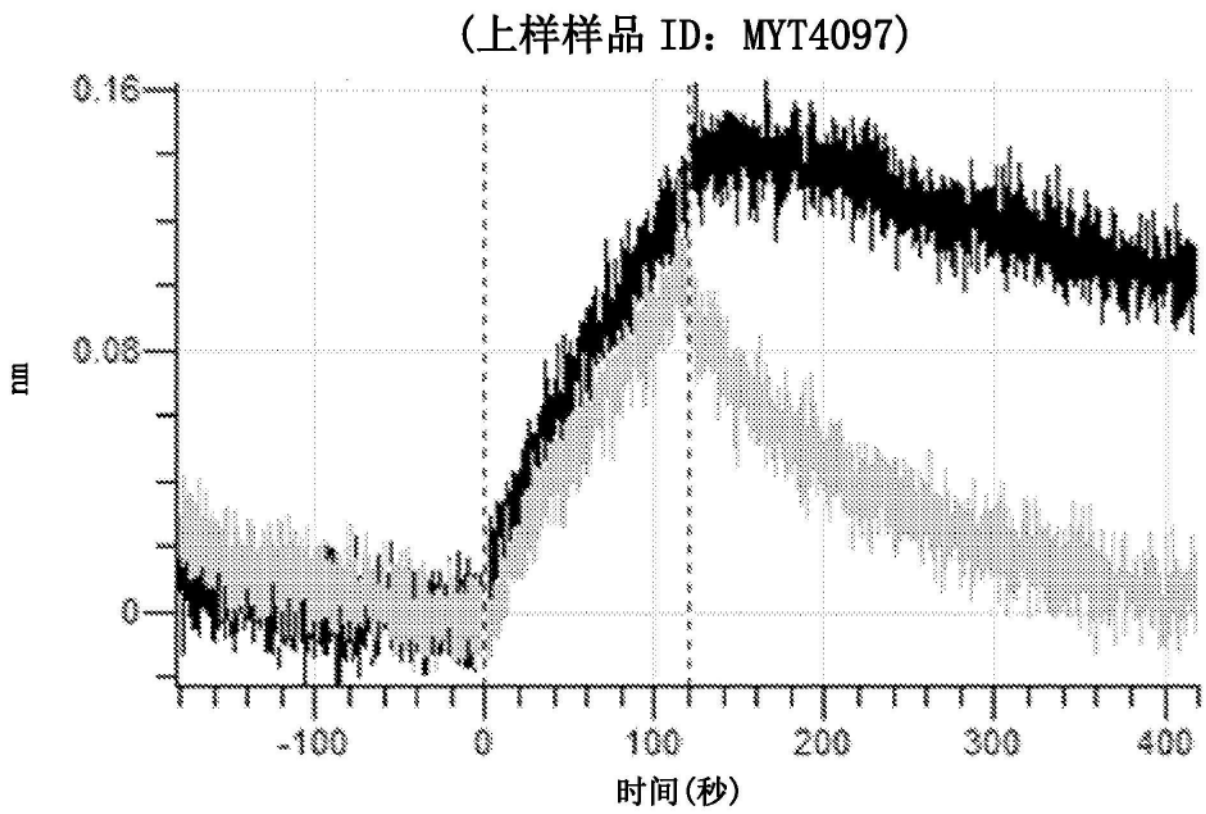


图35I

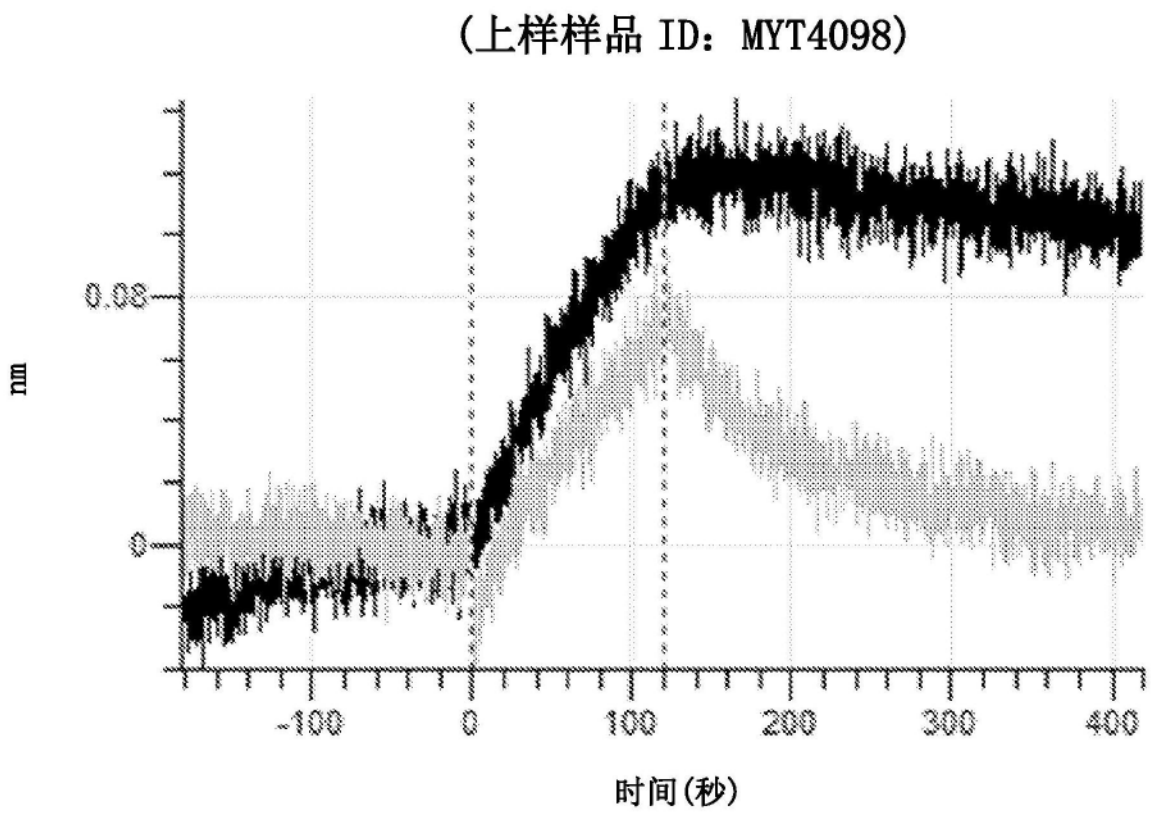


图35J

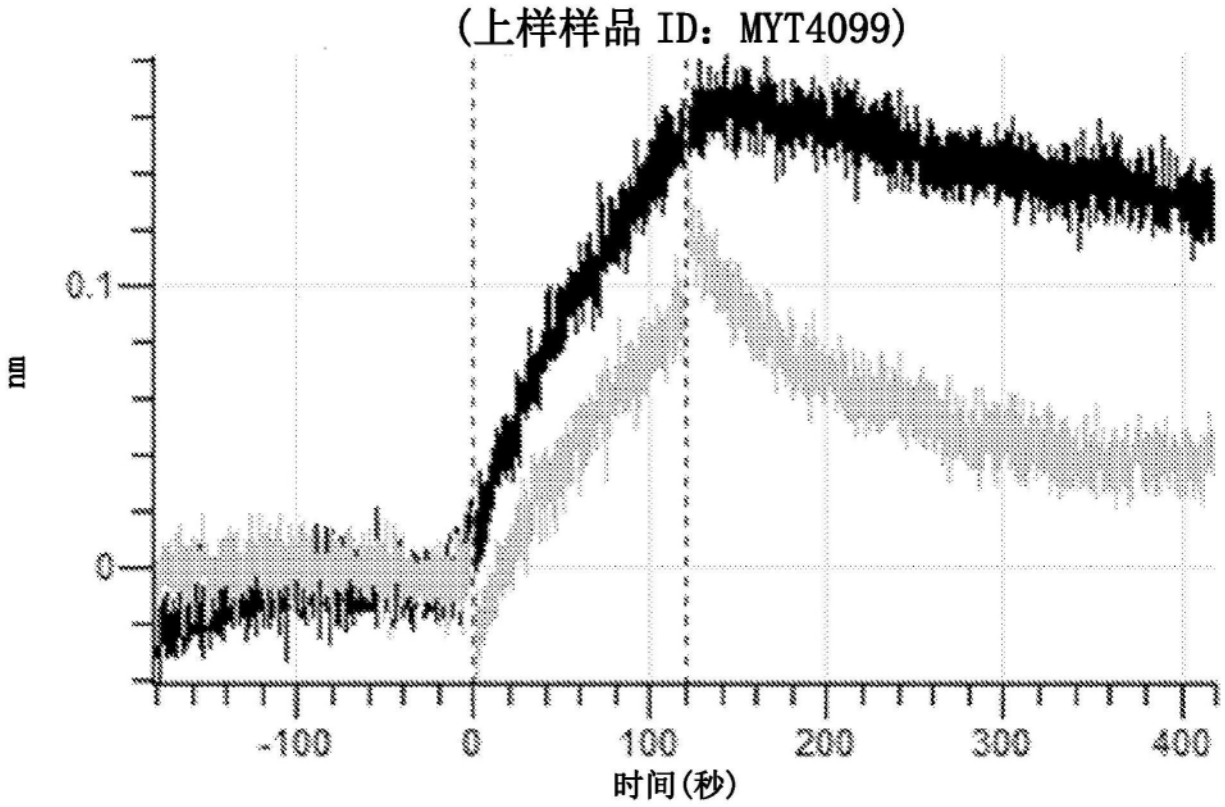


图35K

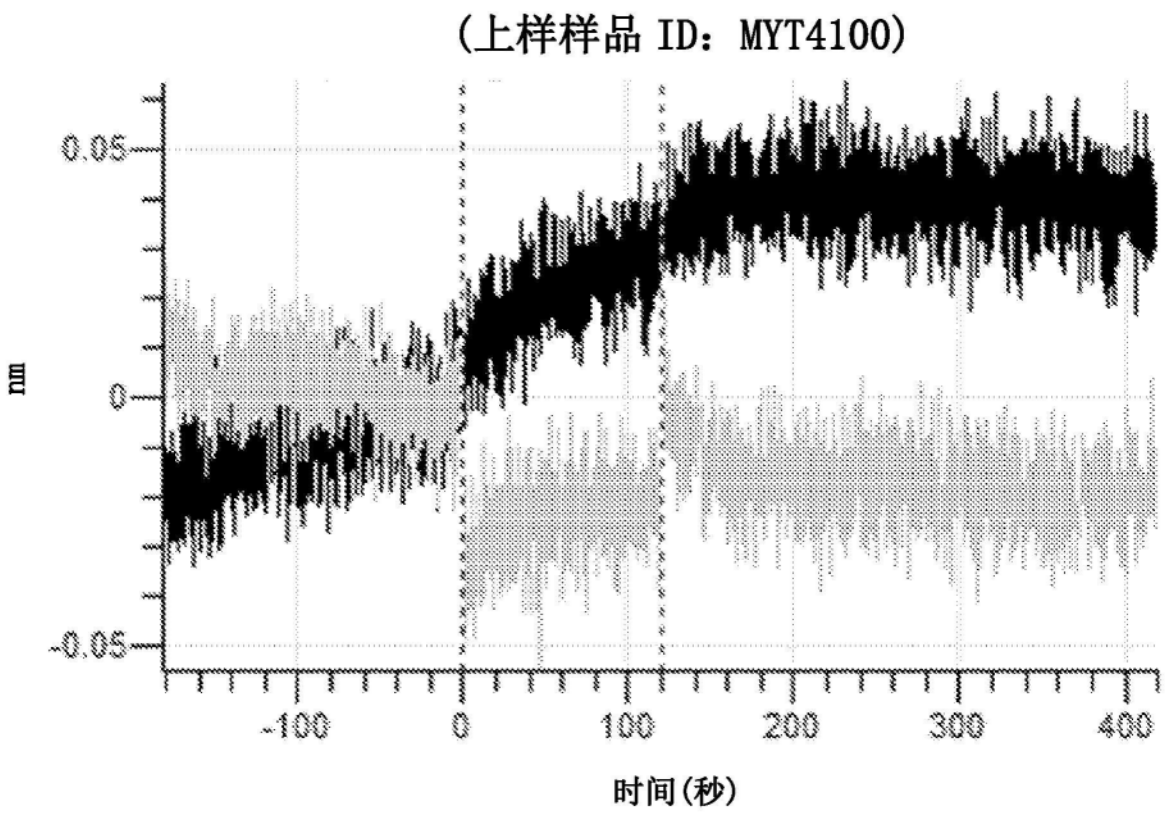


图35L

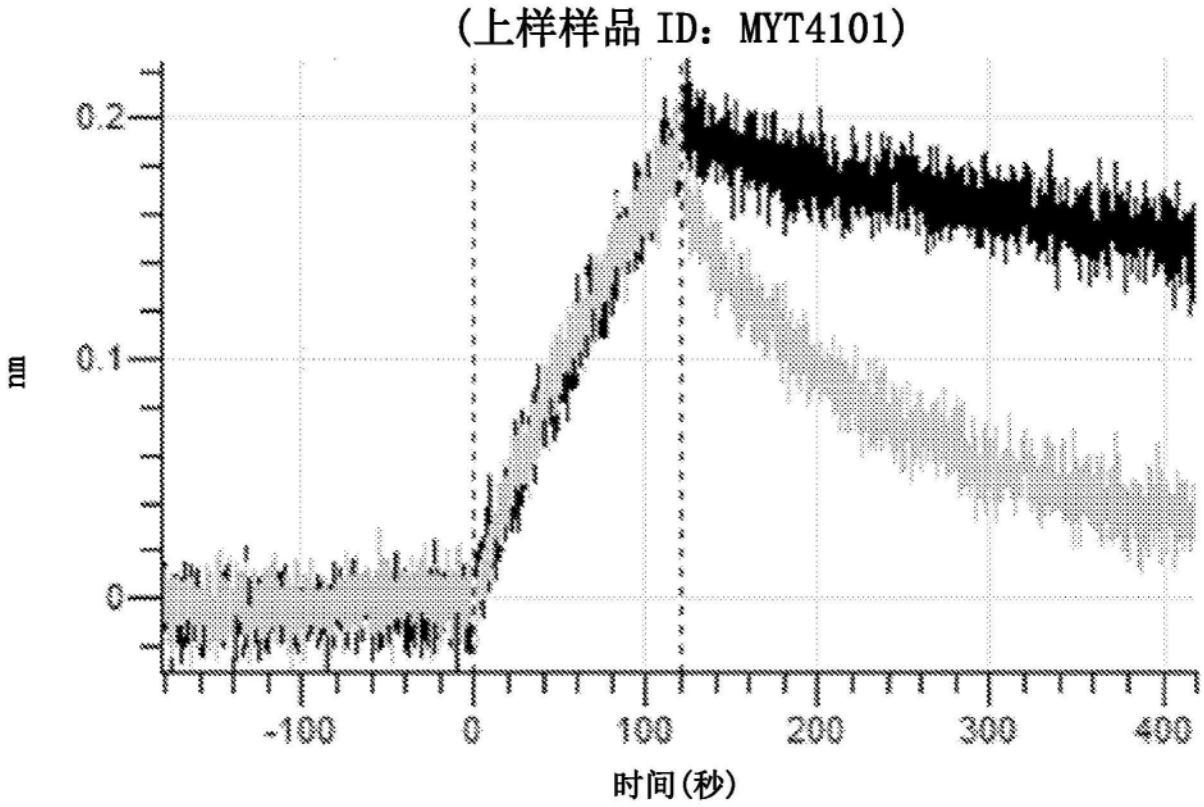


图35M

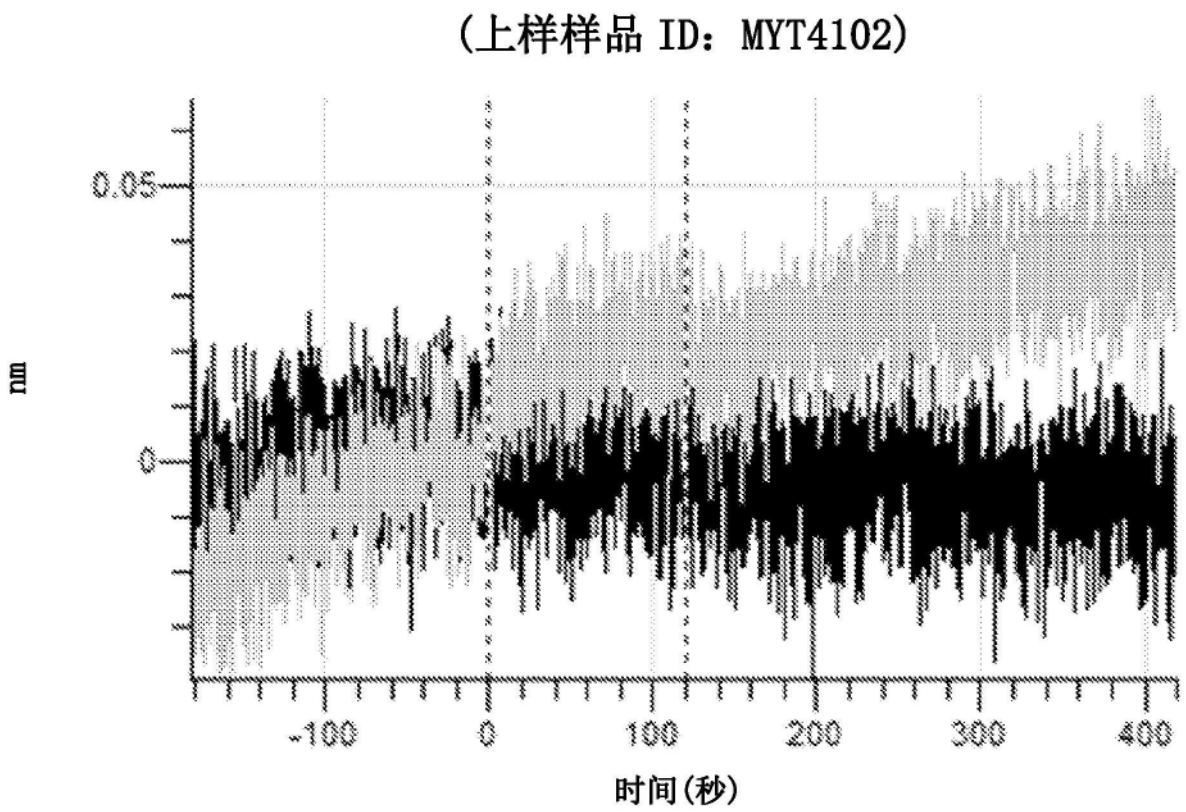


图35N

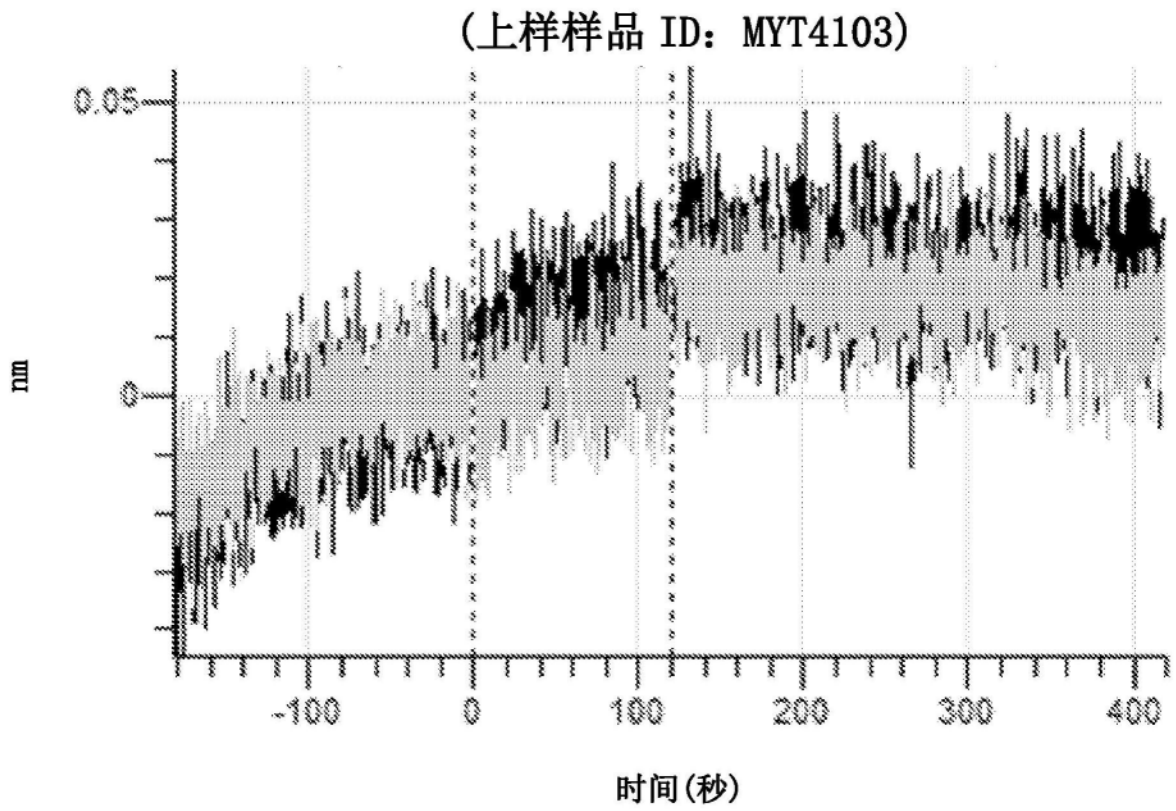


图350

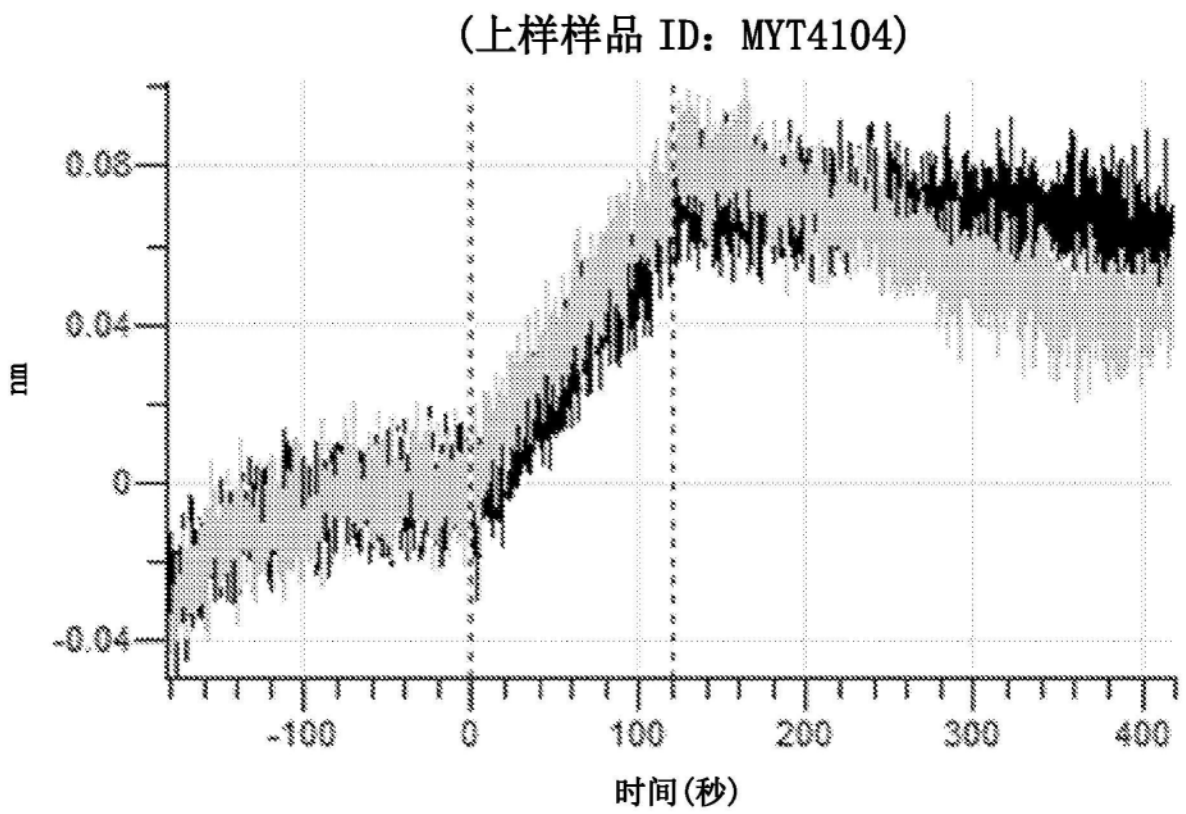


图35P

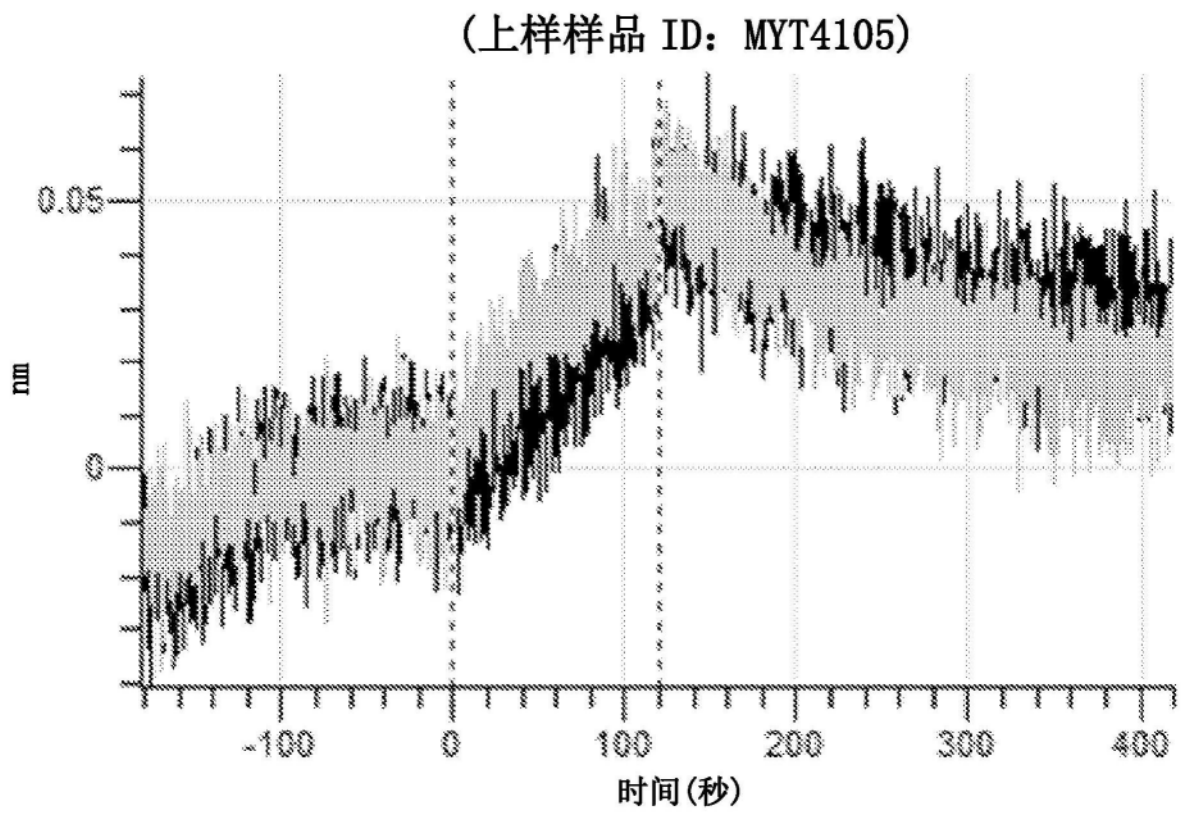


图35Q

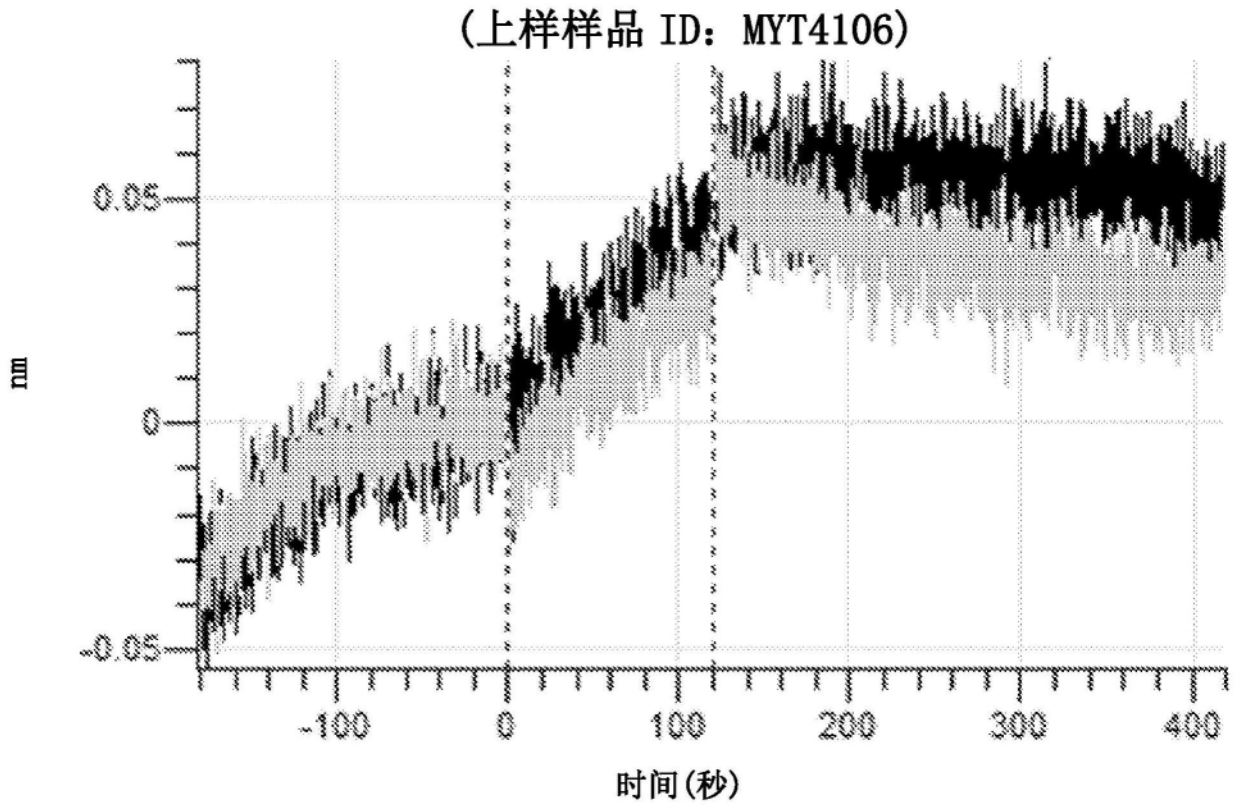


图35R

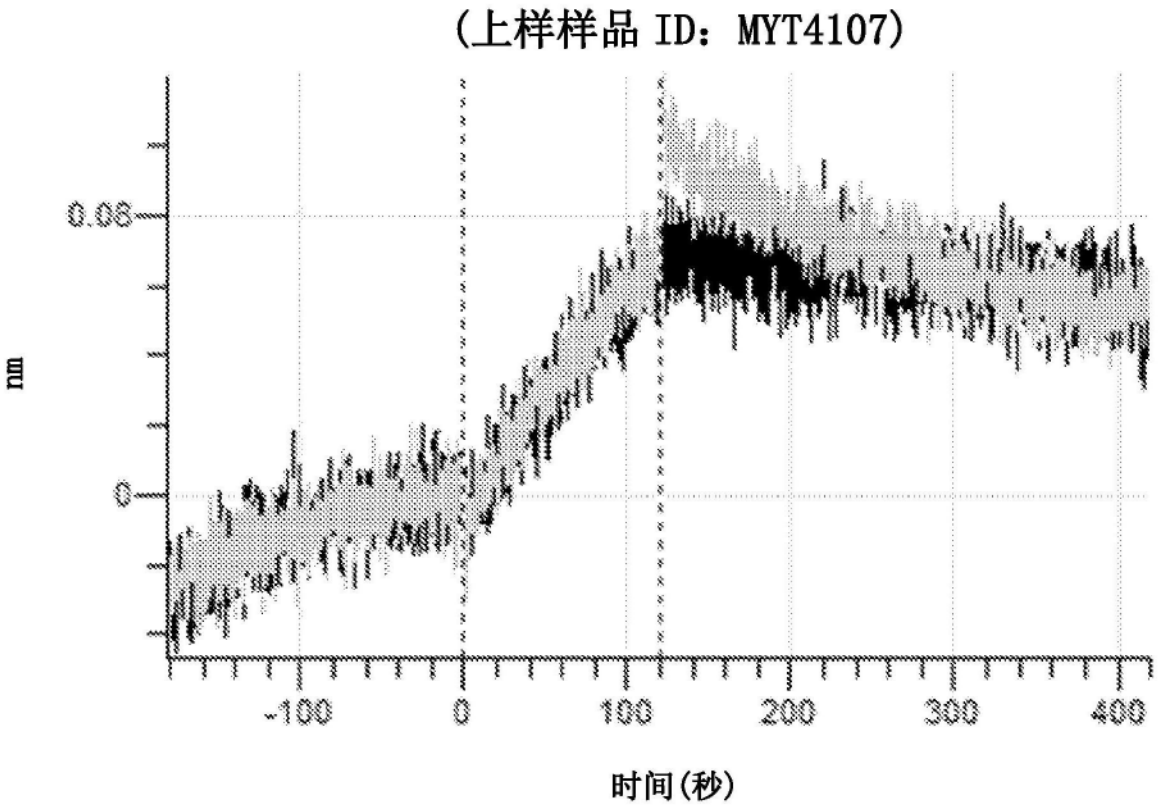


图35S

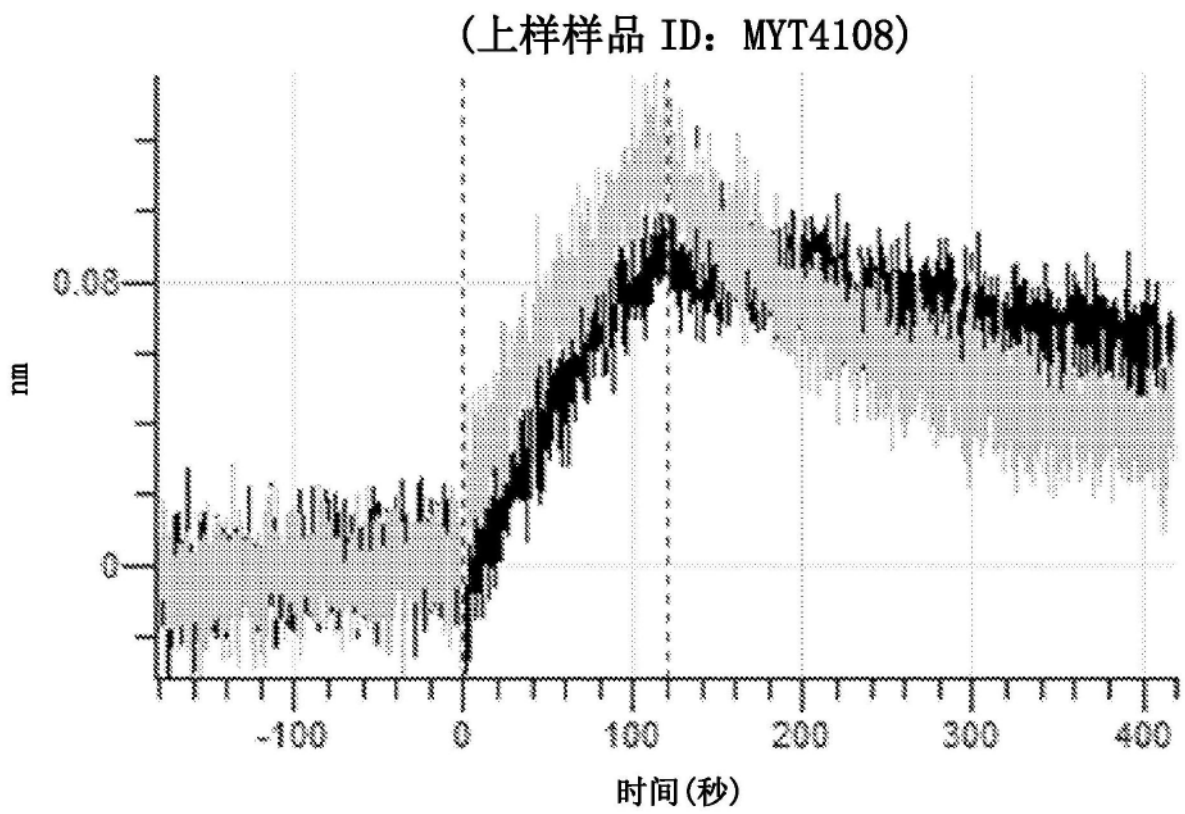


图35T

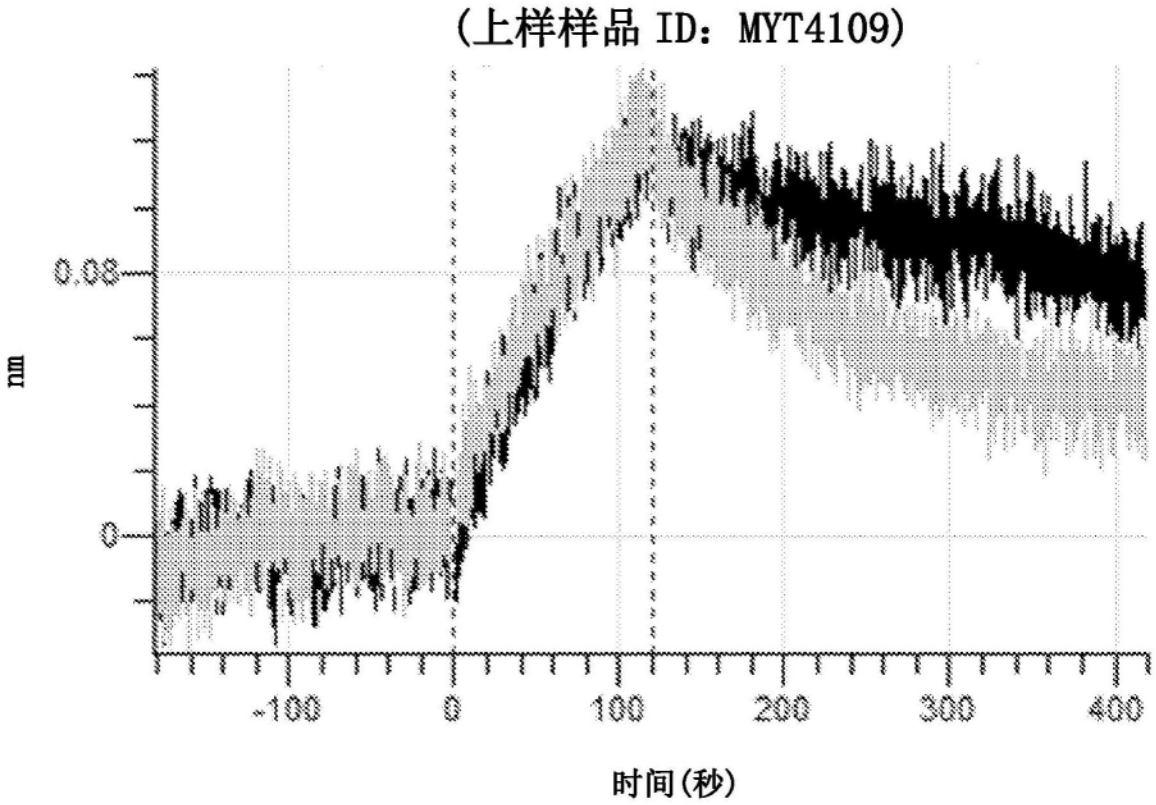

(上样样品 ID：MYT4109)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35U

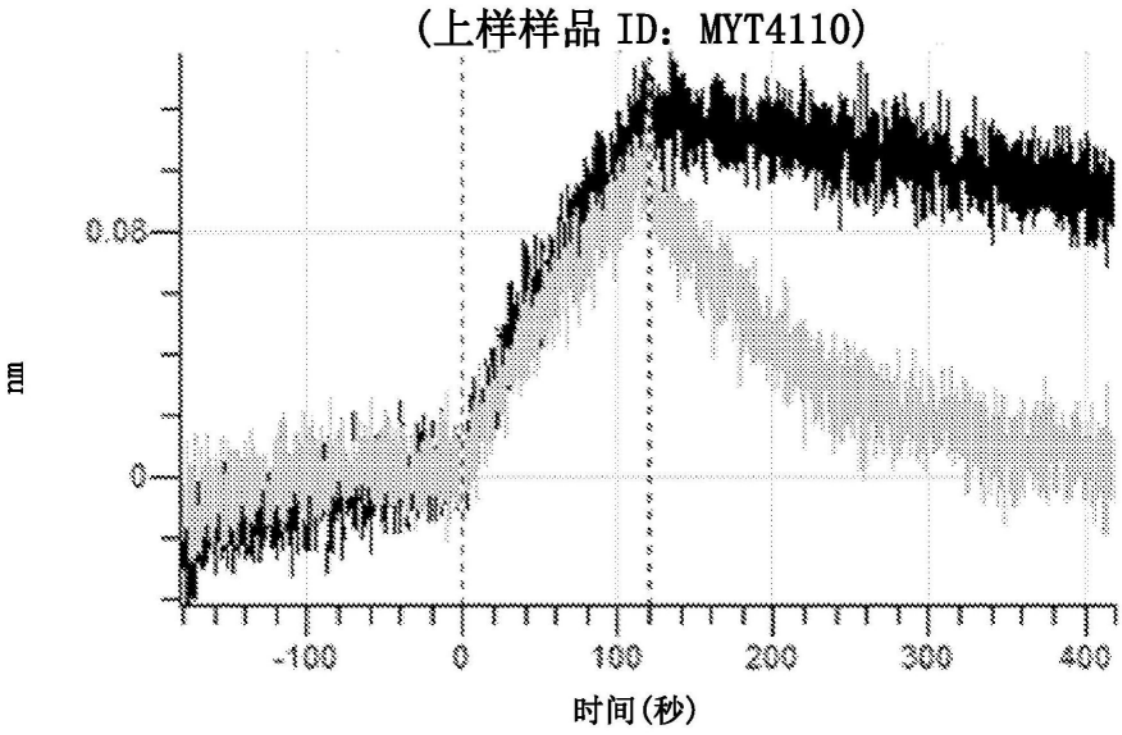

(上样样品 ID：MYT4110)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35V

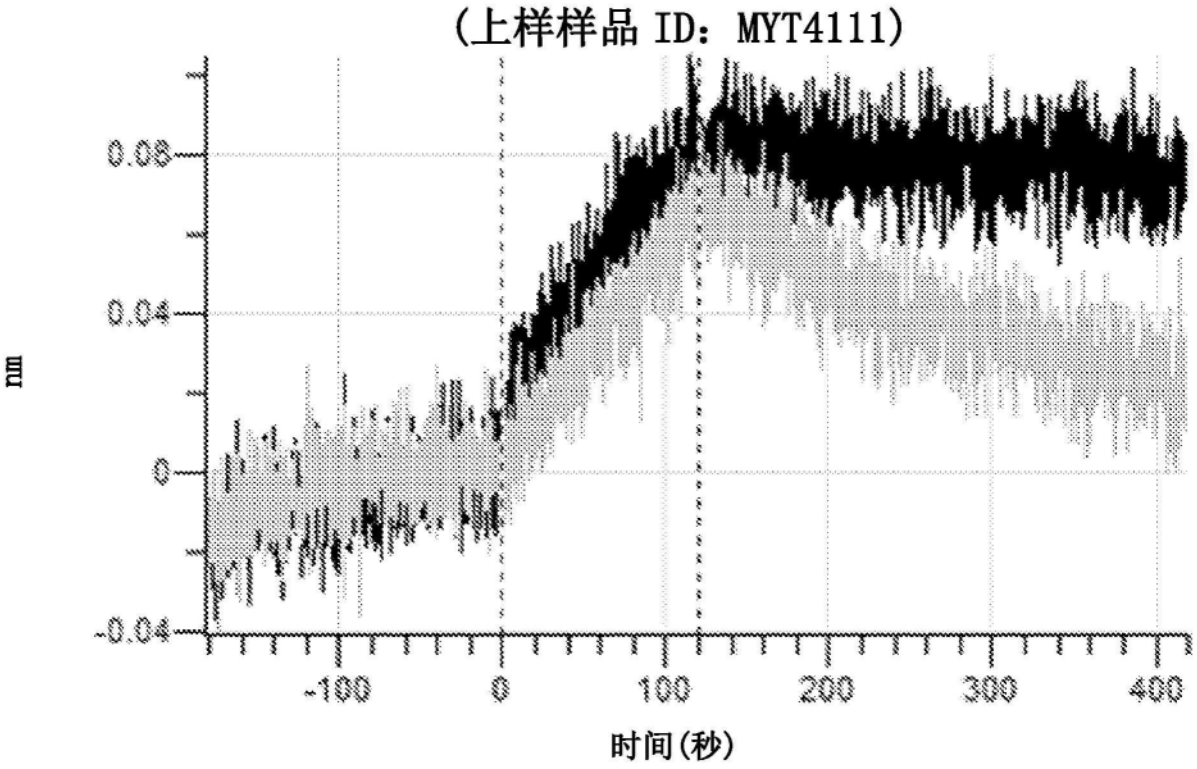

(上样样品 ID：MYT4111)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35W

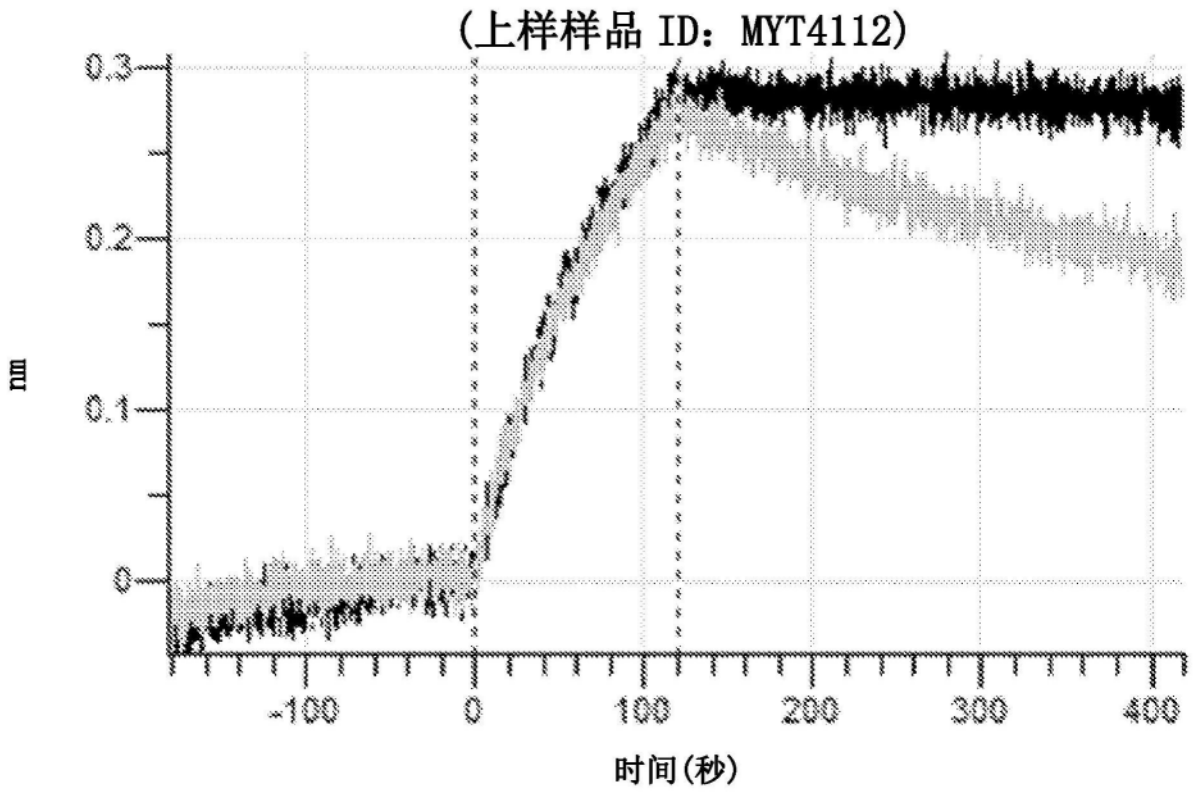

(上样样品 ID：MYT4112)
0.3
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35X

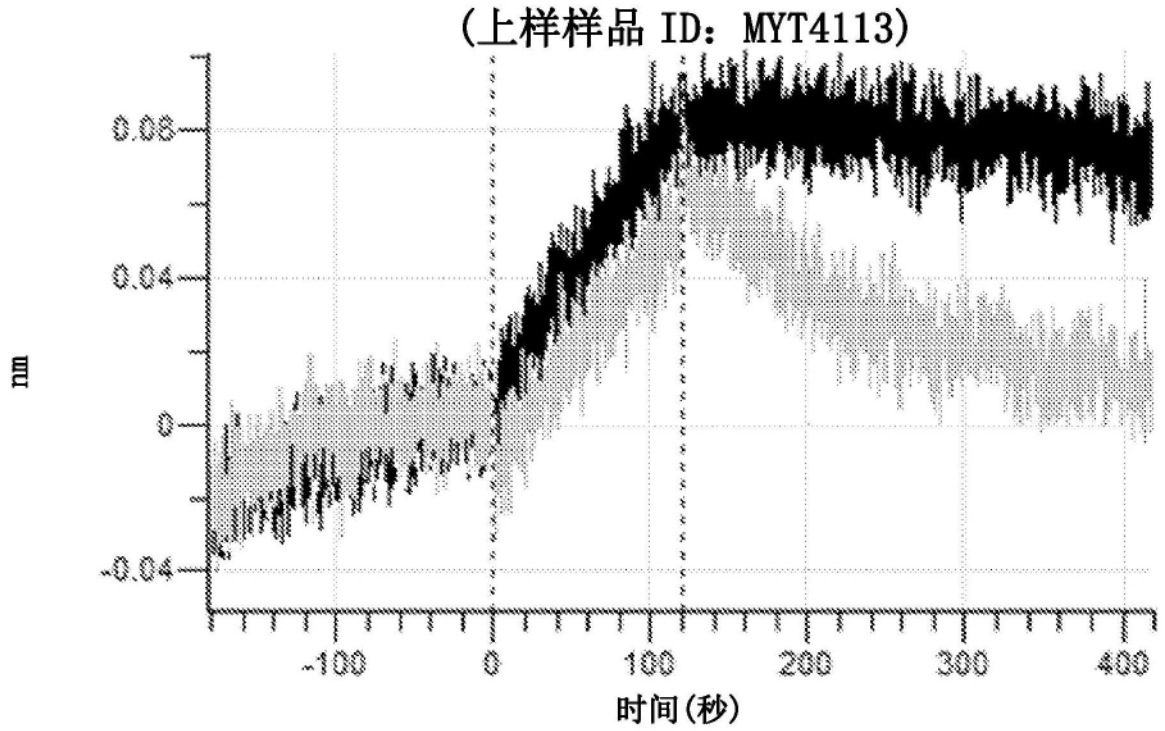

(上样样品 ID：MYT4113)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35Y

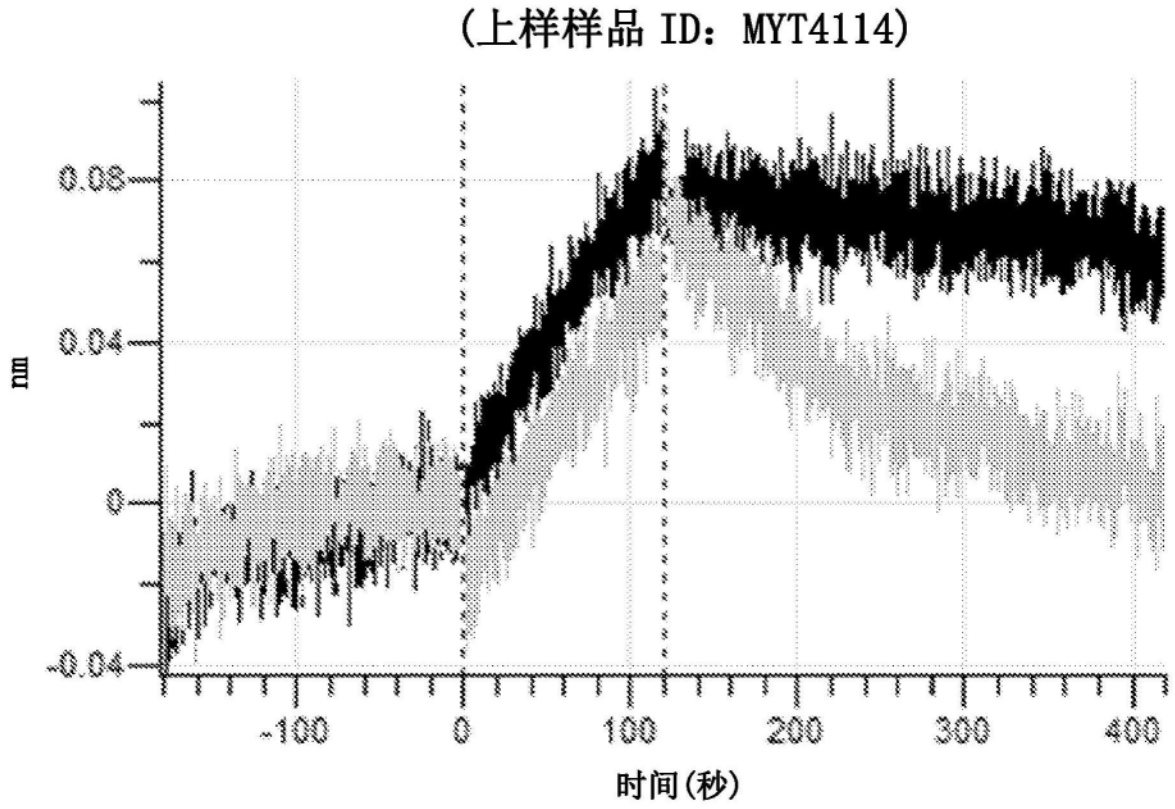

(上样样品 ID：MYT4114)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35Z

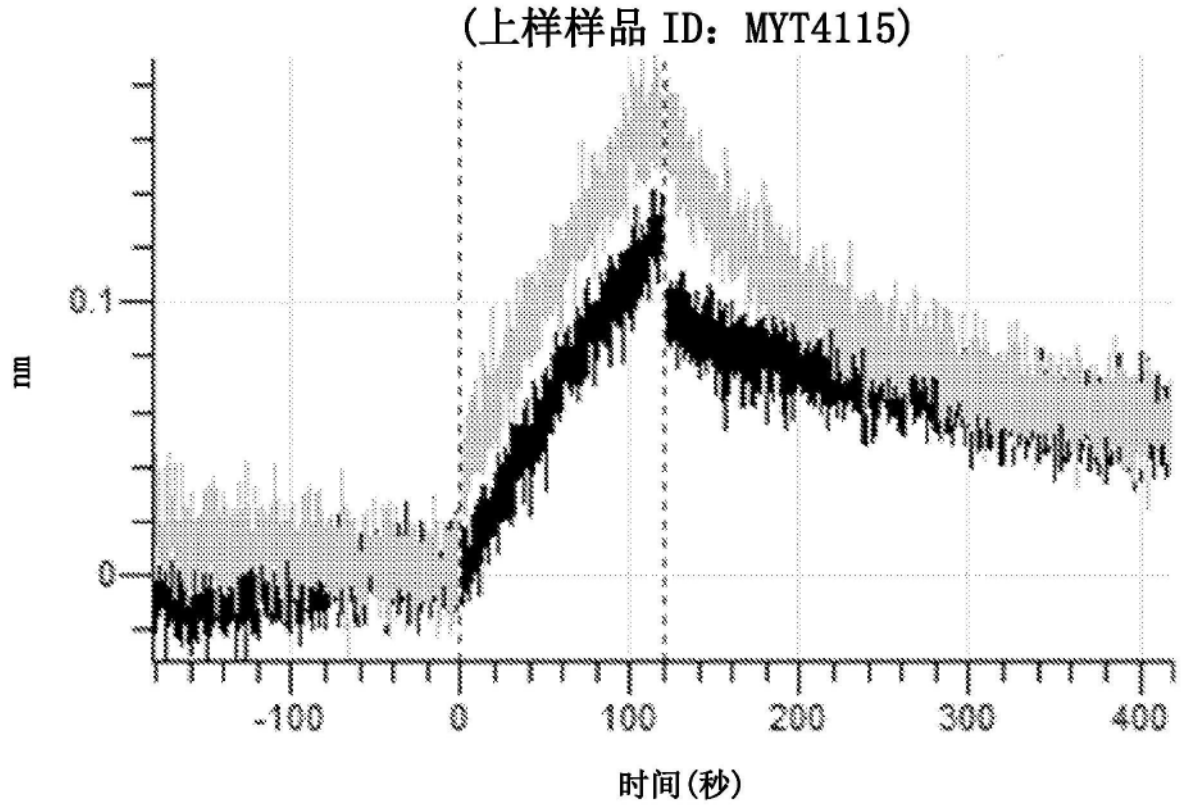


图35AA

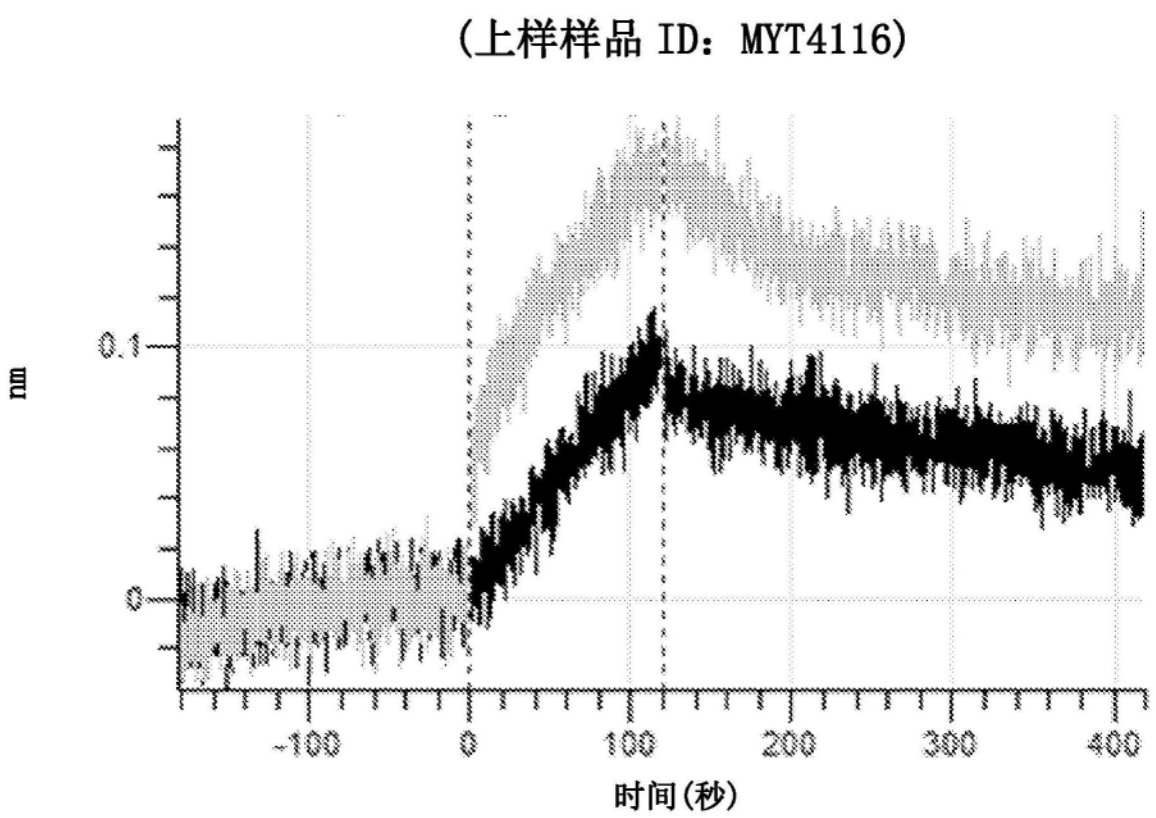


图35AB

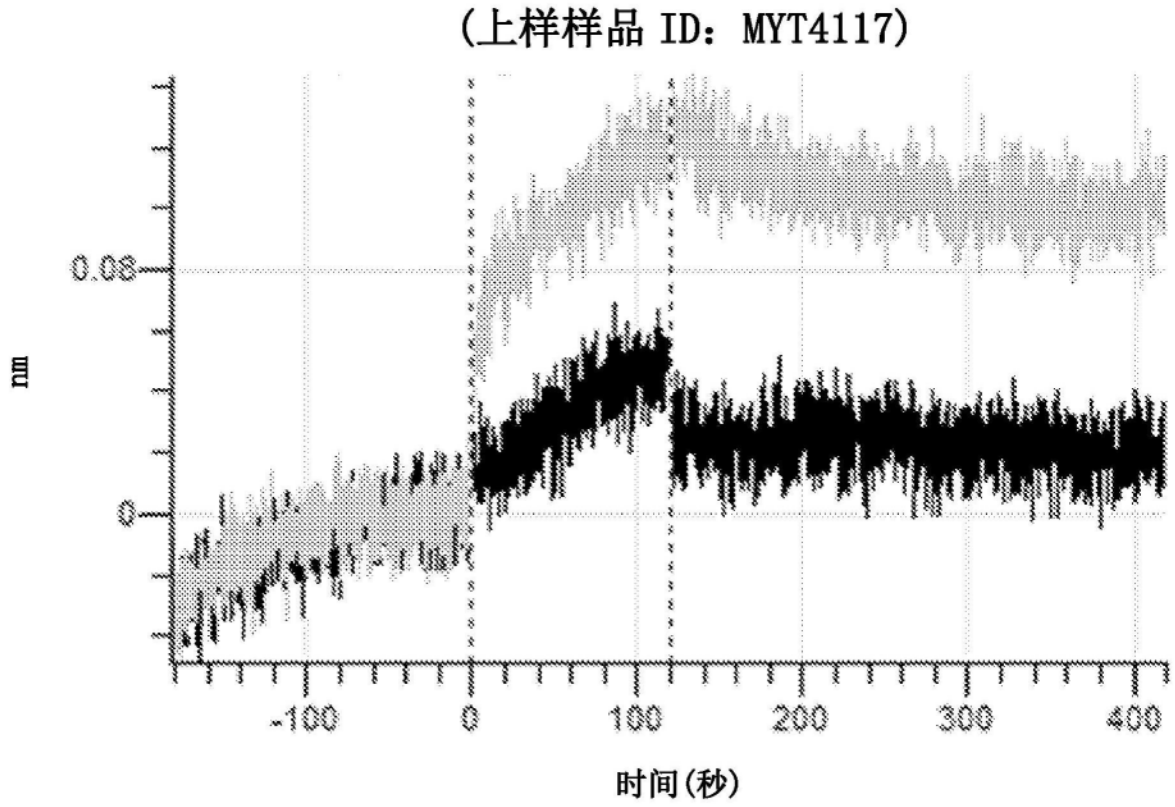


图35AC

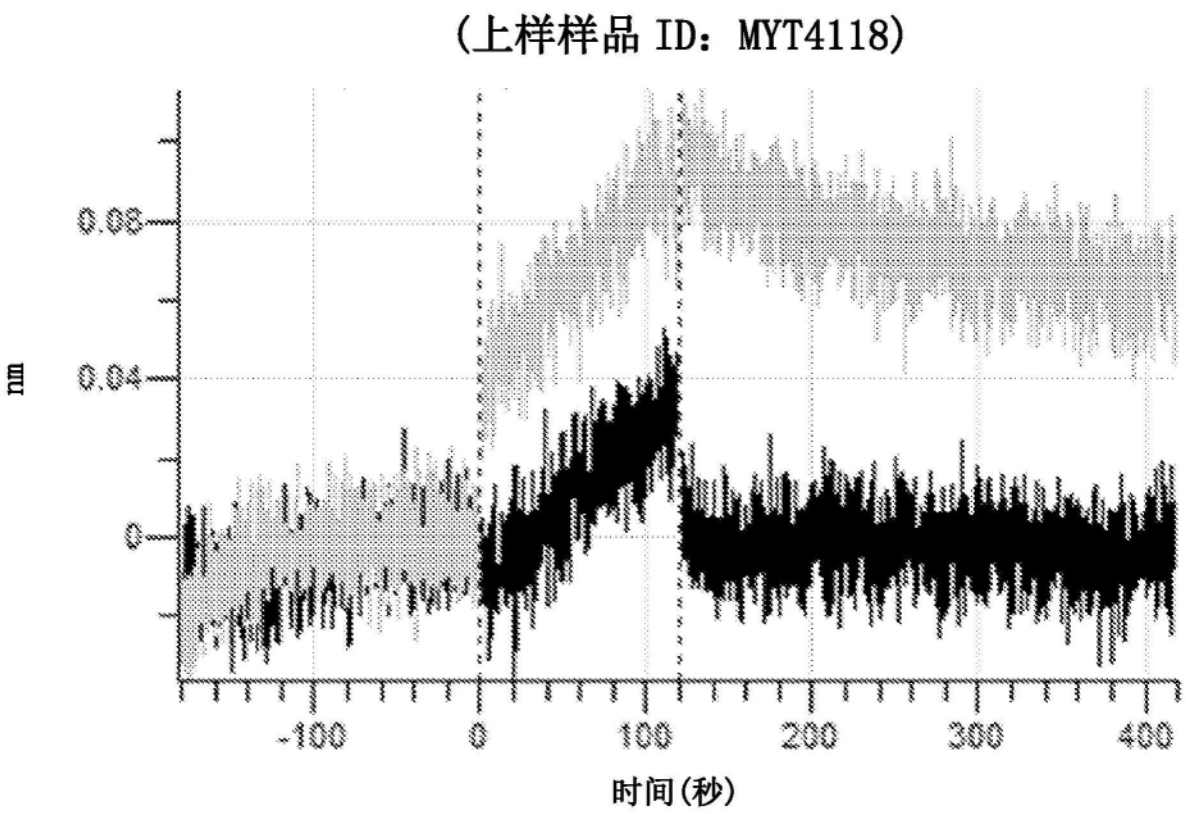


图35AD

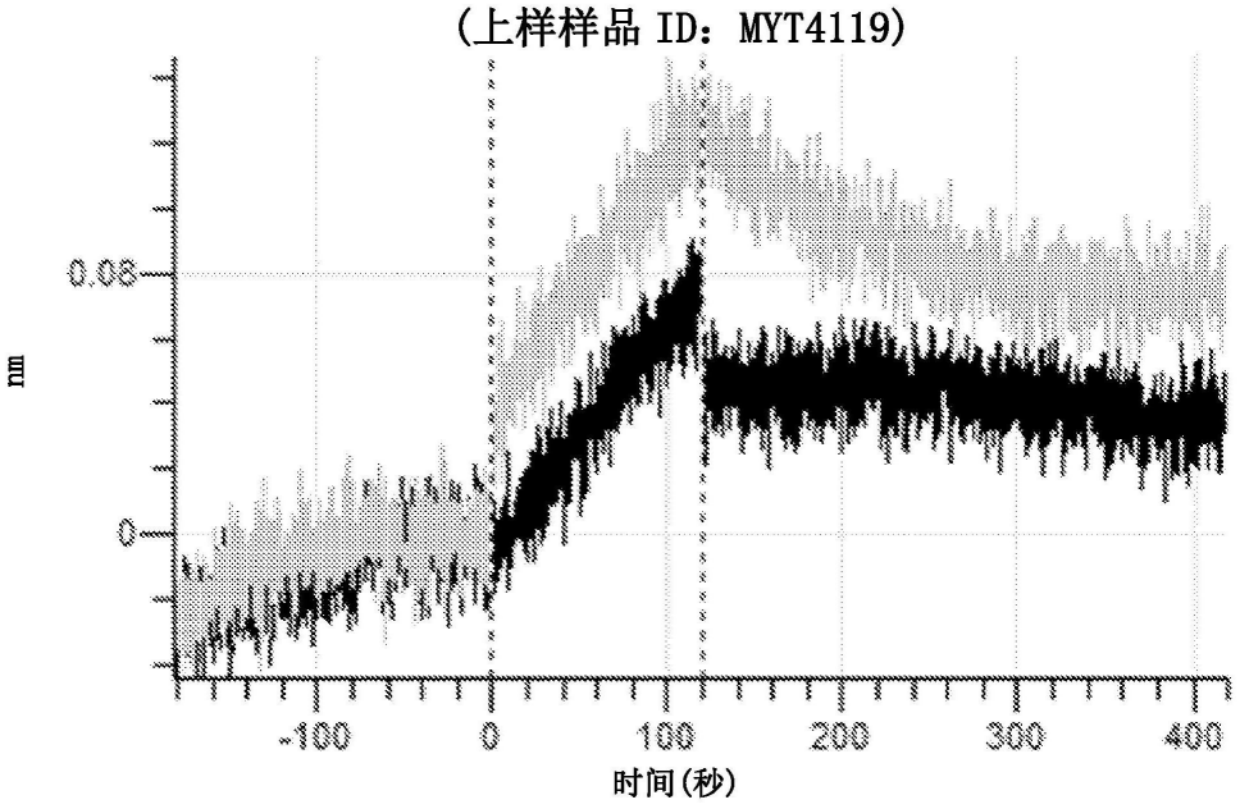


图35AE

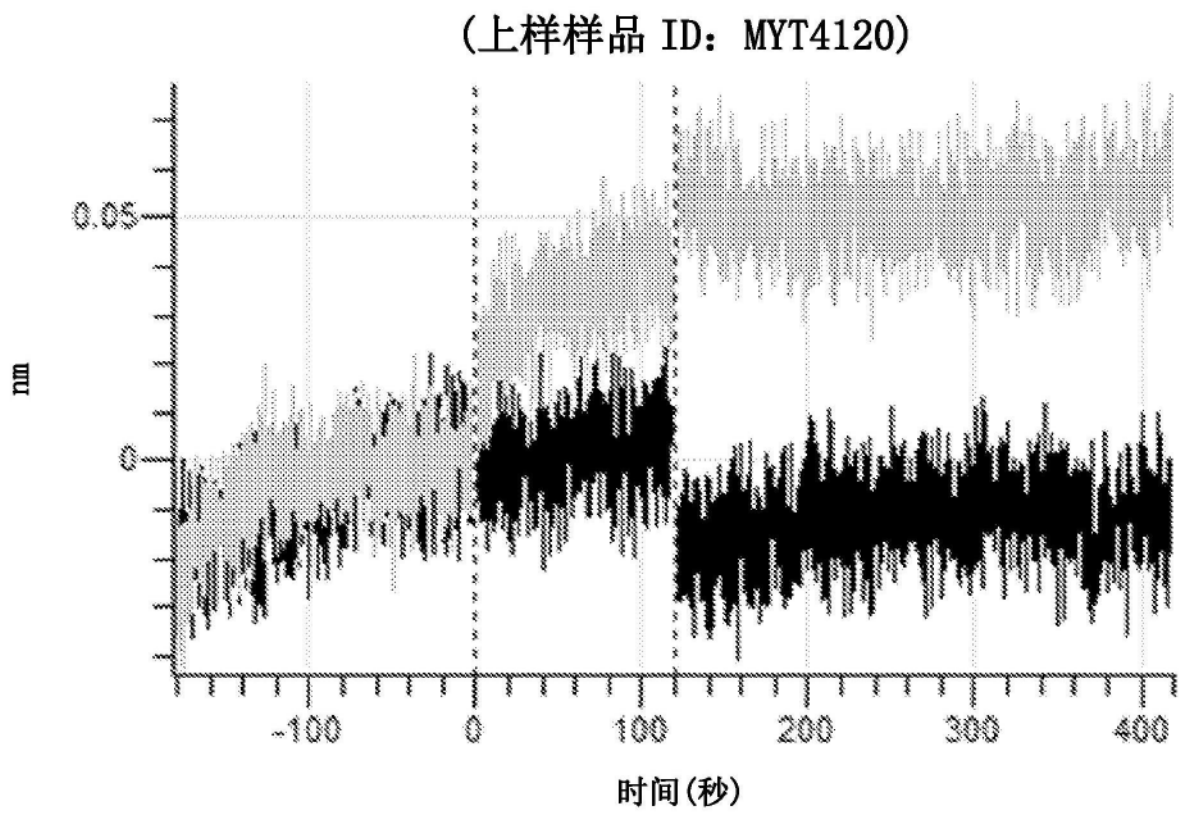


图35AF

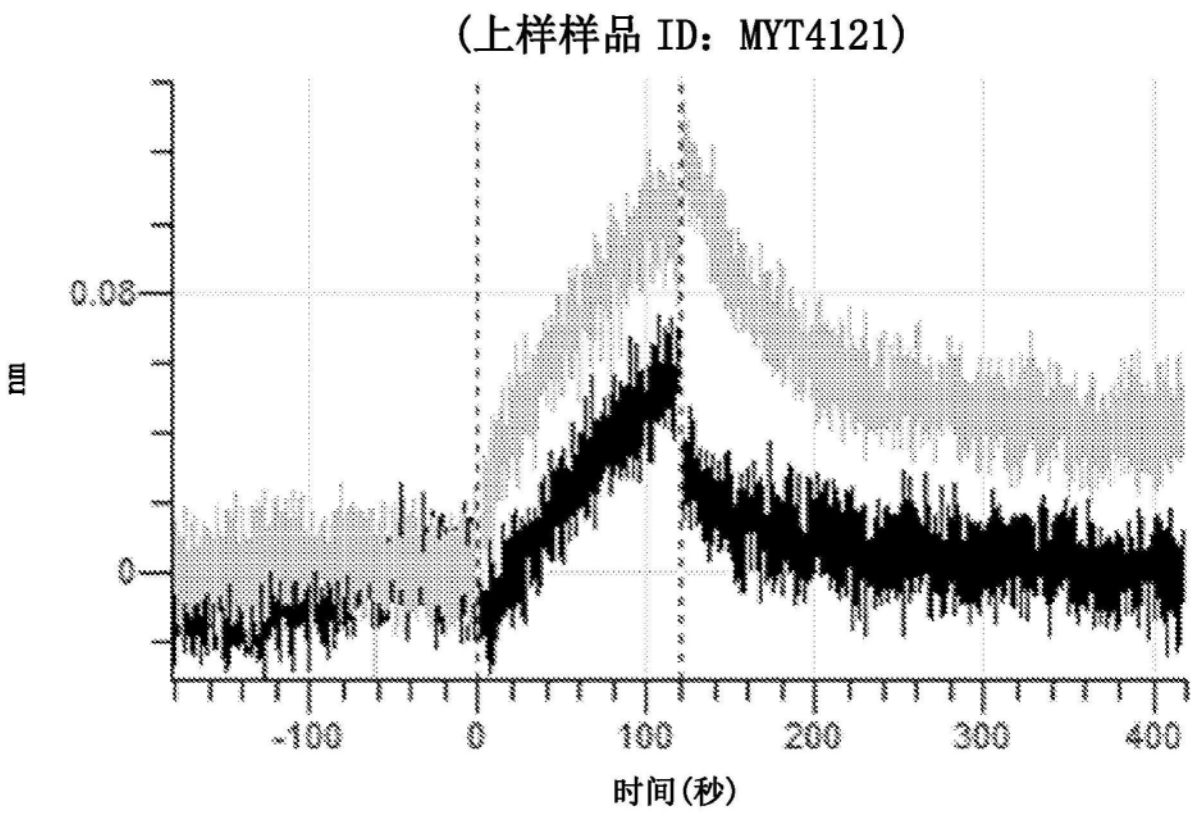

(上样样品 ID：MYT4121)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35AG

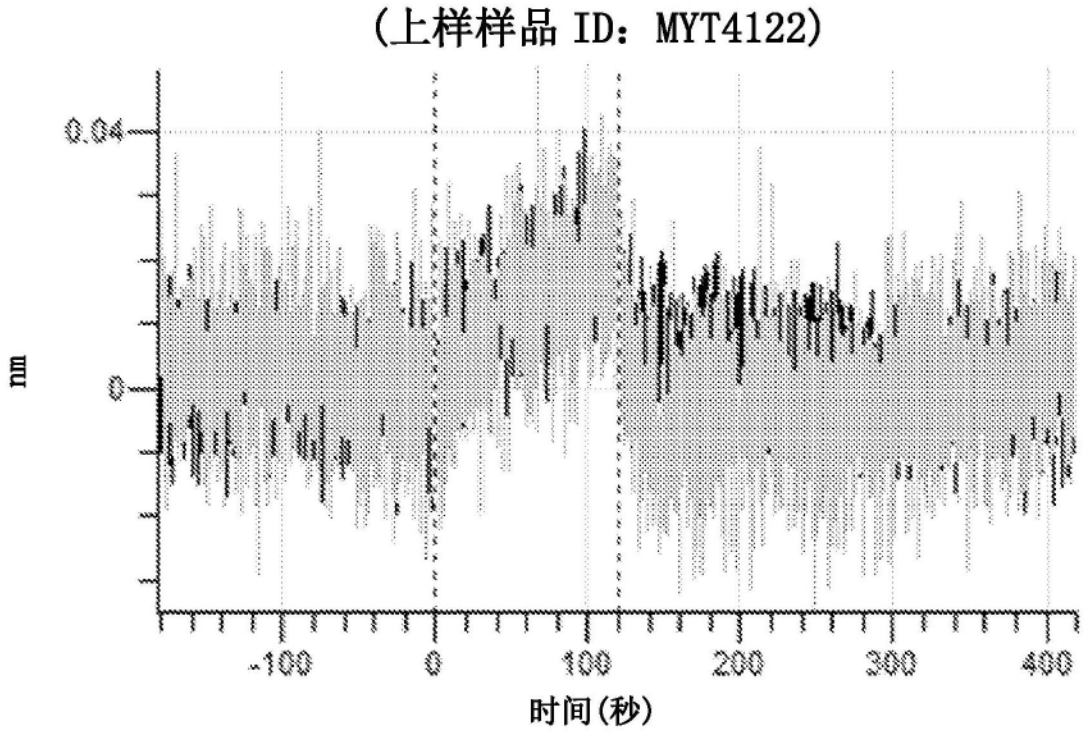

(上样样品 ID：MYT4122)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35AH

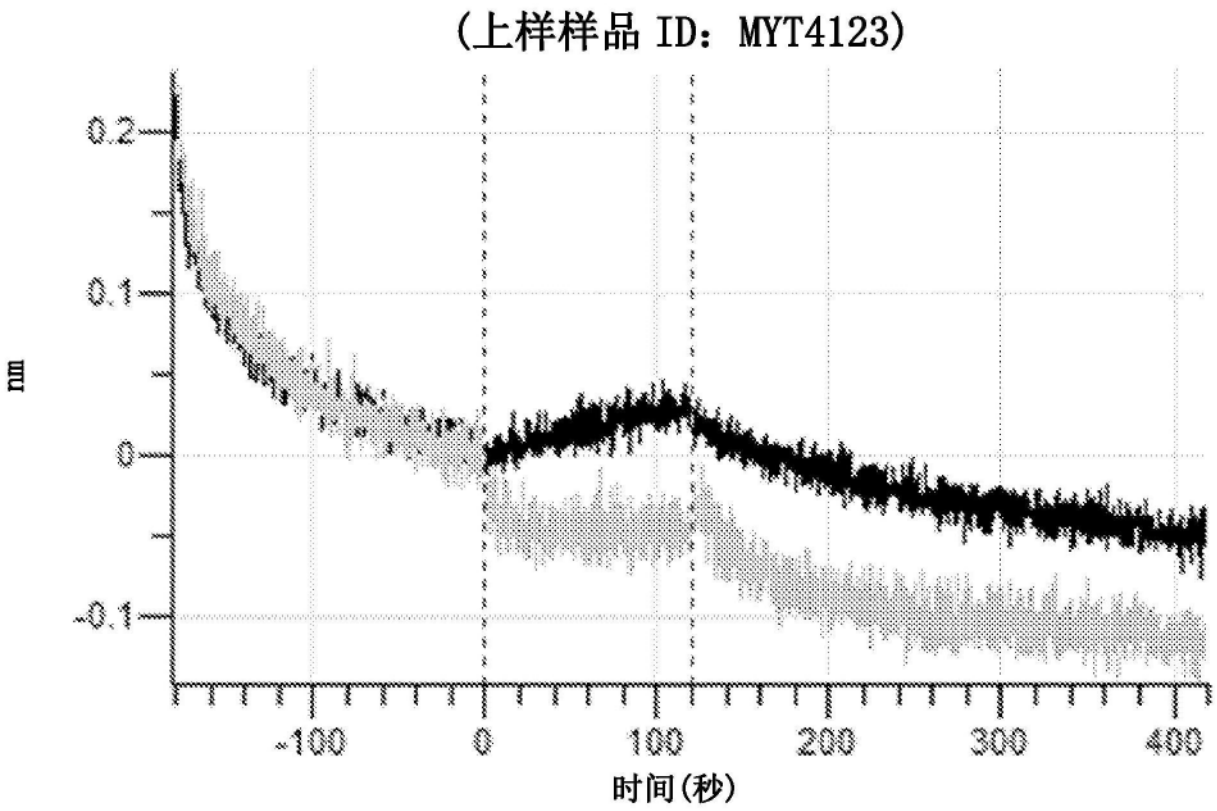


图35AI

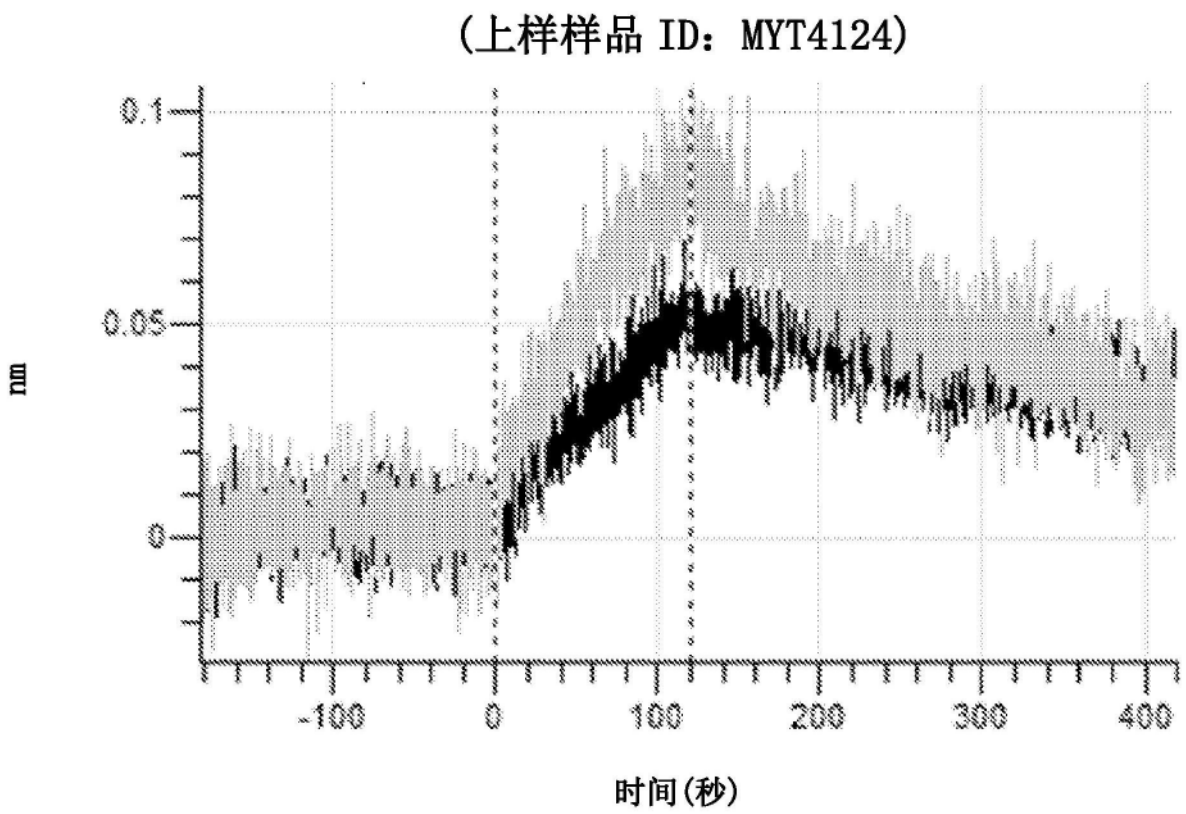


图35AJ

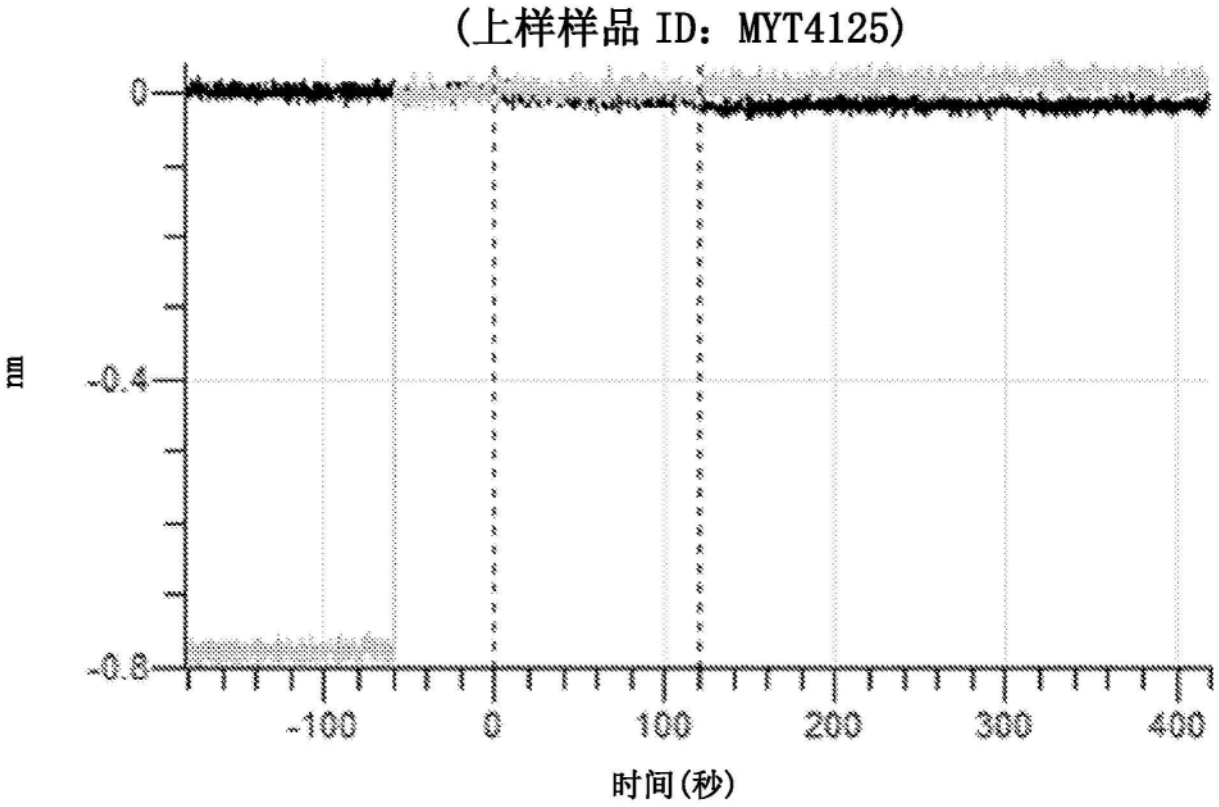

(上样样品 ID：MYT4125)
0
-0.4
-0.8
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35AK

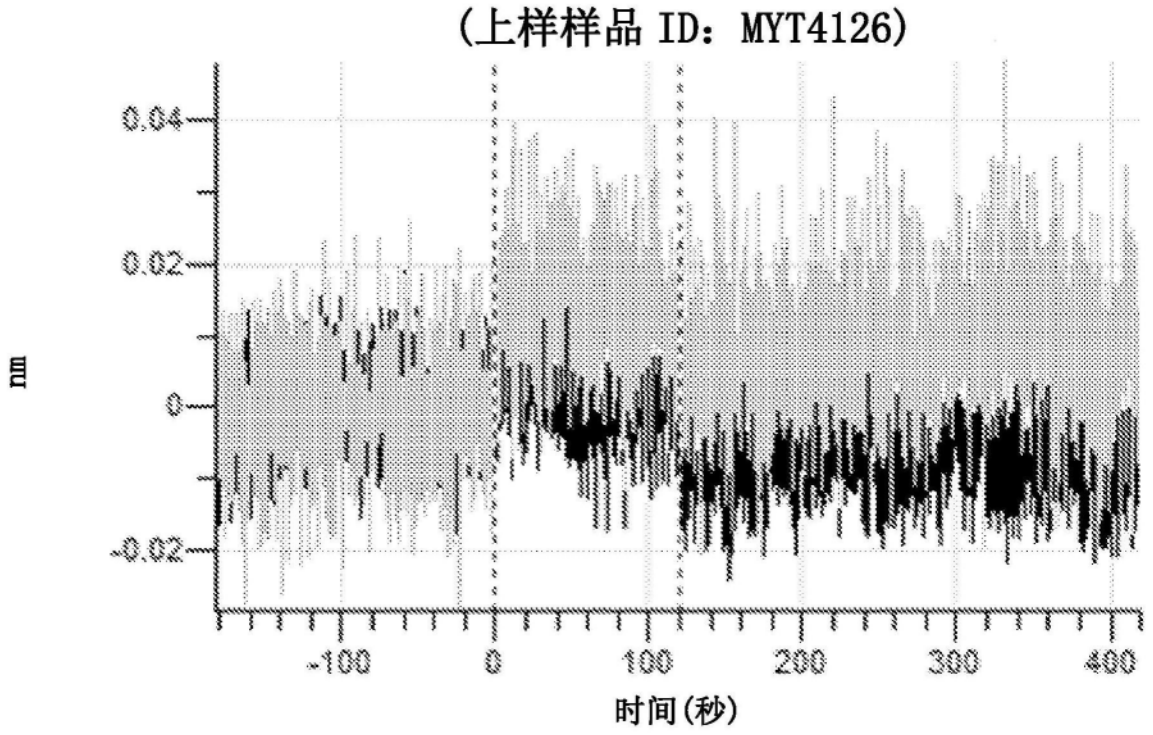

(上样样品 ID：MYT4126)
0.04
0.02
0
-0.02
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图35AL

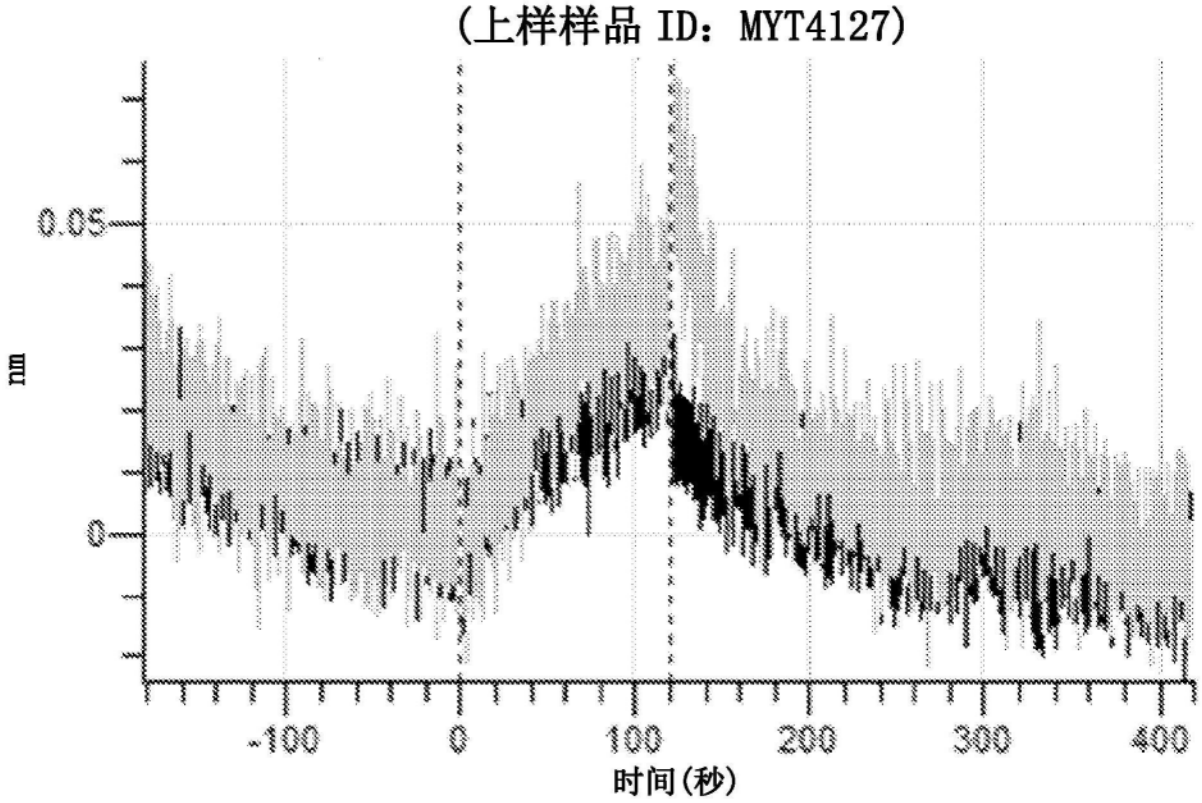


图35AM

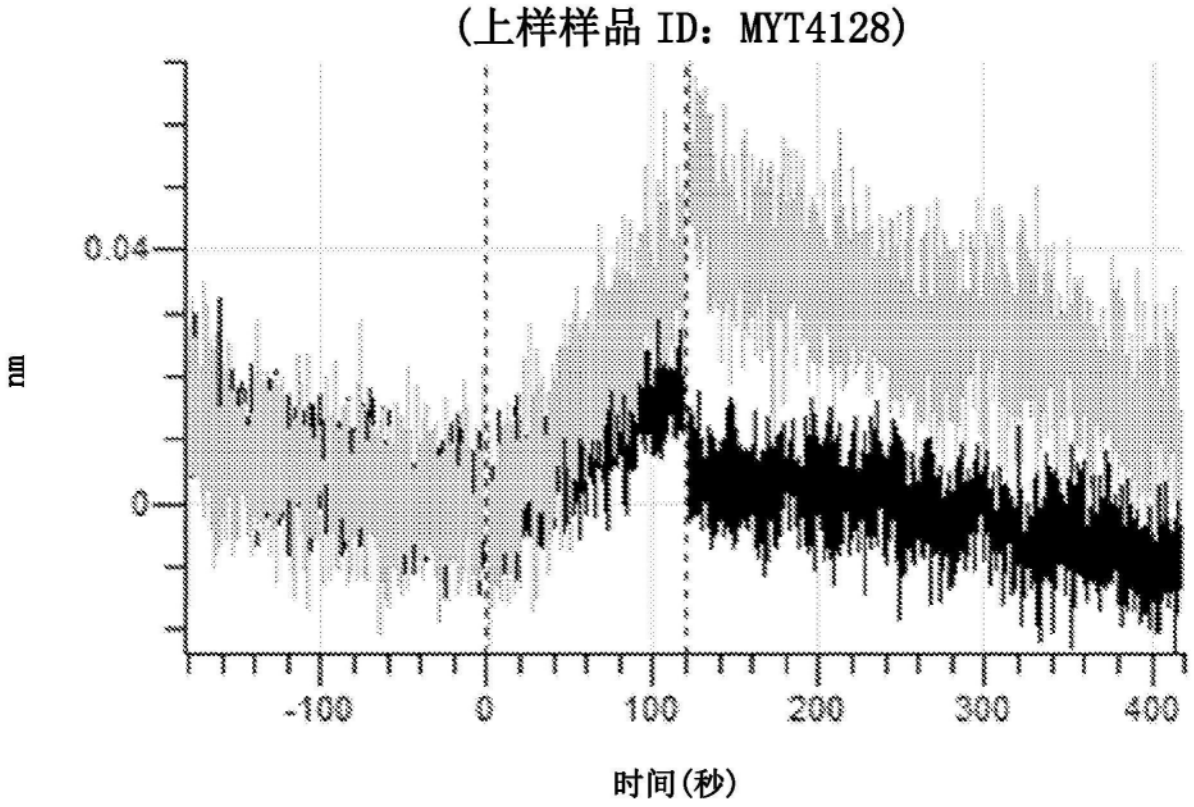


图35AN

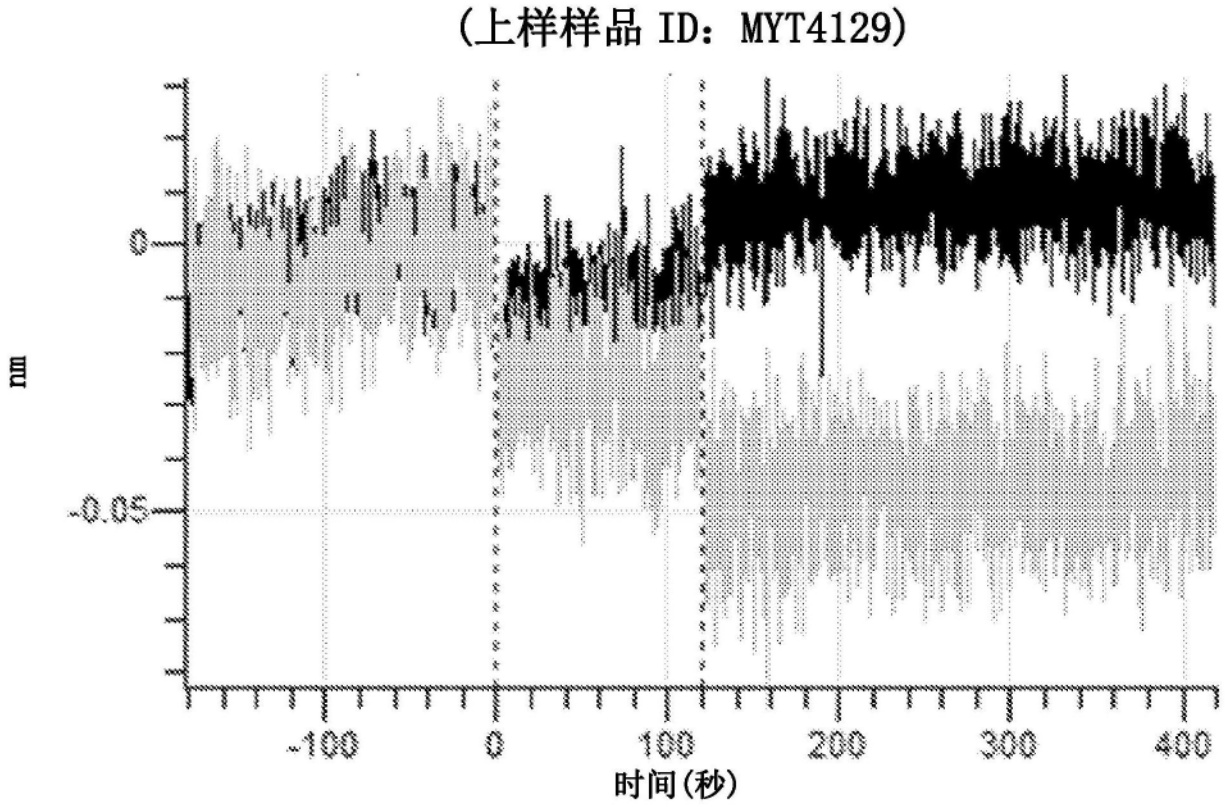


图35A0

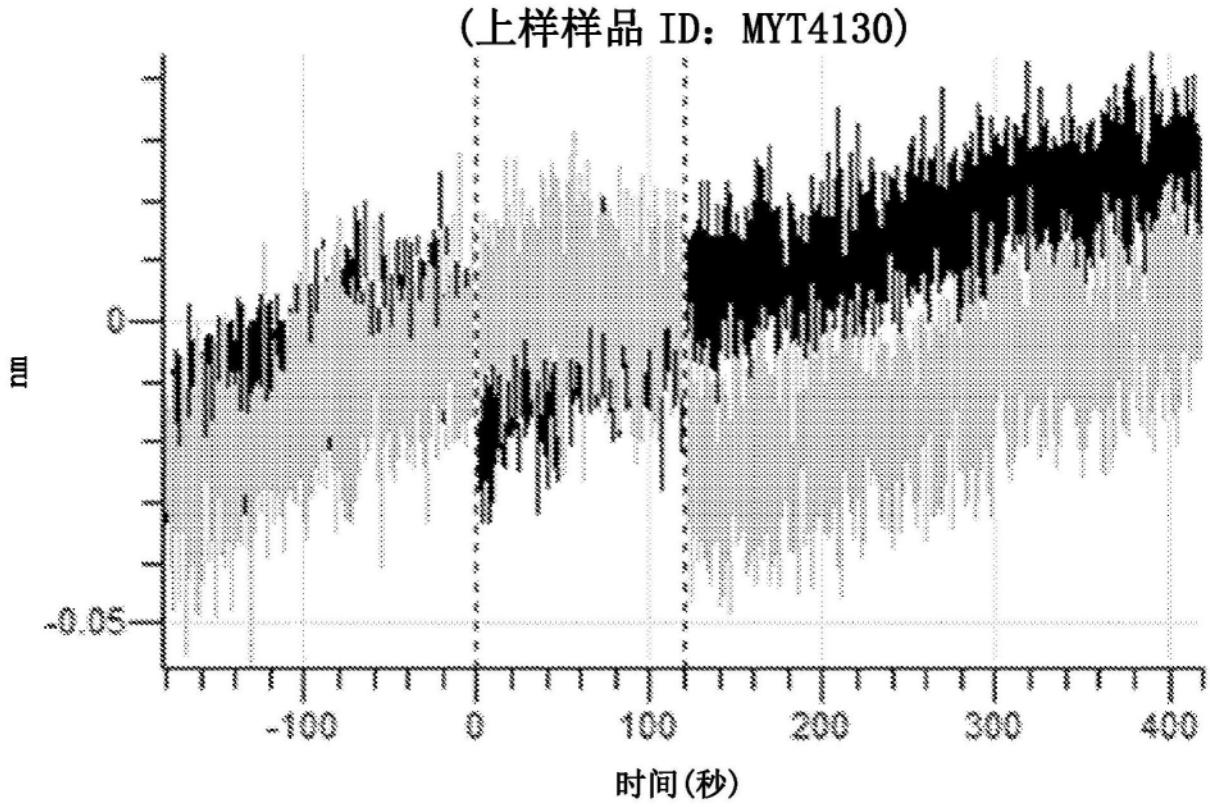


图35AP

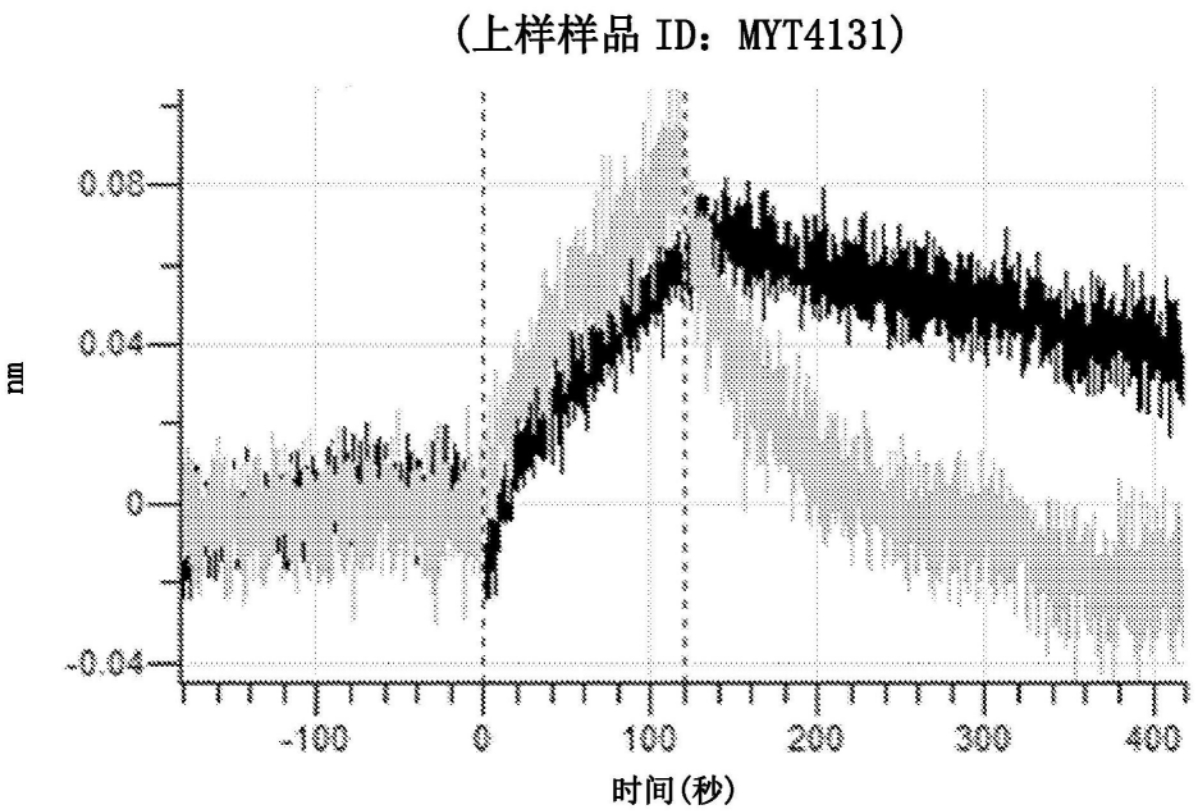


图35AQ

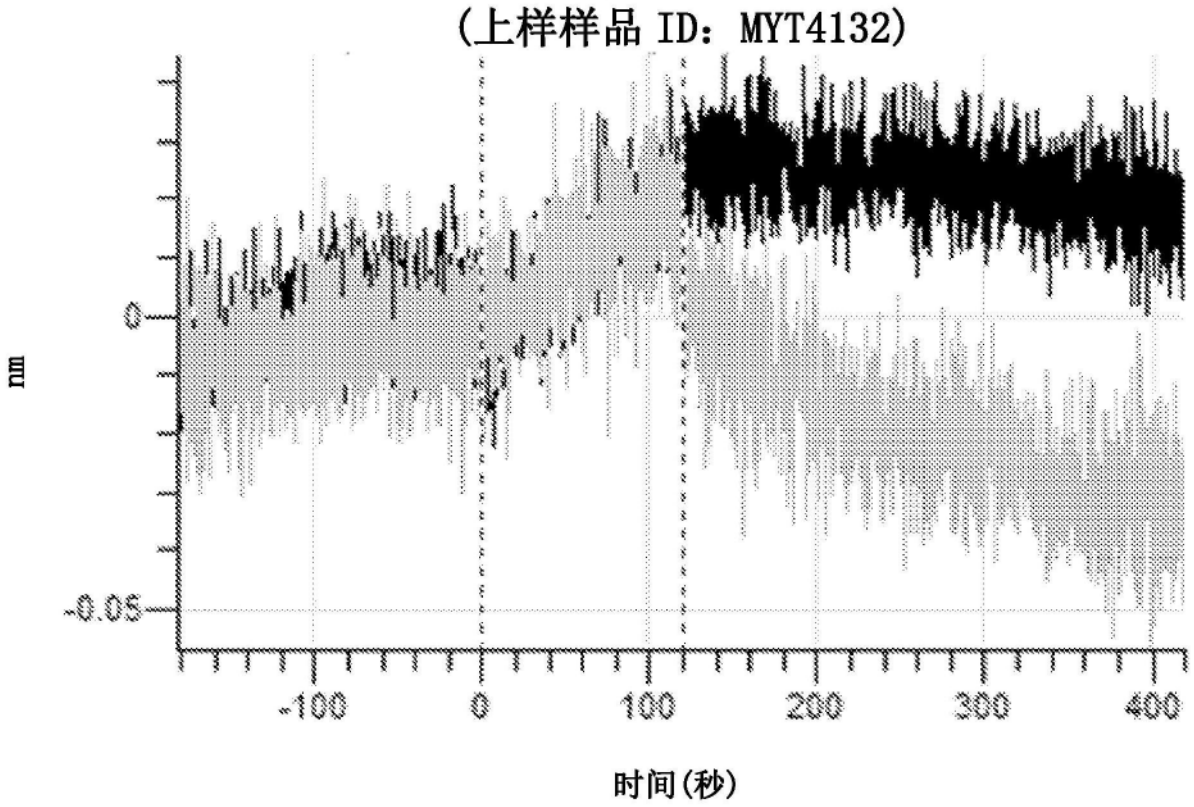


图35AR

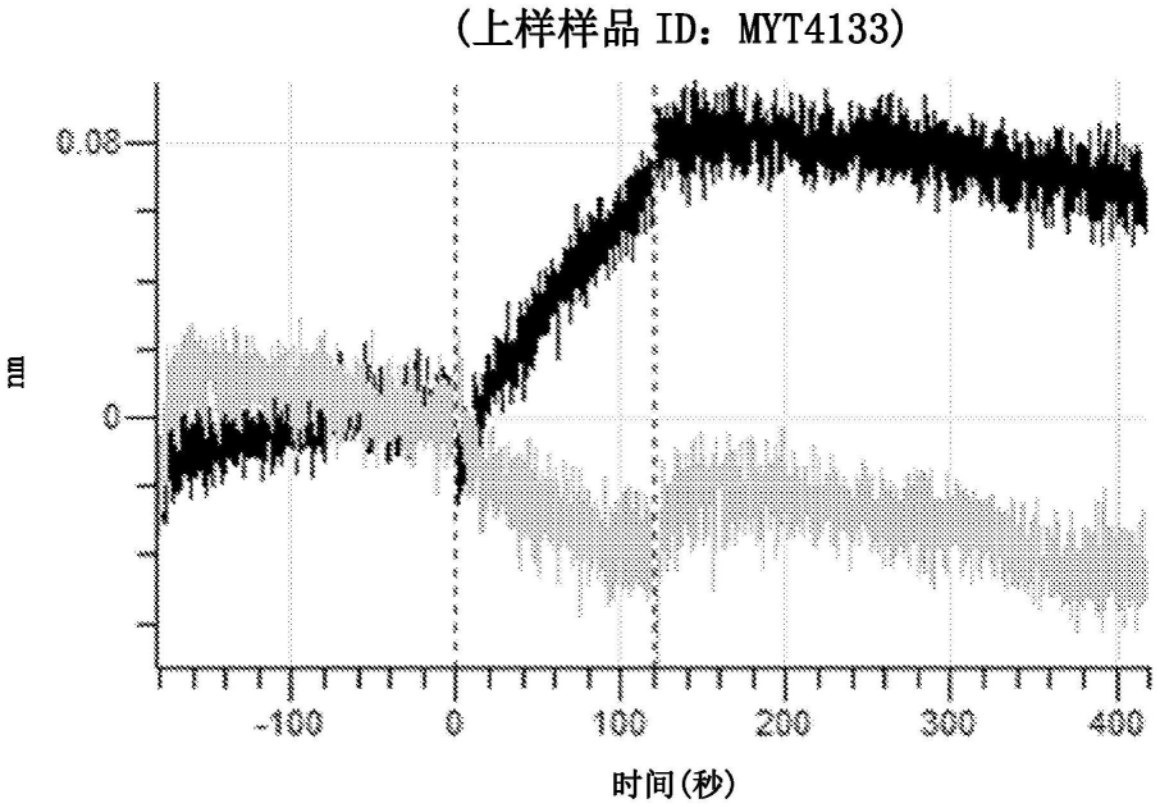


图35AS

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3179 (huAD208.12.1)	272	273	274	275	276	277	278	279
MYT4090	280	273						
MYT4091	281	273						
MYT4092	282	273						
MYT4093	283	273						
MYT4094	284	273						
MYT4095	285	273						
MYT4096	286	273						
MYT4097	287	273						
MYT4098	288	273						
MYT4099	289	273						
MYT4100	290	273						
MYT4101	291	273						
MYT4102	292	273						
MYT4103	293	273						
MYT4104	294	273						
MYT4105	295	273						
MYT4106	296	273						
MYT4107	297	273						
MYT4108	298	273						
MYT4109	299	273						
MYT4110	300	273						
MYT4111	301	273						
MYT4112	302	273						
MYT4113	303	273						
MYT4114	304	273						
MYT4115	305	273						
MYT4116	306	273						
MYT4117	307	273						
MYT4118	308	273						
MYT4119	309	273						
MYT4120	310	273						
MYT4121	311	273						
MYT4122	312	273						
MYT4123	313	273						
MYT4124	314	273						
MYT4125	315	273						
MYT4126	316	273						
MYT4127	317	273						
MYT4128	318	273						
MYT4129	319	273						
MYT4130	320	273						
MYT4131	321	273						
MYT4132	322	273						
MYT4133	323	273						

图36

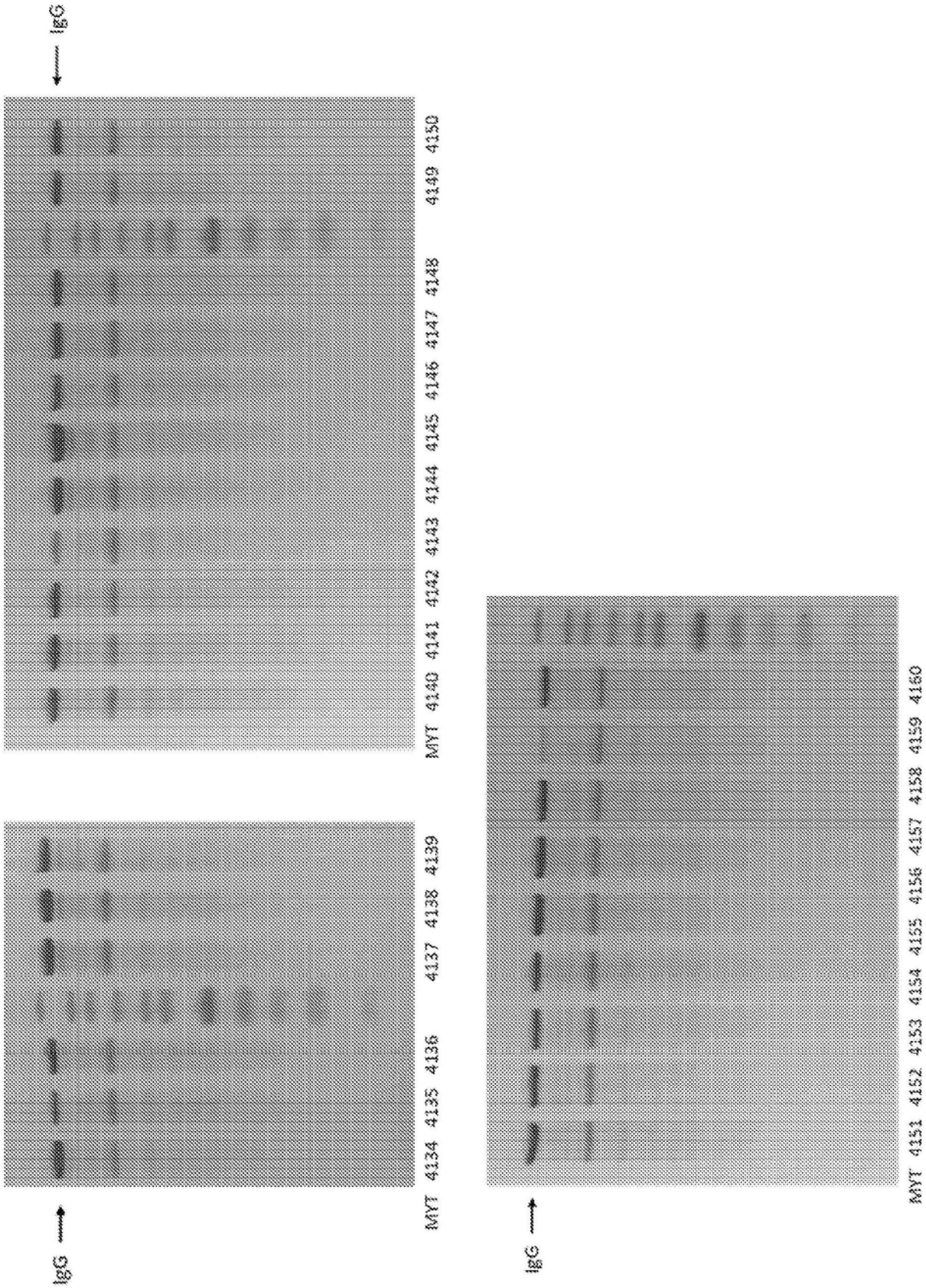

IgG
MYT 4134 4135 4136 4137 4138 4139
IgG
MYT 4140 4141 4142 4143 4144 4145 4146 4147 4148 4149 4150
IgG
MYT 4151 4152 4153 4154 4155 4156 4157 4158 4159 4160

图37

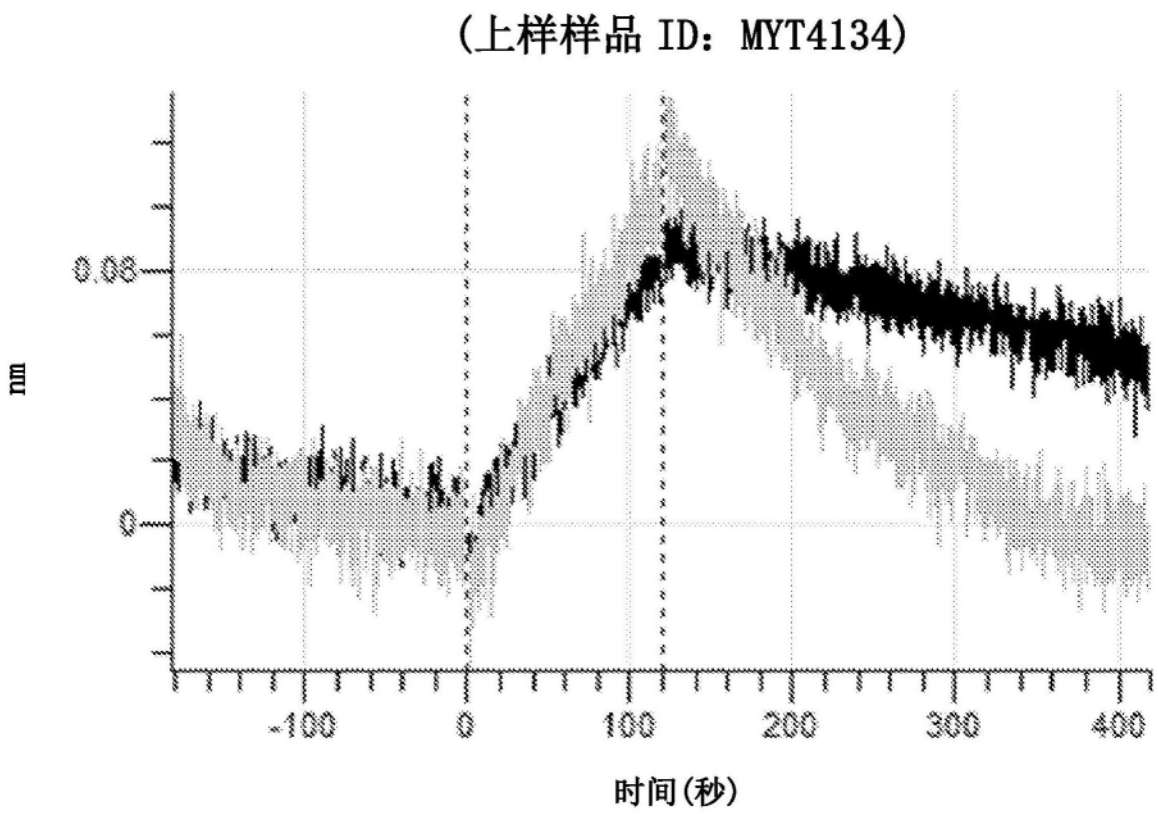


图38A

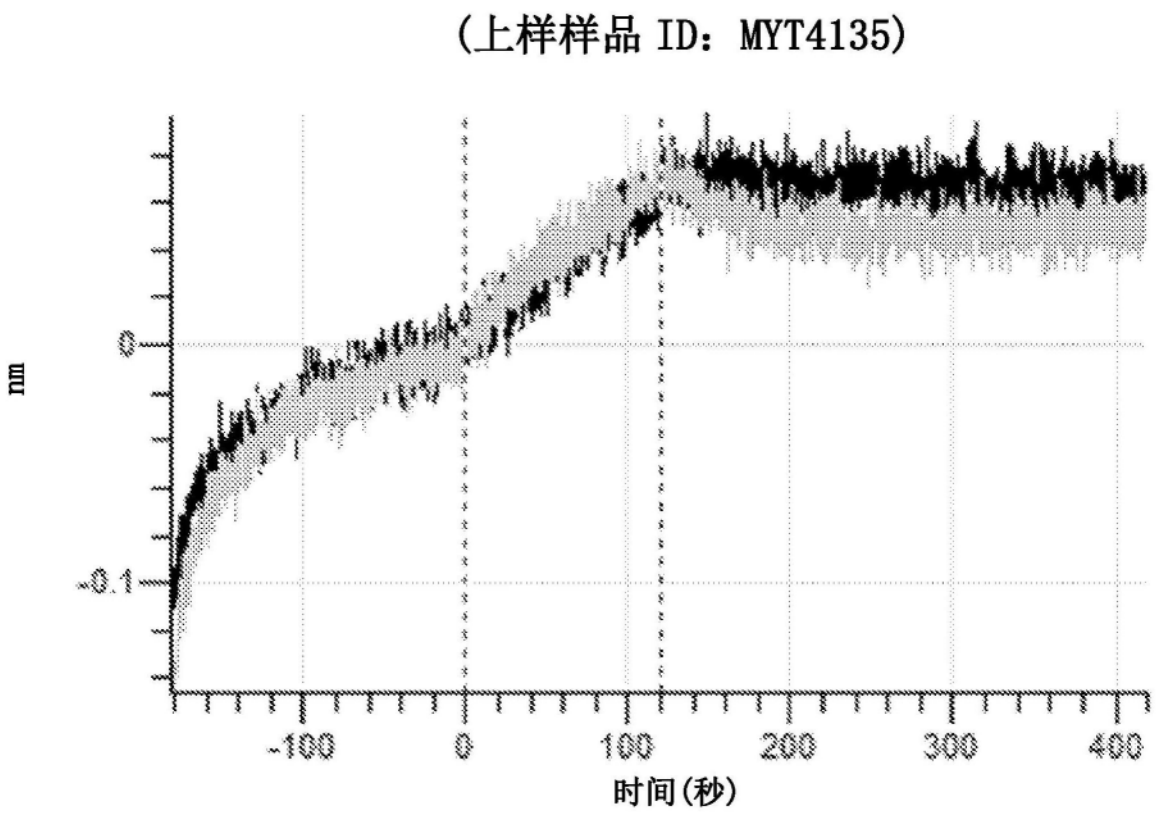


图38B

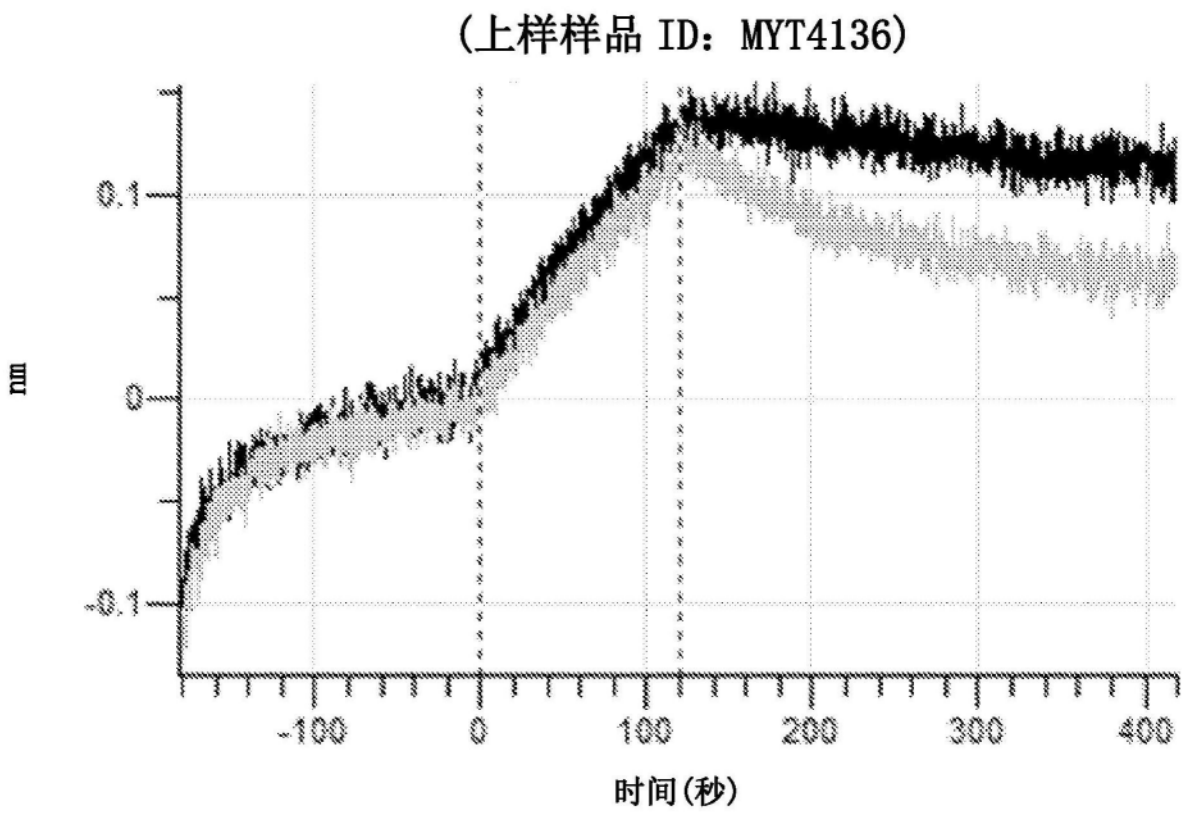


图38C

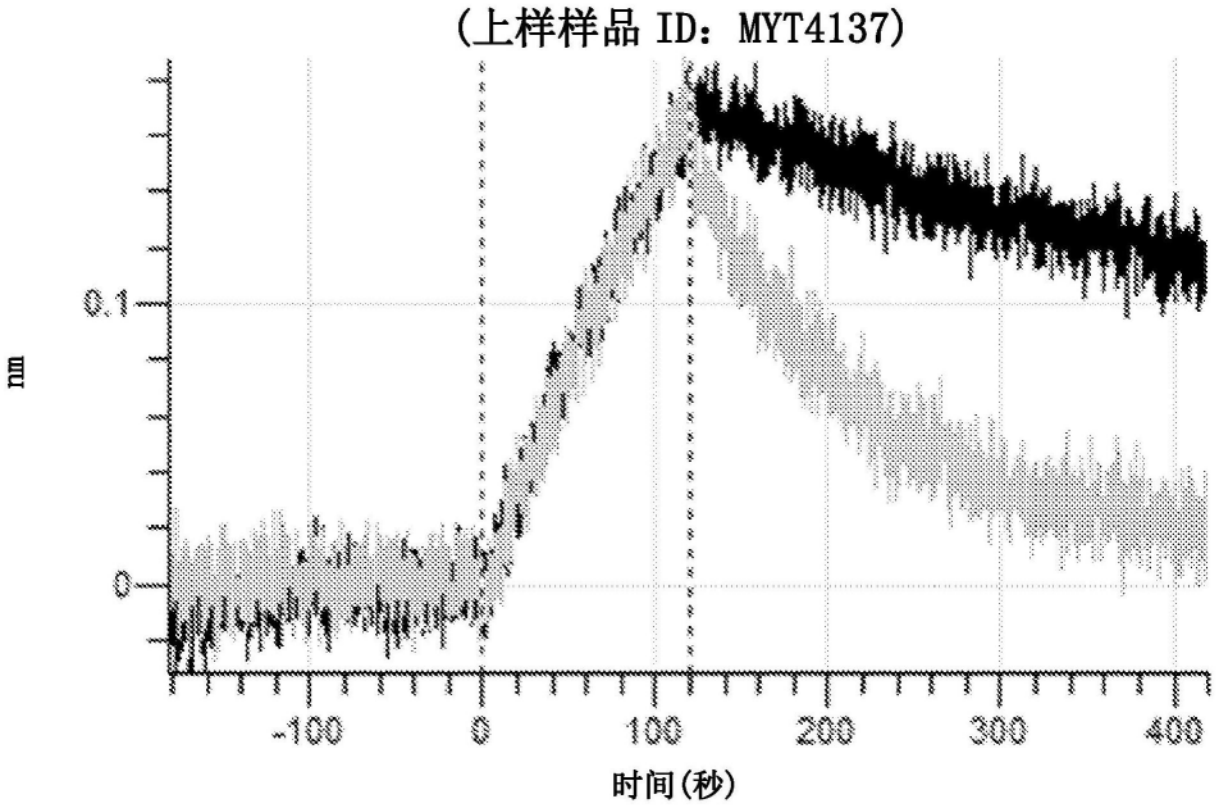


图38D

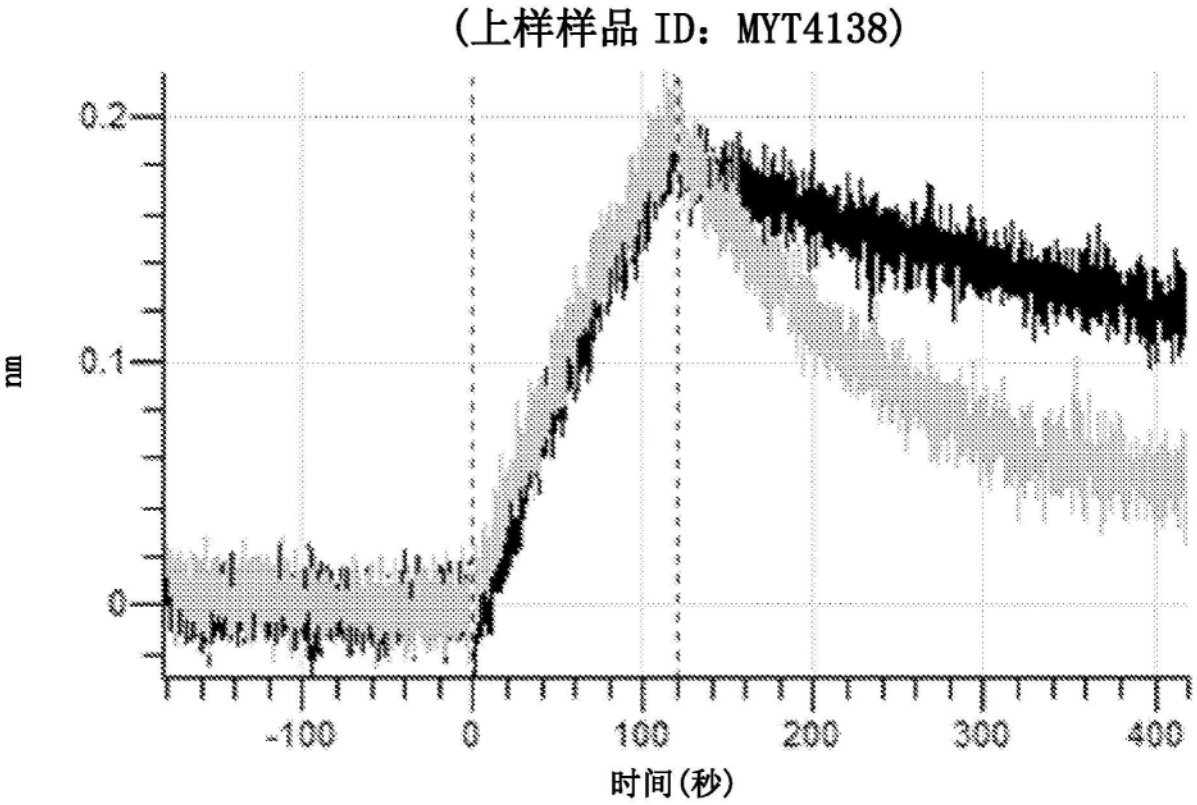


图38E

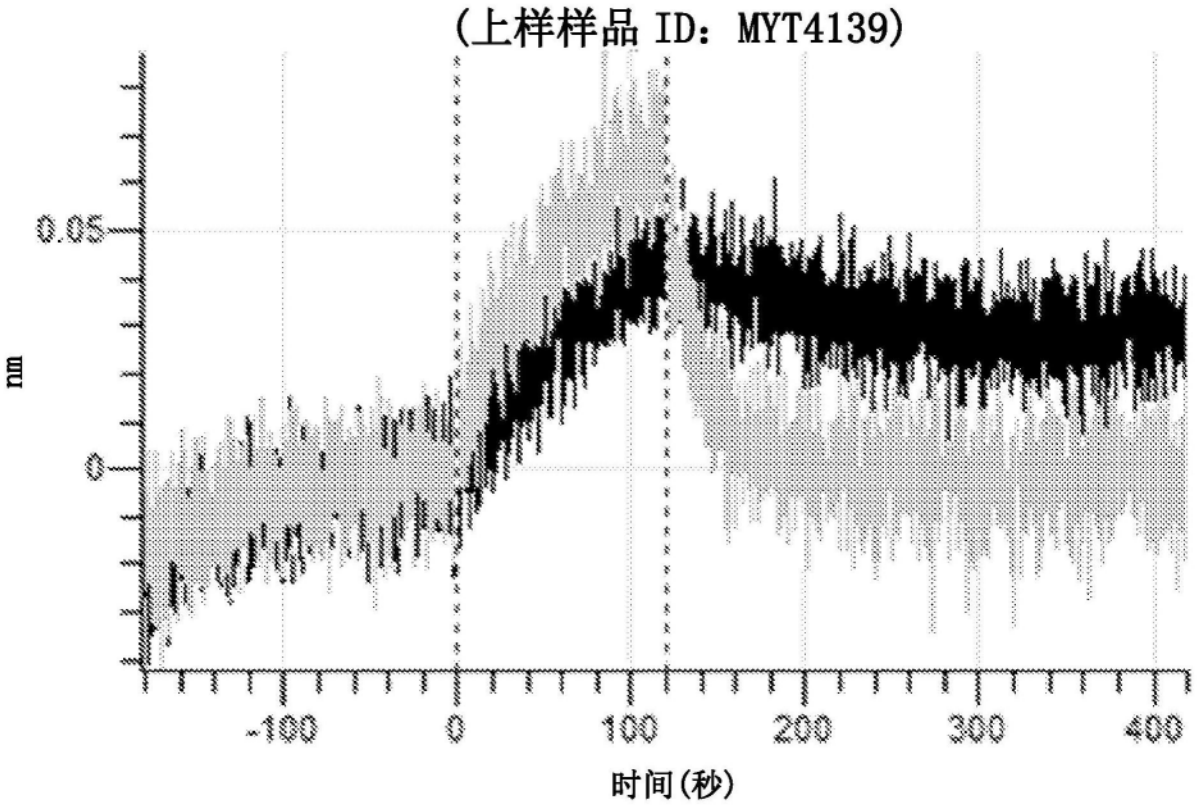


图38F

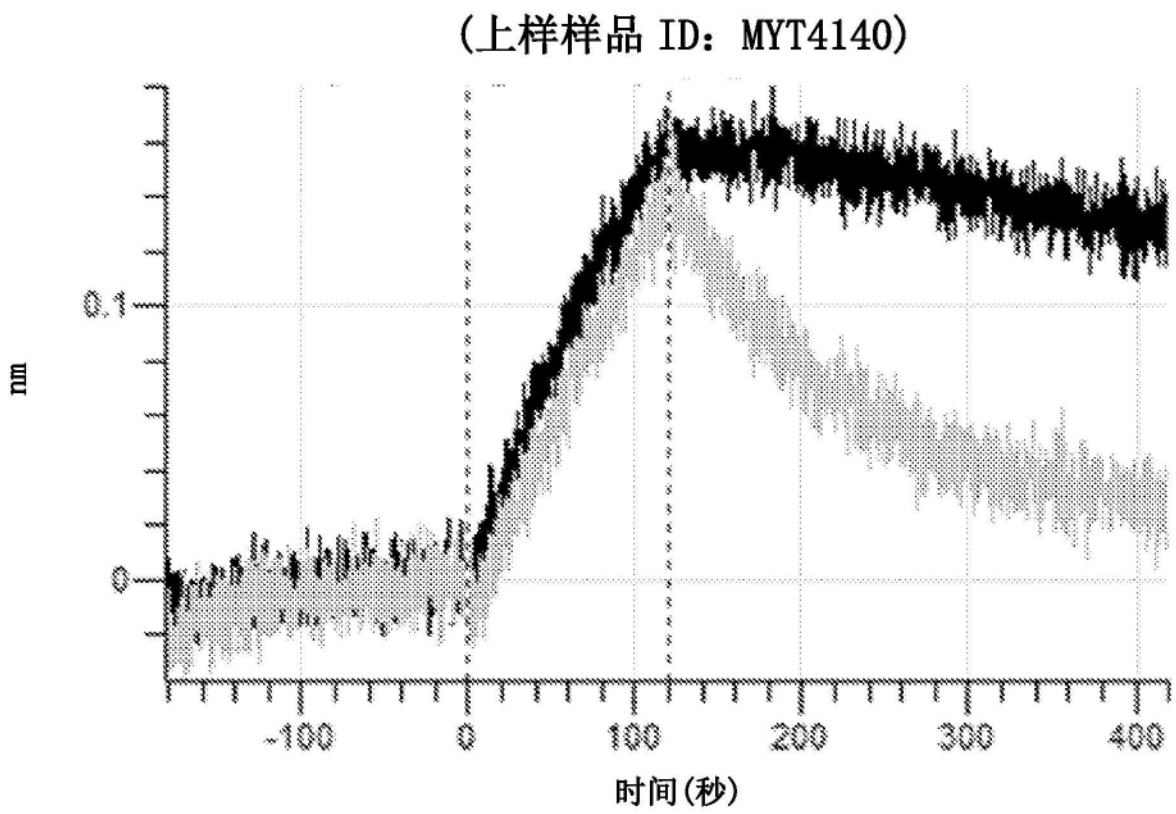


图38G

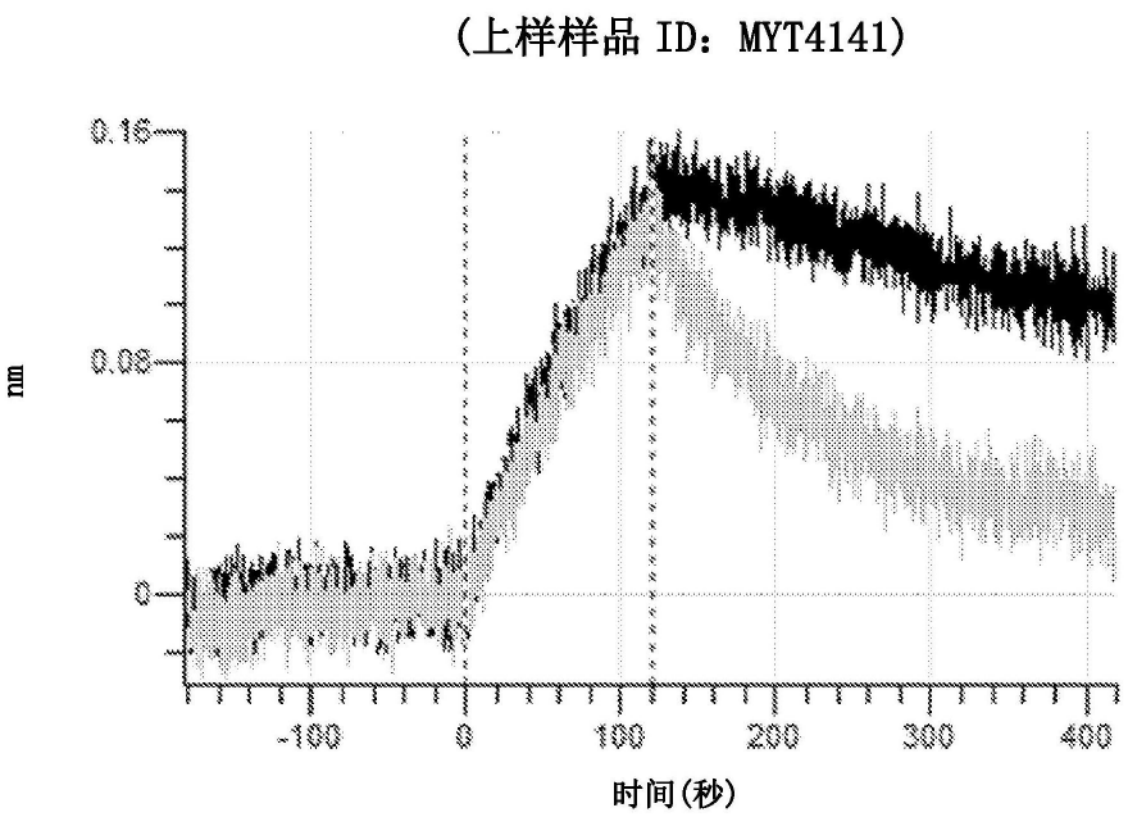


图38H

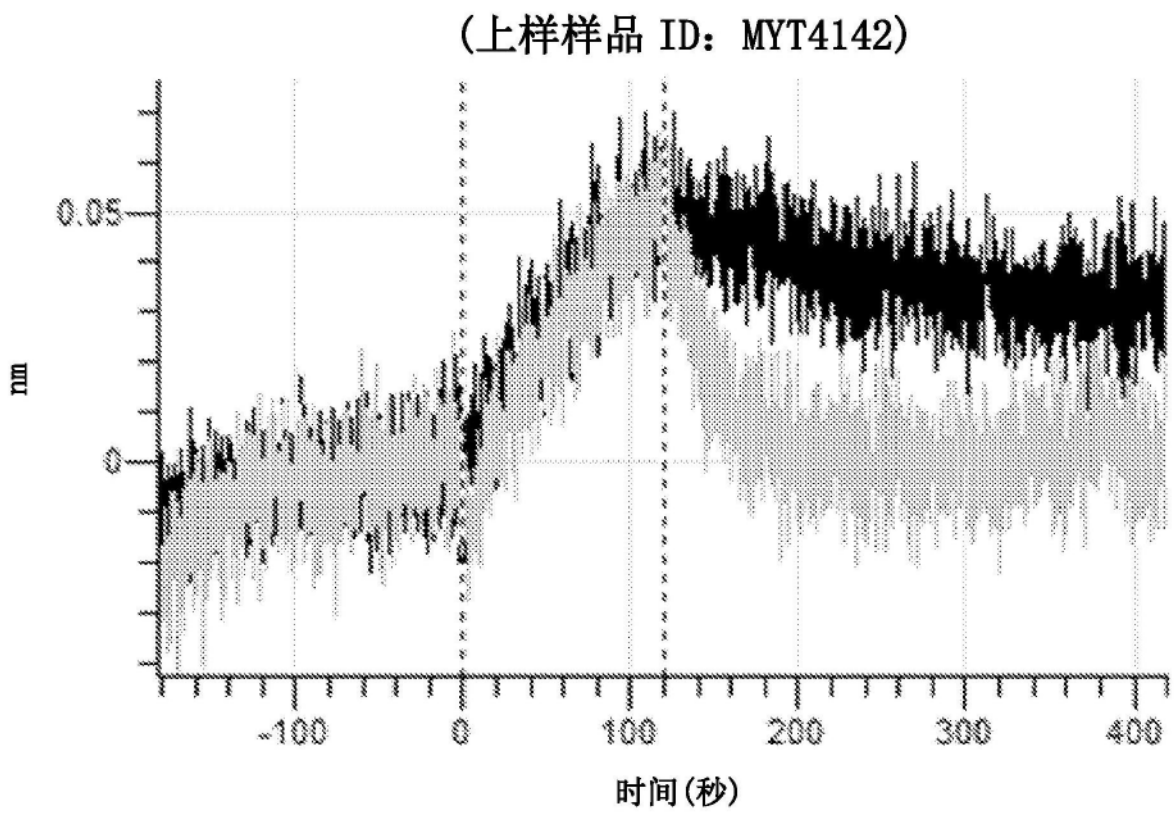


图38I

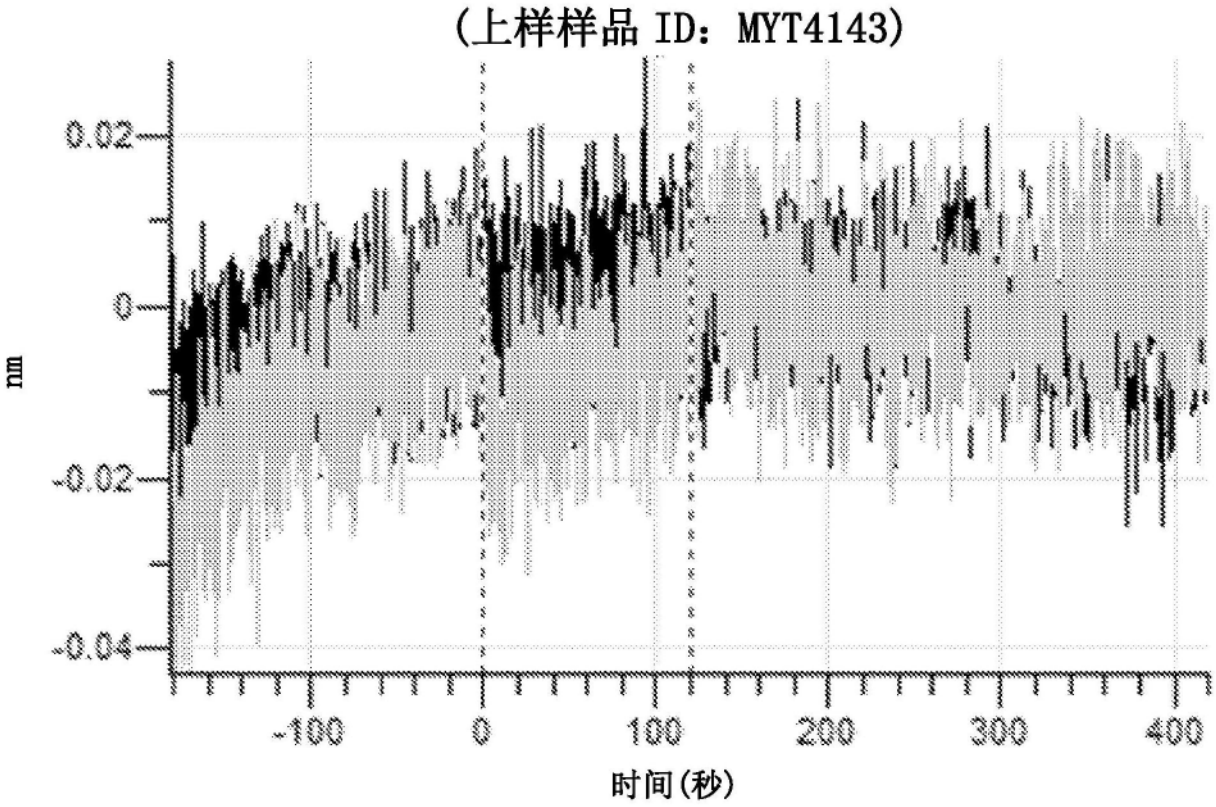


图38J

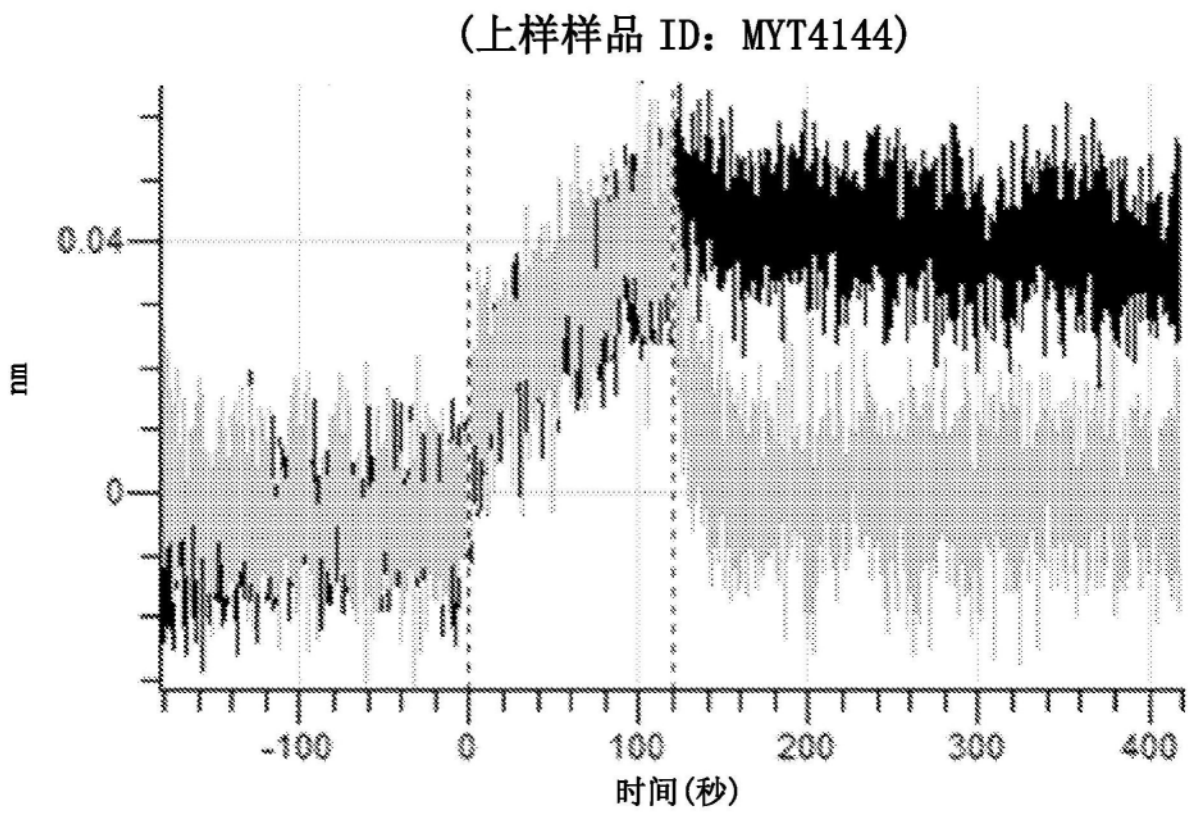

(上样样品 ID：MYT4144)
0.04
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38K

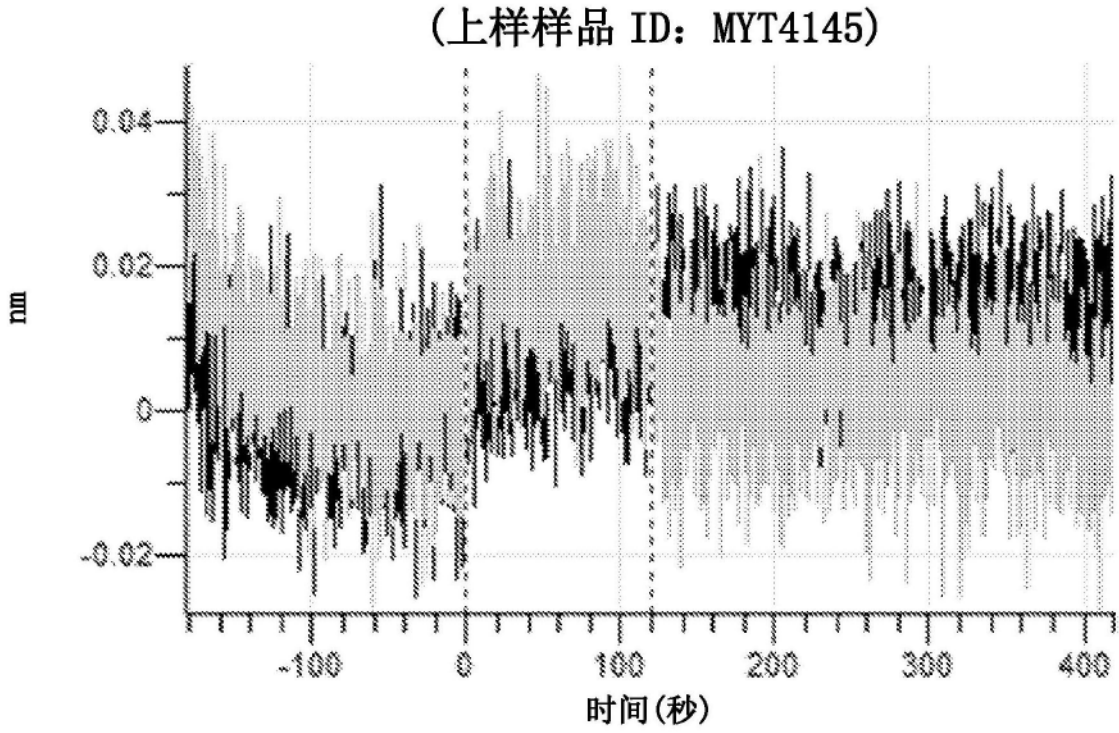

(上样样品 ID：MYT4145)
0.04
0.02
0
-0.02
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38L

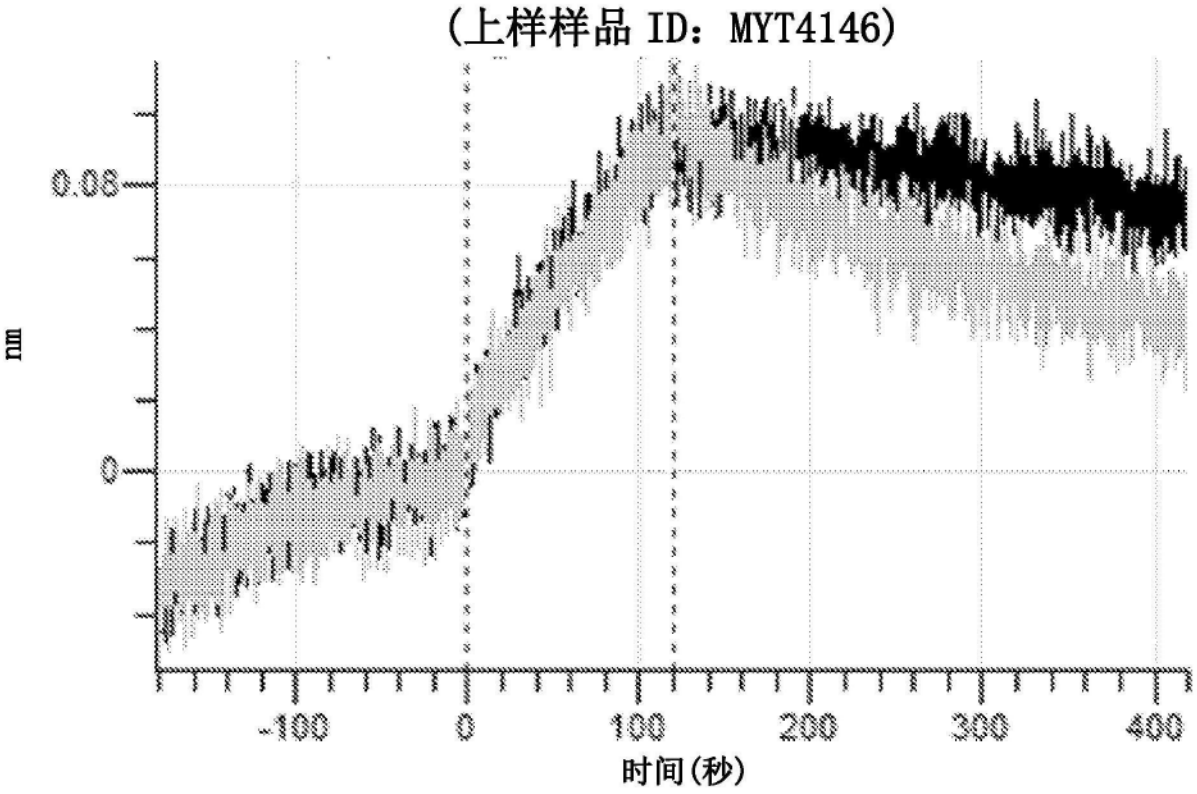

(上样样品 ID：MYT4146)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38M

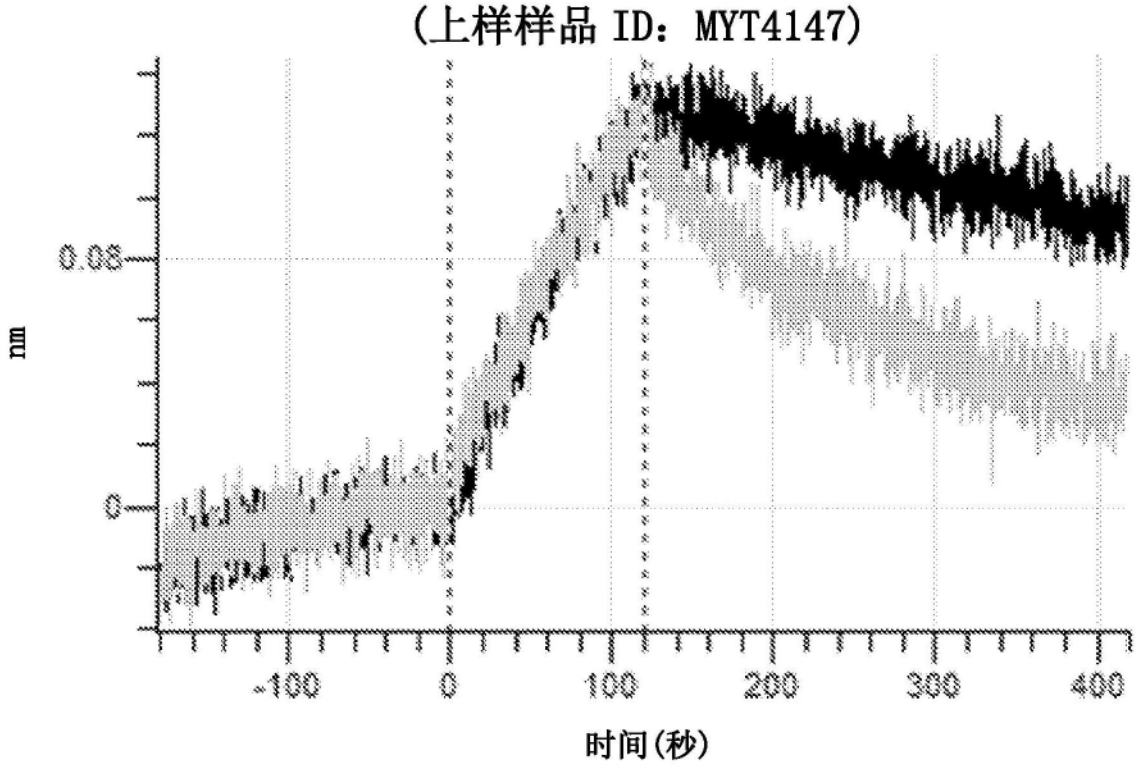

(上样样品 ID：MYT4147)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38N

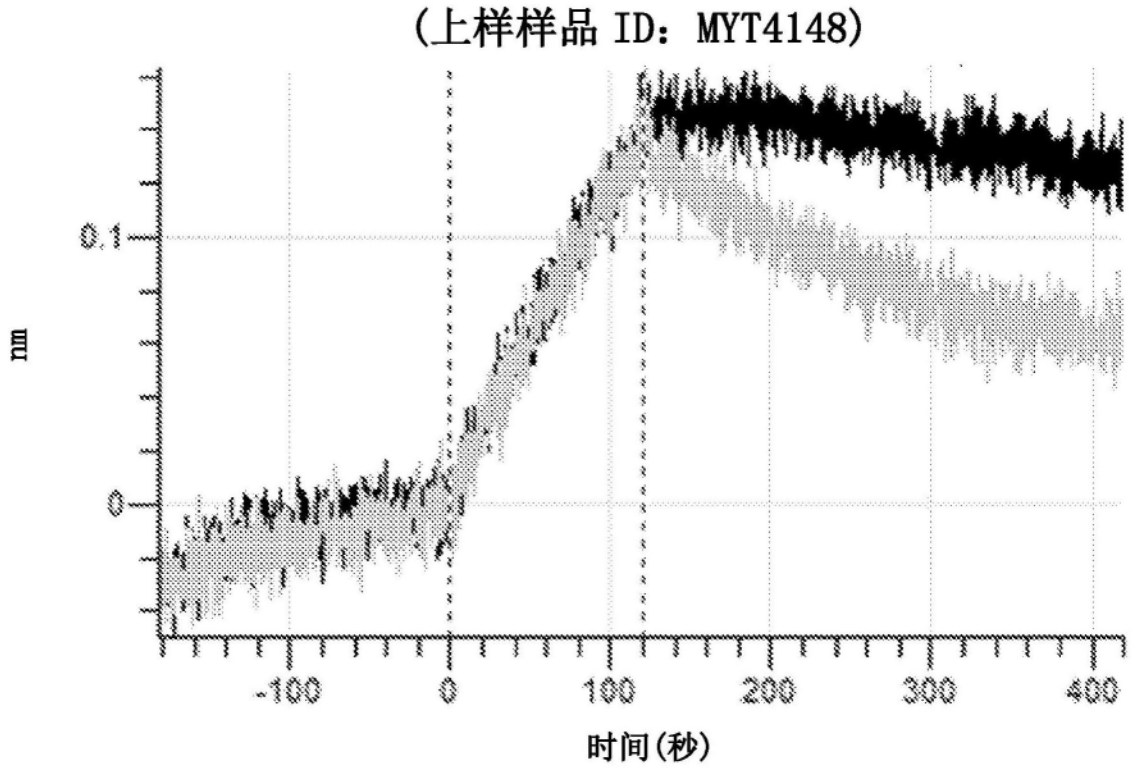

(上样样品 ID：MYT4148)
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图380

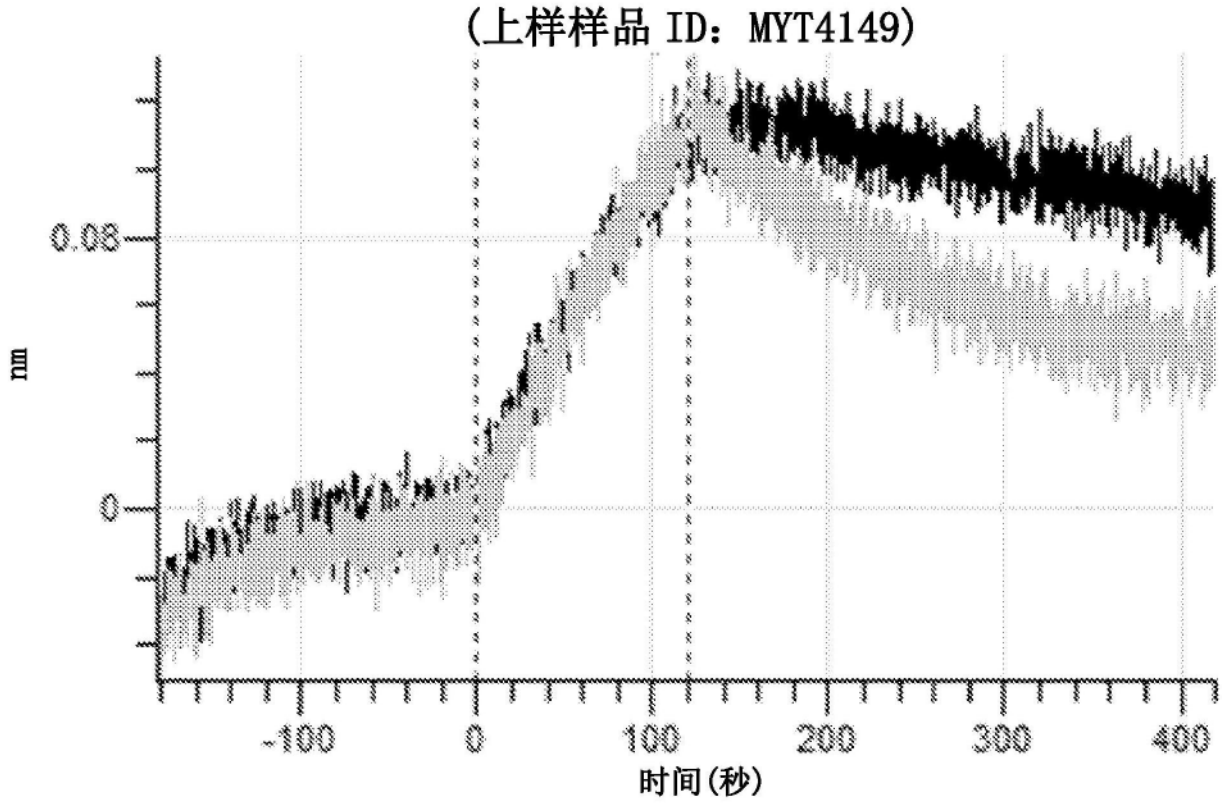

(上样样品 ID：MYT4149)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38P

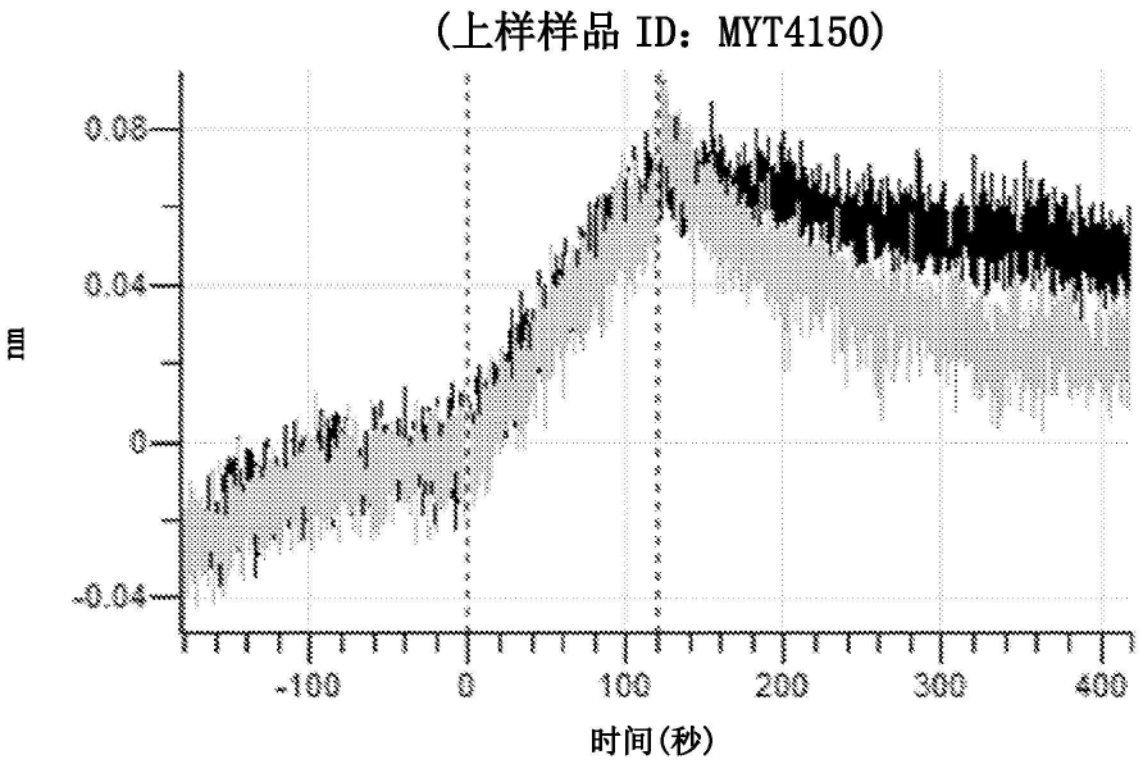

(上样样品 ID：MYT4150)
0.08
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38Q

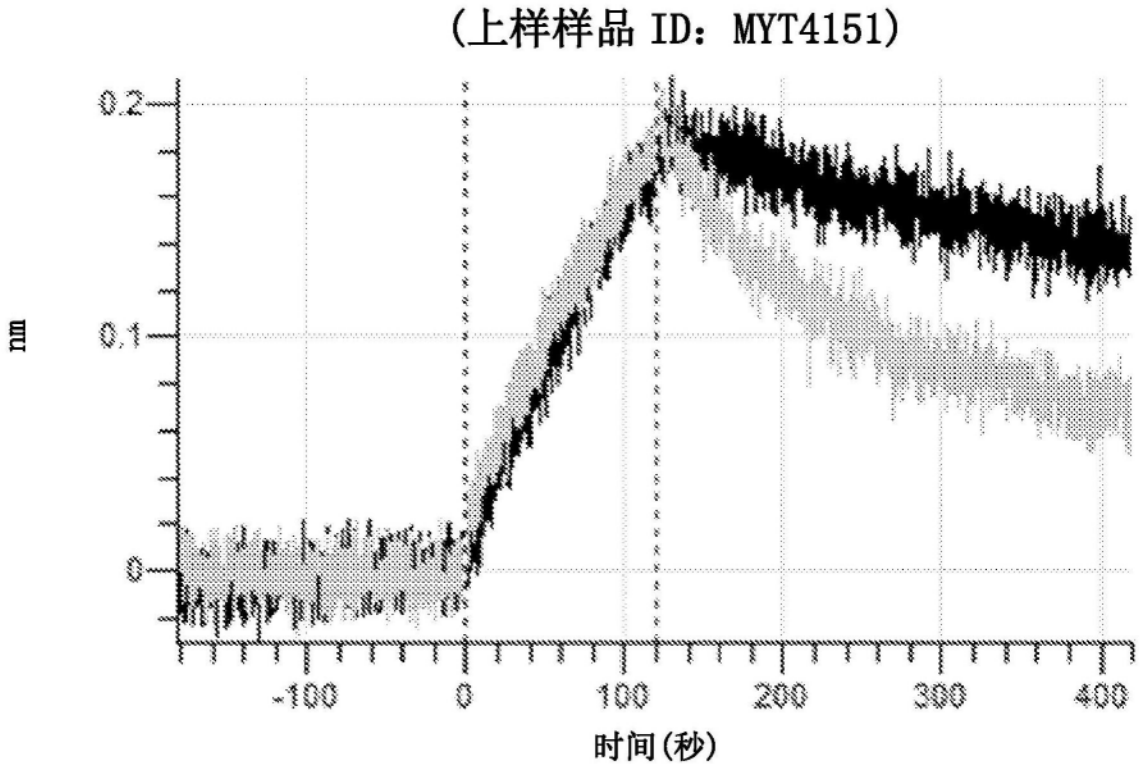

(上样样品 ID：MYT4151)
0.2
0.1
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38R

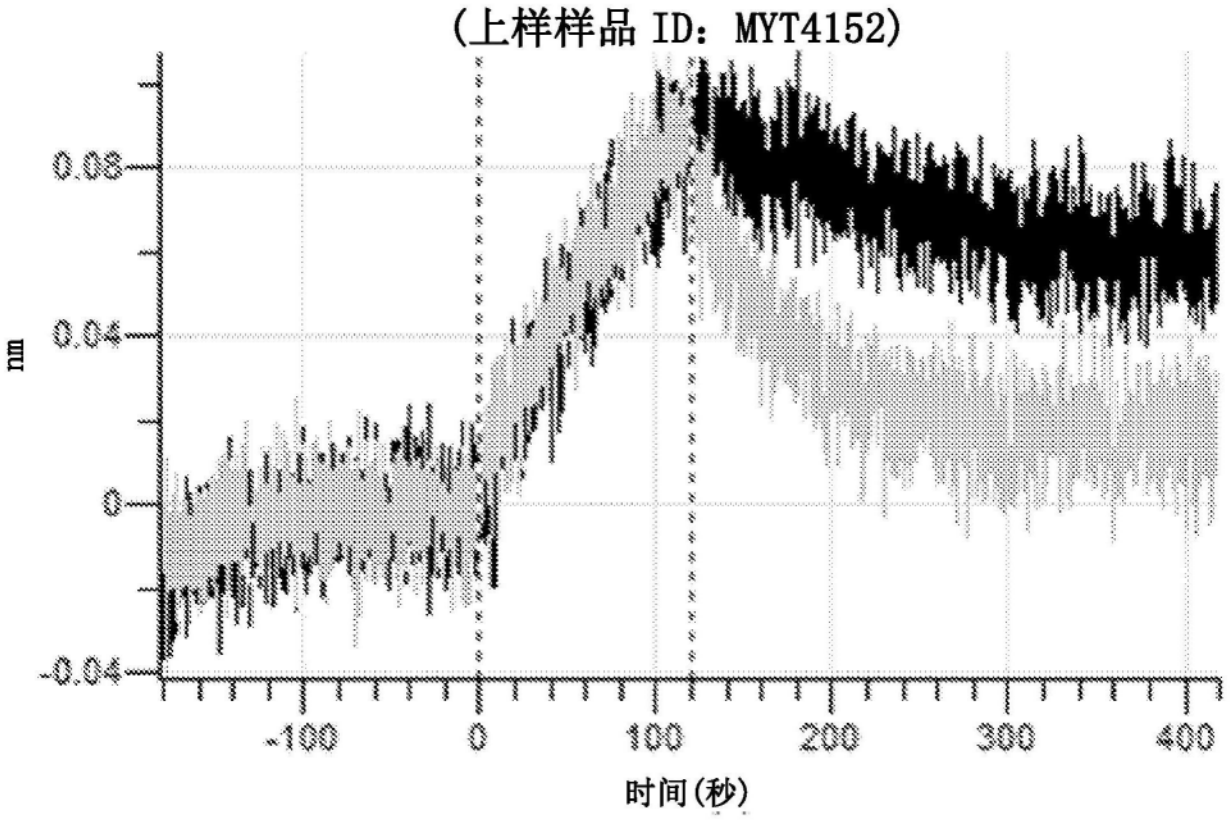


图38S

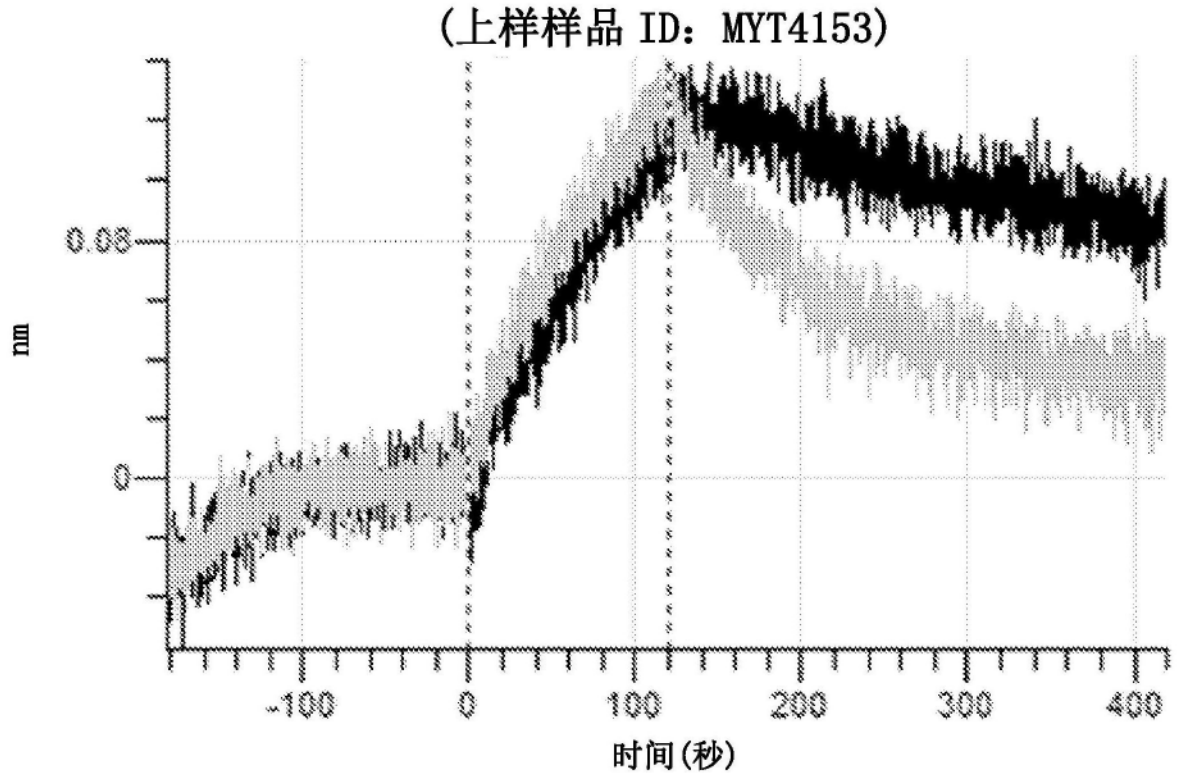

(上样样品 ID：MYT4153)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38T

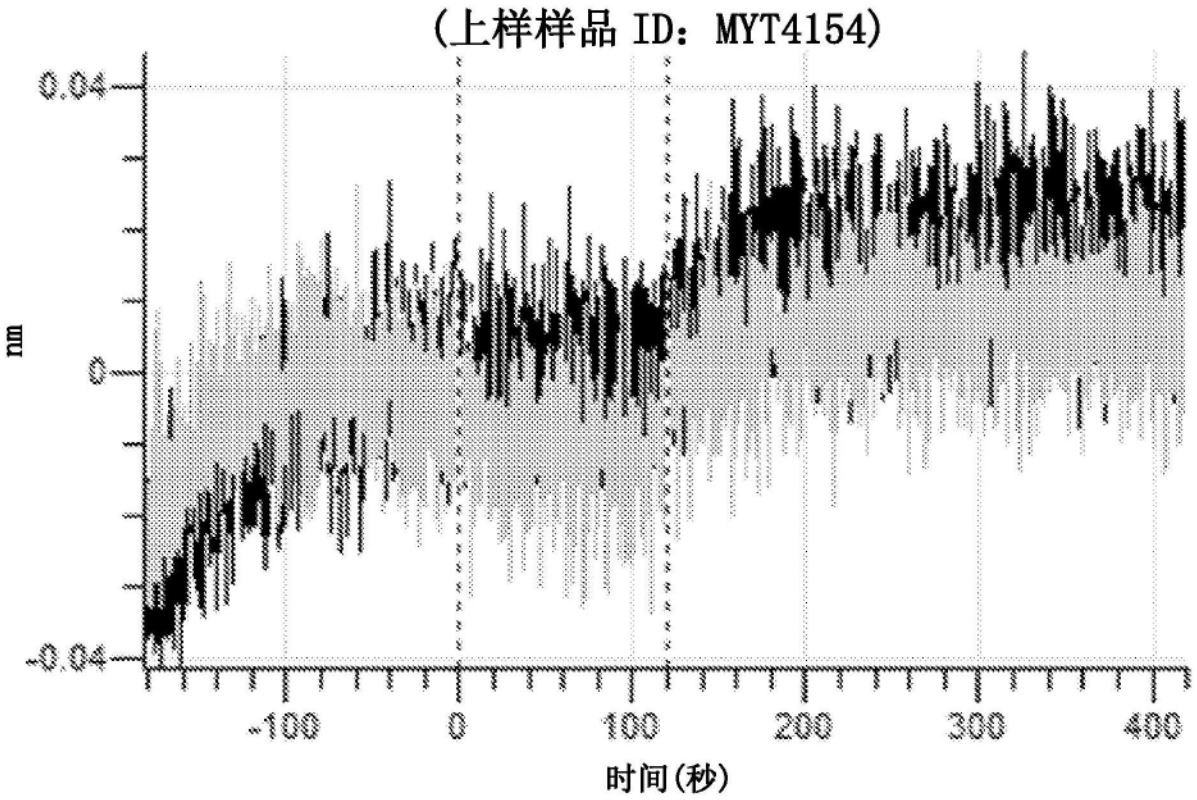

(上样样品 ID：MYT4154)
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38U

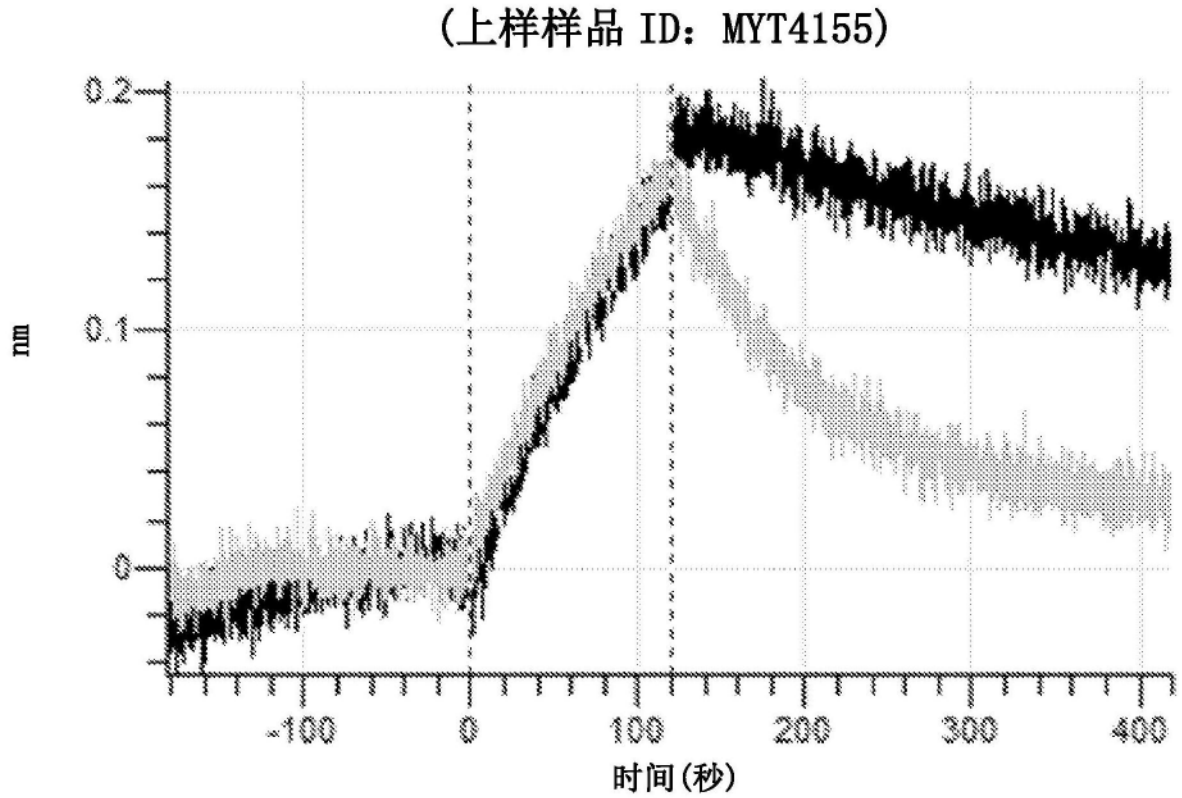


图38V

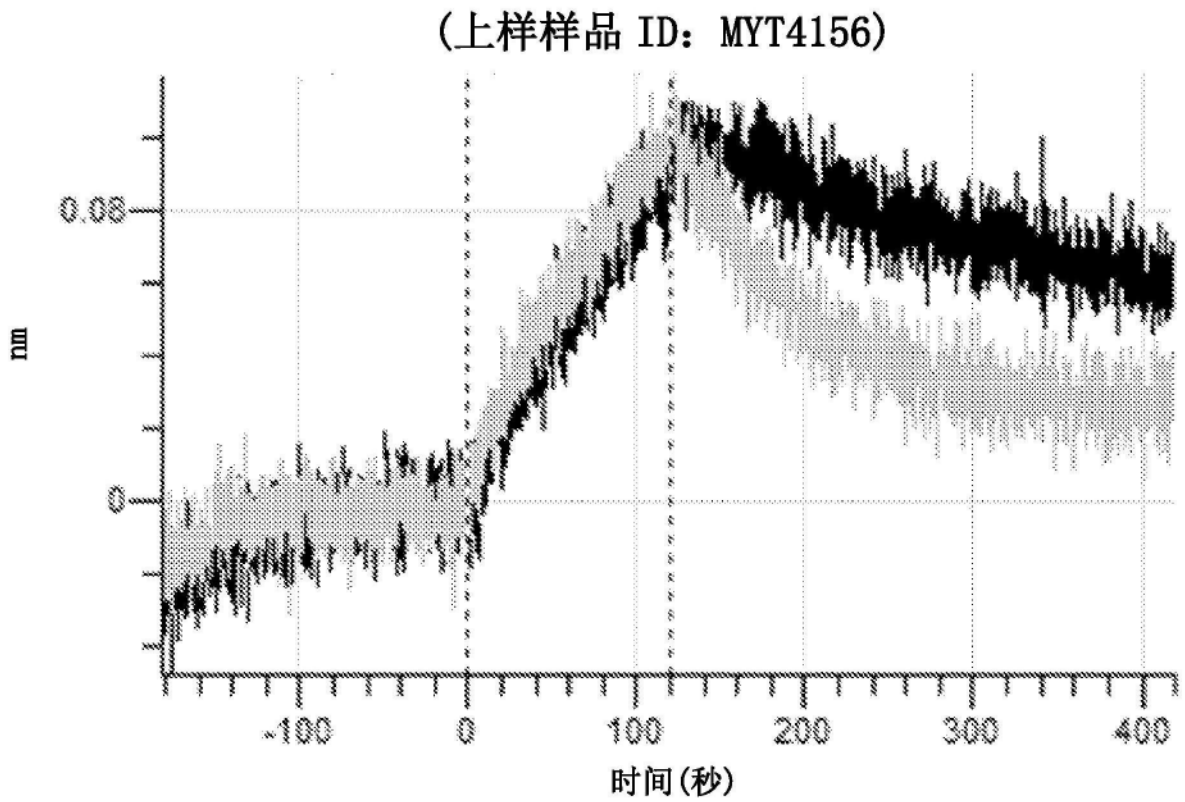

(上样样品 ID：MYT4156)
0.08
0
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38W

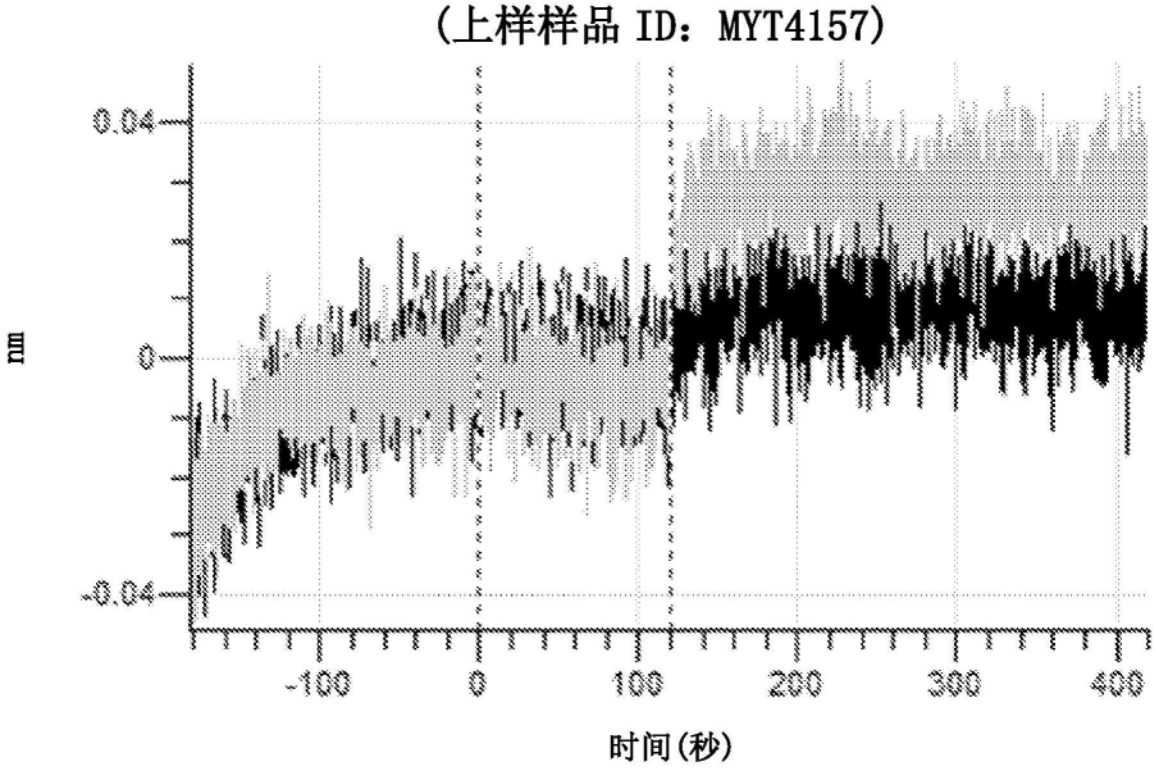

(上样样品 ID：MYT4157)
0.04
0
-0.04
nm
-100
0
100
200
300
400
时间(秒)

图38X

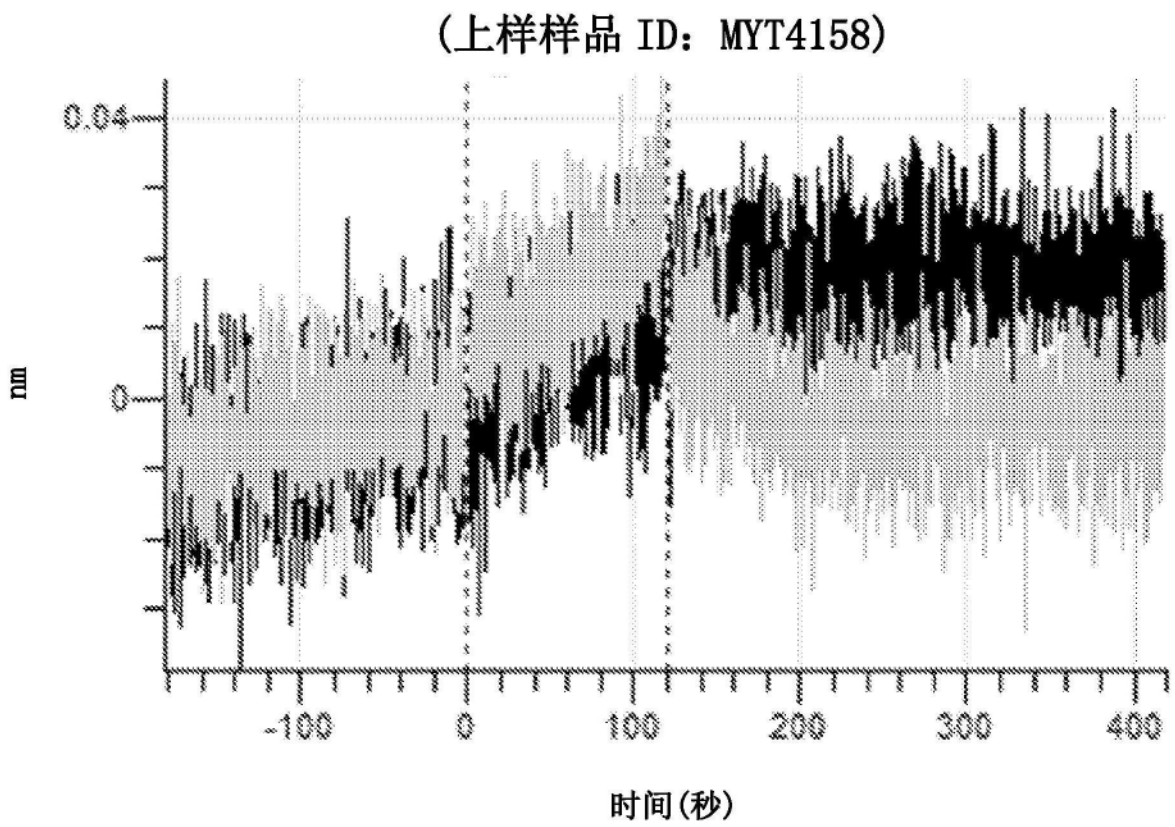


图38Y

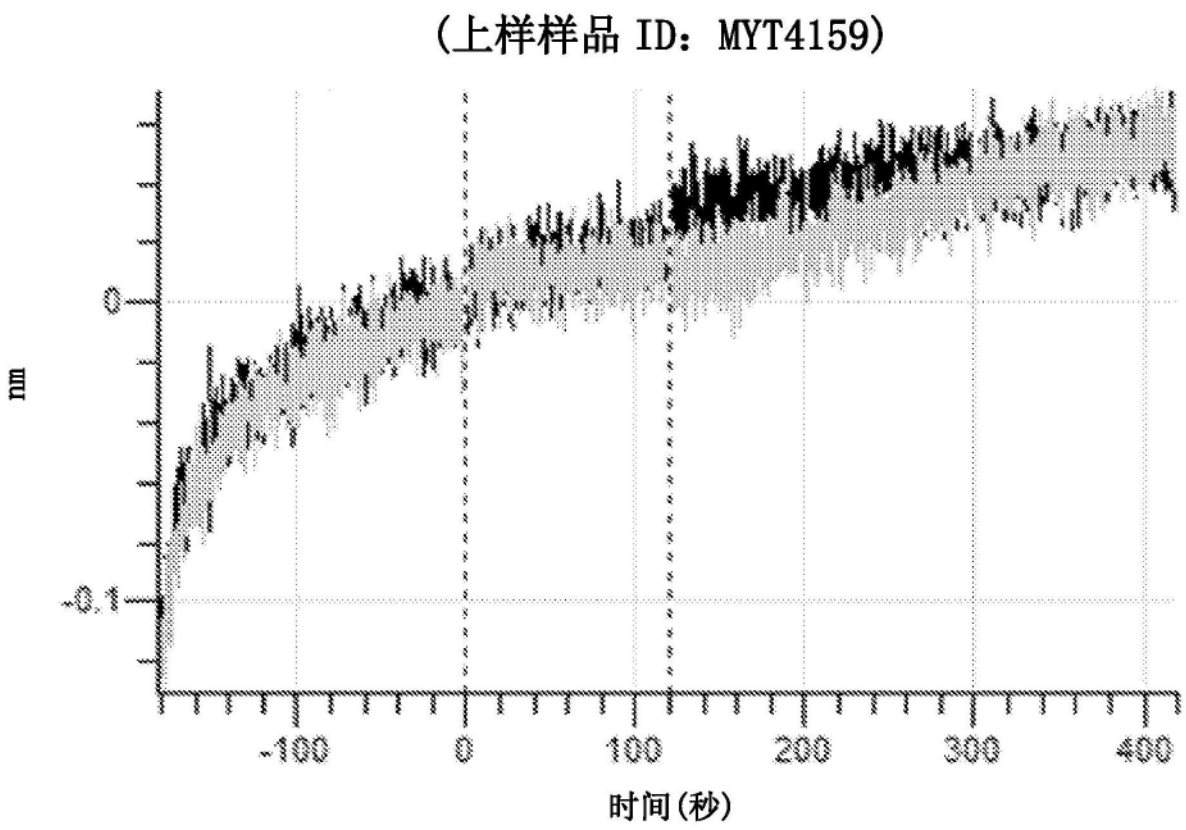


图38Z

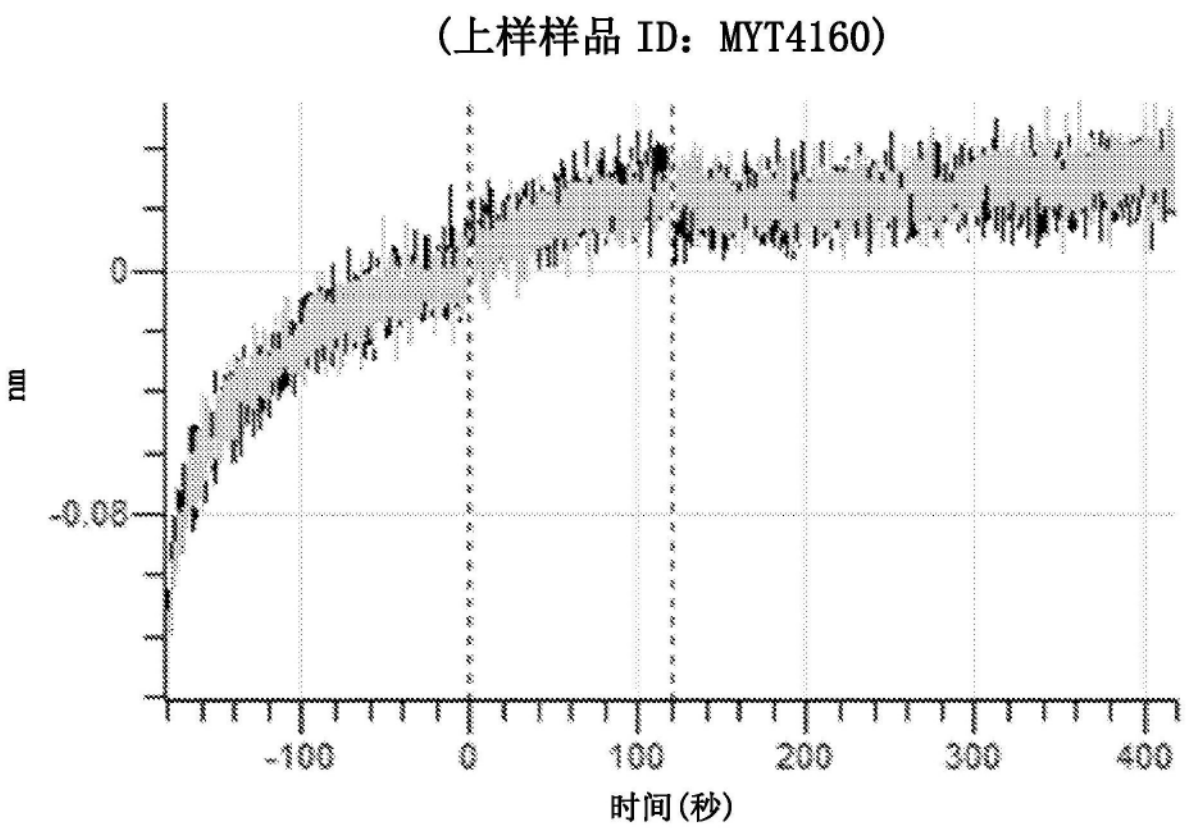


图38AA

	重链	轻链	CDRH1	CDRH2	CDRH3	CDRL1	CDRL2	CDRL3
MYT3179 (huAD208.12.1)	272	273	274	275	276	277	278	279
MYT4134	272	324						
MYT4135	272	325						
MYT4136	272	326						
MYT4137	272	327						
MYT4138	272	328						
MYT4139	272	329						
MYT4140	272	330						
MYT4141	272	331						
MYT4142	272	332						
MYT4143	272	333						
MYT4144	272	334						
MYT4145	272	335						
MYT4146	272	336						
MYT4147	272	337						
MYT4148	272	338						
MYT4149	272	339						
MYT4150	272	340						
MYT4151	272	341						
MYT4152	272	342						
MYT4153	272	343						
MYT4154	272	344						
MYT4155	272	345						
MYT4156	272	346						
MYT4157	272	347						
MYT4158	272	348						
MYT4159	272	349						
MYT4160	272	350						

图39

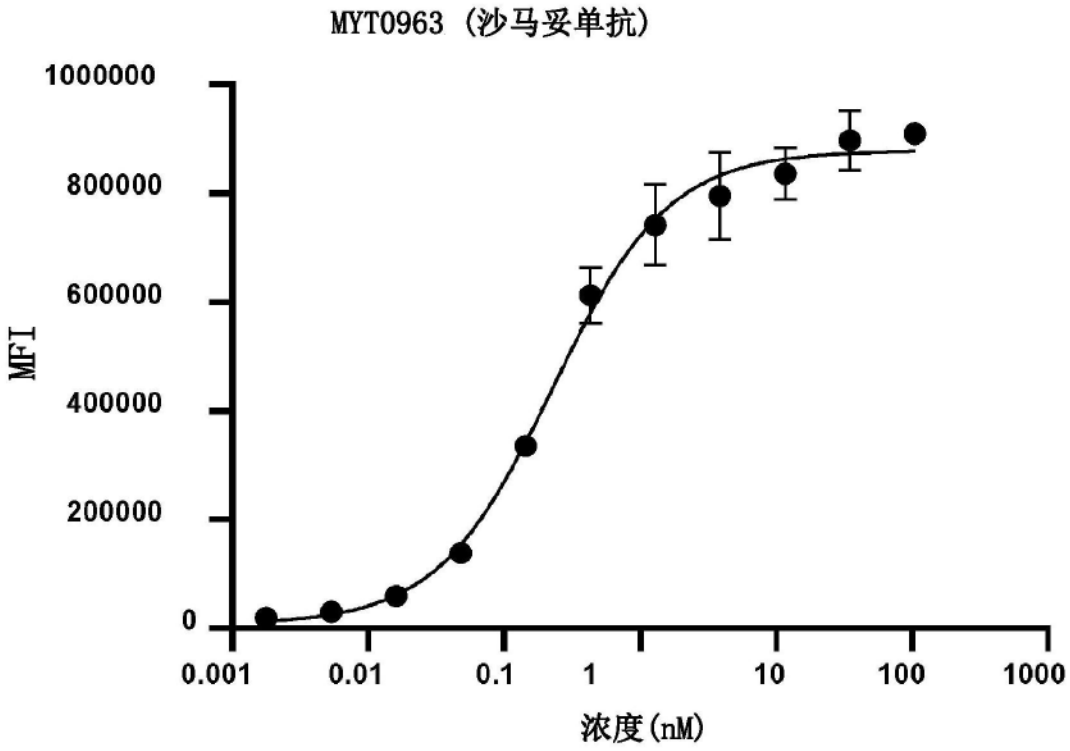

MYT0963（沙马妥单抗）
1000000
800000
600000
400000
200000
0
MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
浓度(nM)

图40A

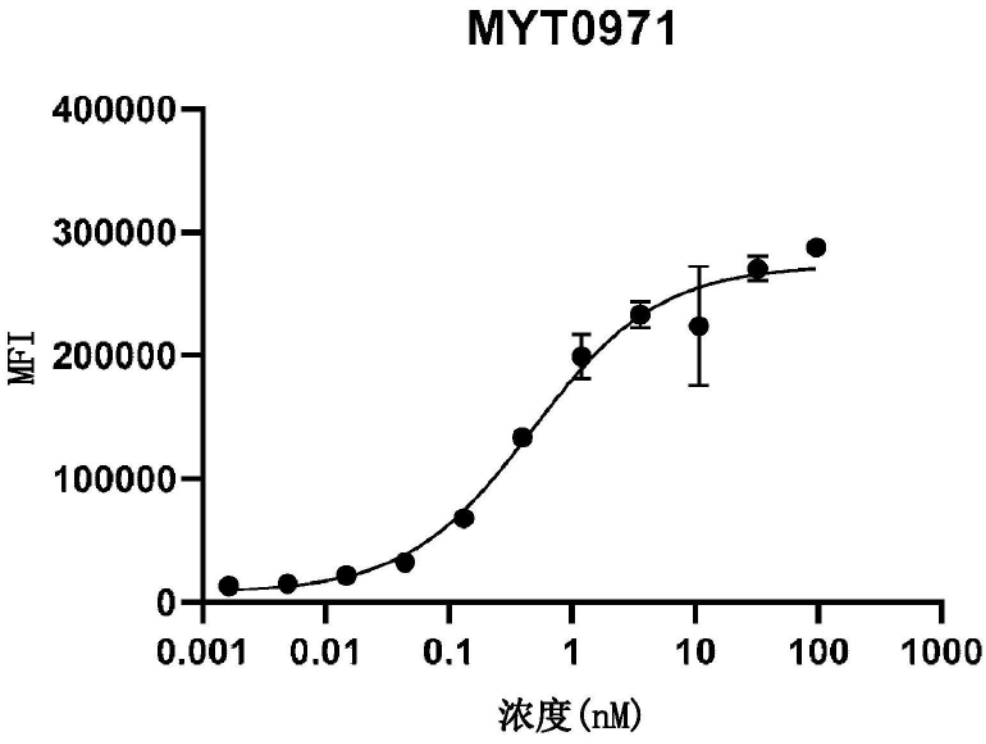

MYT0971
400000
300000
200000
100000
0
MFI
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
浓度(nM)

图40B

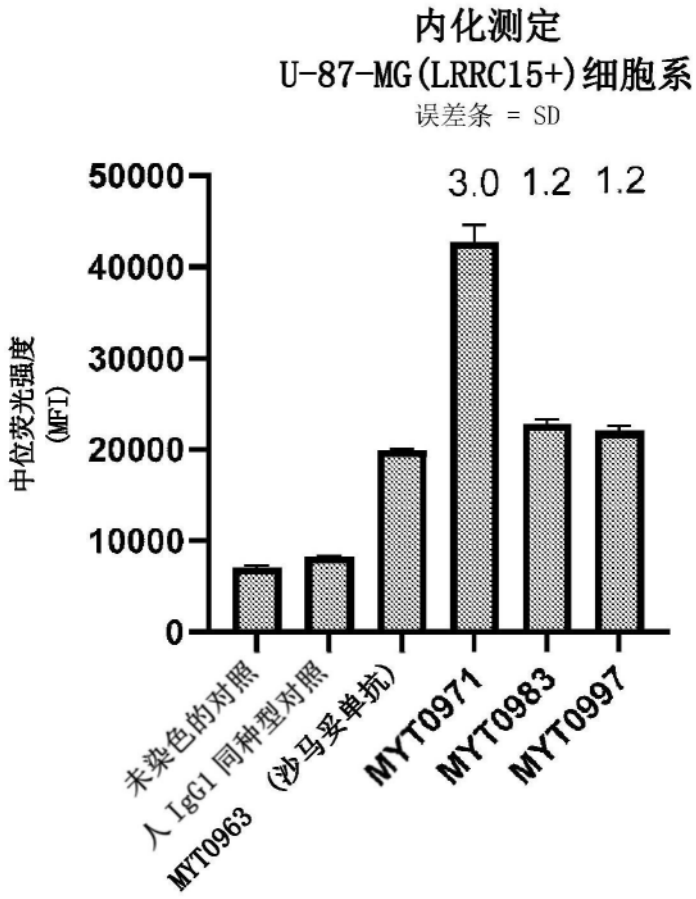

内化测定
U-87-MG(LRRC15+)细胞系
误差条 = SD
中位荧光强度
(MFI)
50000
40000
30000
20000
10000
0
3.0 1.2 1.2
未染色的对照
人 IgG1 同种型对照
MYT0963 (沙马妥单抗)
MYT0971
MYT0983
MYT0997

图41A

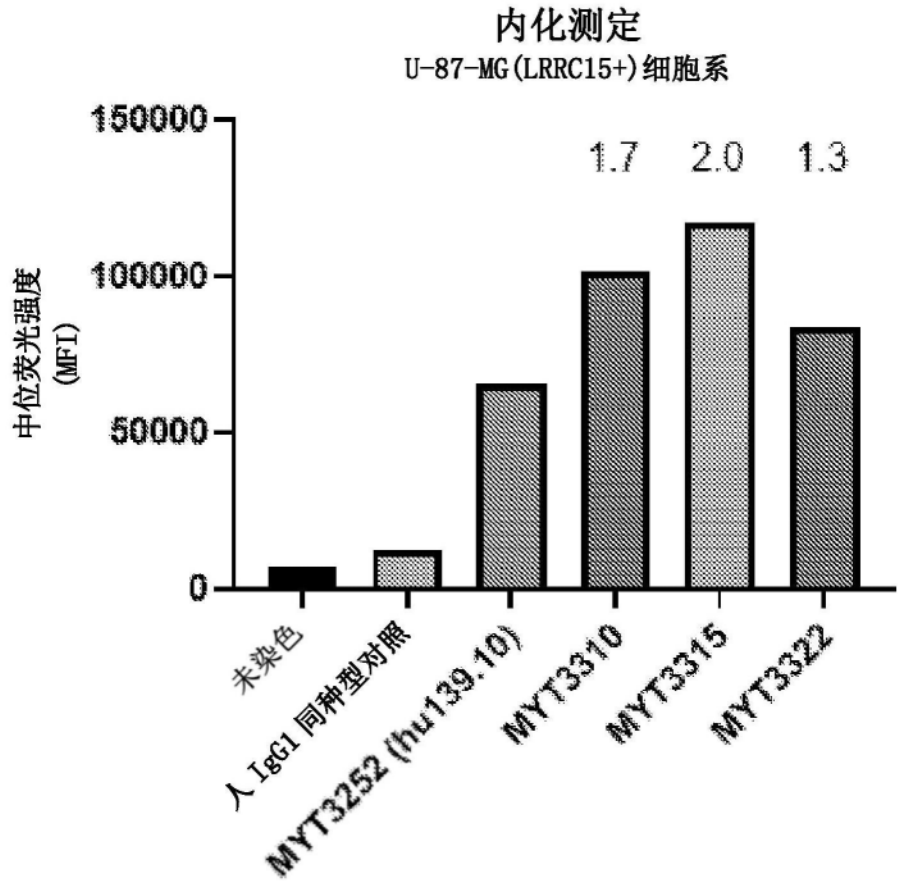

内化测定
U-87-MG(LRRC15+)细胞系
中位荧光强度
(MFI)
150000
100000
50000
0
1.7
2.0
1.3
未染色
人IgG1同种型对照
MYT3252 (hu139.10)
MYT3310
MYT3315
MYT3322

图41B

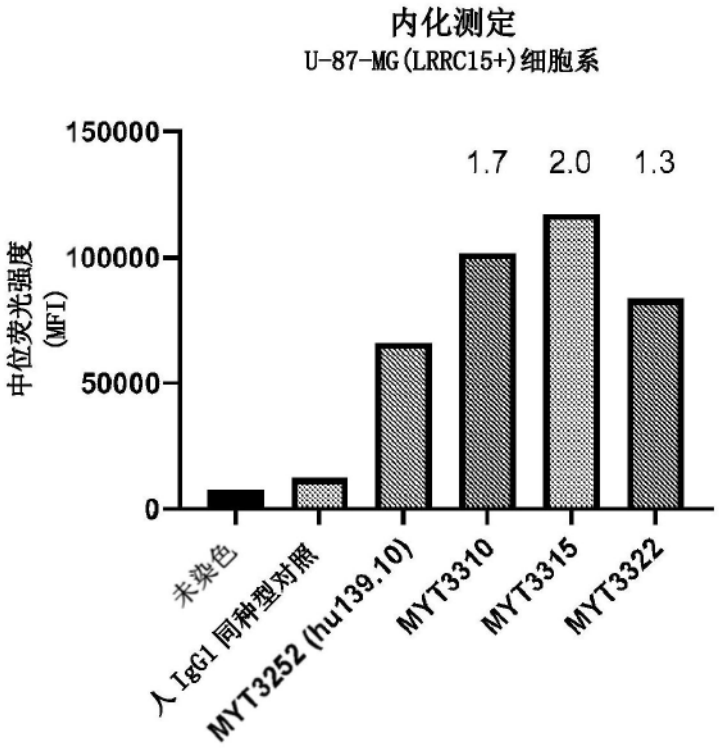

内化测定
U-87-MG(LRRC15+)细胞系
中位荧光强度
(MFI)
150000
100000
50000
0
1.7
2.0
1.3
未染色
人 IgG1 同种型对照
MYT3252 (hu139.10)
MYT3310
MYT3315
MYT3322

图41C

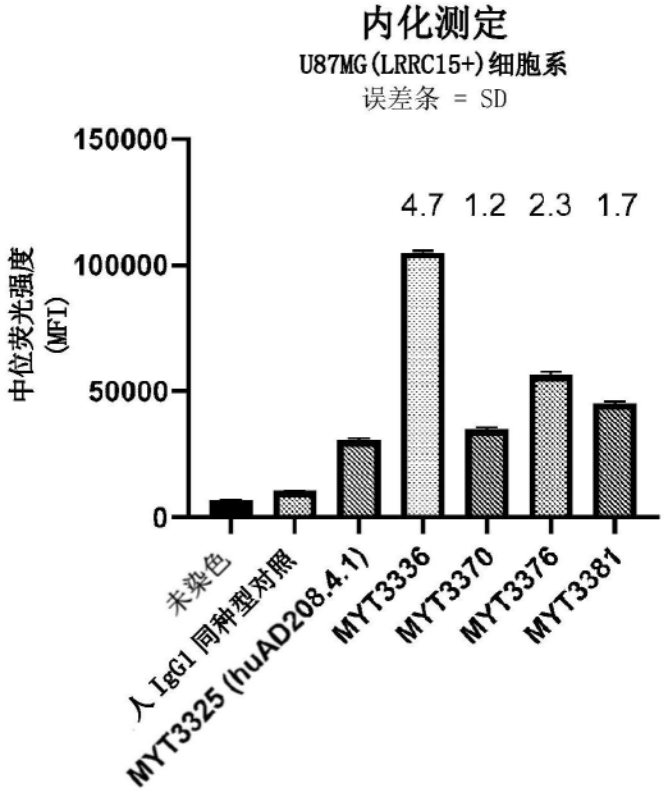

内化测定
U87MG(LRRC15+)细胞系
误差条 = SD
中位荧光强度
(MFI)
150000
100000
50000
0
4.7
1.2
2.3
1.7
未染色
人 IgG1 同种型对照
MYT3325 (huAD208.4.1)
MYT3336
MYT3370
MYT3376
MYT3381

图41D

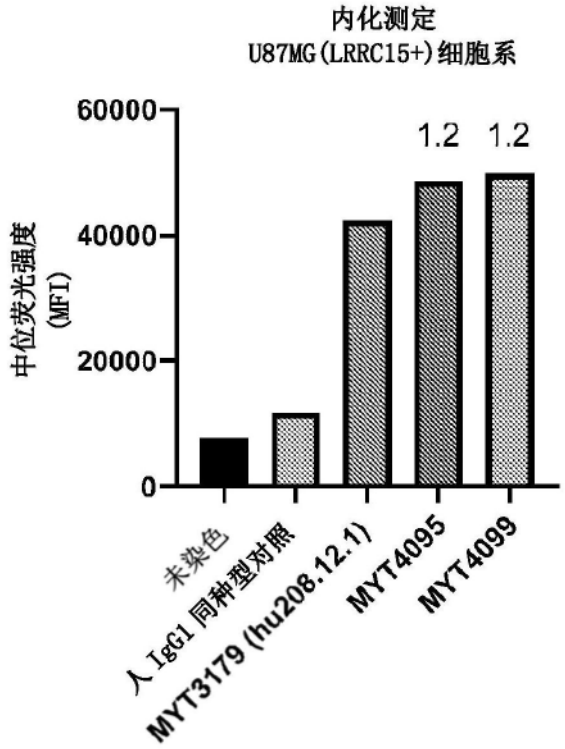

内化测定
U87MG(LRRC15+)细胞系
中位荧光强度
(MFI)
60000
40000
20000
0
1.2
1.2
未染色
人IgG1同种型对照
MYT3179 (hu208.12.1)
MYT4095
MYT4099

图41E

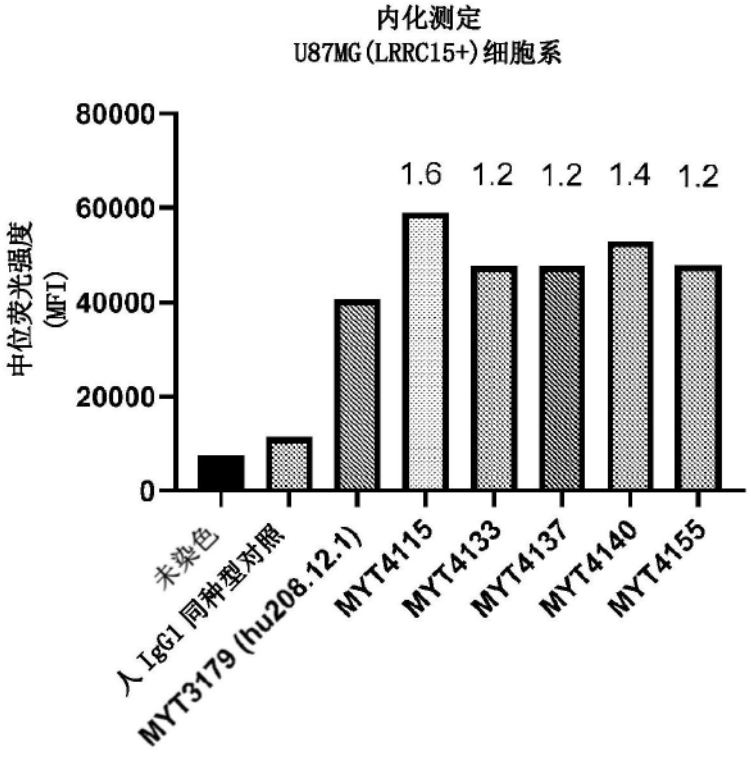

内化测定
U87MG(LRRC15+)细胞系
中位荧光强度
(MFI)
80000
60000
40000
20000
0
1.6
1.2
1.2
1.4
1.2
未染色
人IgG1同种型对照
MYT3179 (hu208.12.1)
MYT4115
MYT4133
MYT4137
MYT4140
MYT4155

图41F

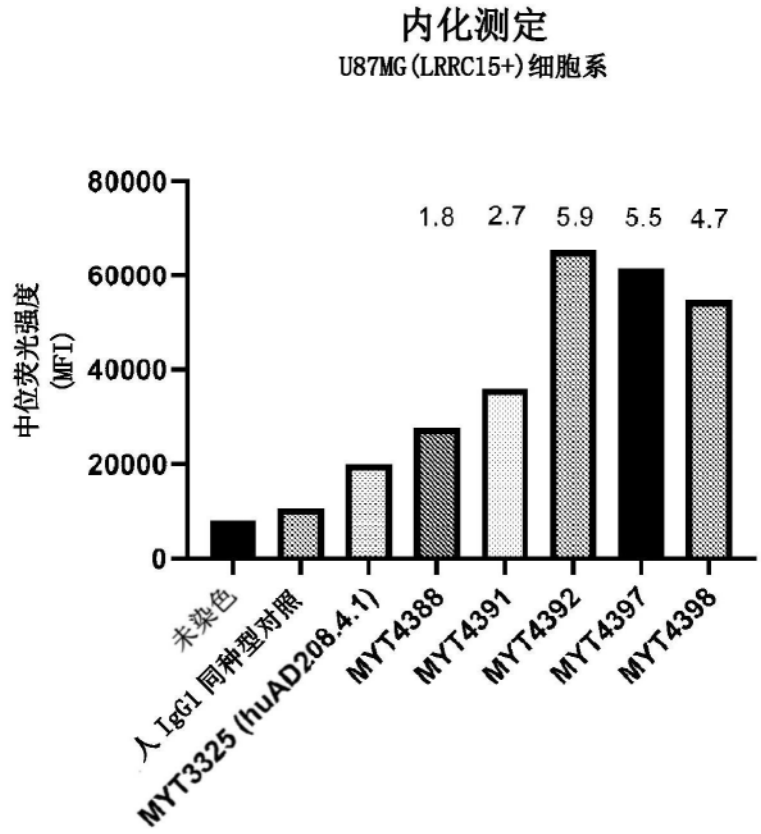


图41G

	Tm 1(℃)	Tm 2(℃)
MYT0963 (沙马妥单抗)	70.4	77.8
MYT0971	70.6	76.2

图42

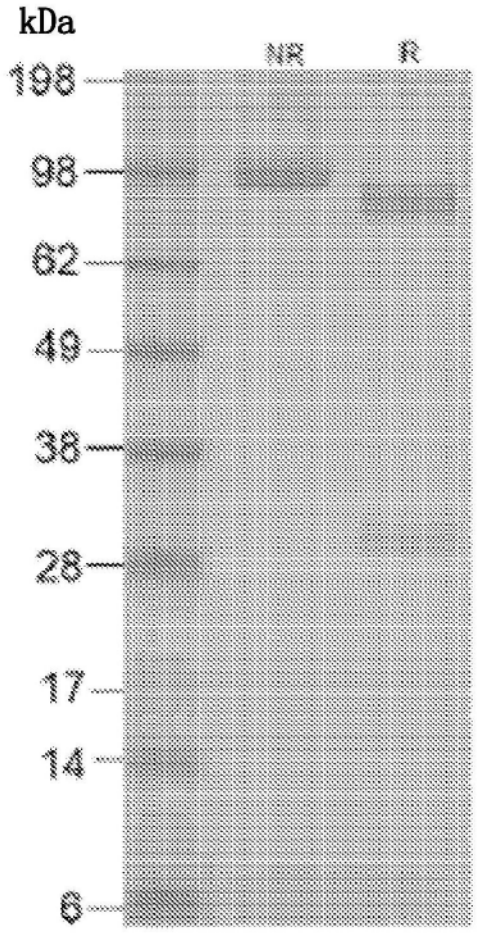


图43