



(10) 授权公告号 CN 111699003 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 03

(21) 申请号 201880086717.9

(22) 申请日 2018.12.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111699003 A

(43) 申请公布日 2020.09.22

(30) 优先权数据
62/607,879 2017.12.19 US
62/680,515 2018.06.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/066620 2018.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/126401 EN 2019.06.27

(73) 专利权人 瑟罗泽恩奥普瑞汀公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 李阳 袁之邲 亚伦·肯·佐藤
叶文琛 帕塔萨拉蒂·桑帕库玛

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 101951954 A, 2011.01.19
JP 2011503025 A, 2011.01.27
JP 2013527761 A, 2013.07.04
JP 2017530099 A, 2017.10.12
US 2011177073 A1, 2011.07.21
US 2013058934 A1, 2013.03.07
YAN GONG ET AL. Wnt Isoform-Specific
Interactions with Coreceptor Specify
Inhibition or Potentiation of Signaling
by LRP6 Antibodies. PLOS ONE, 2010, 第5卷第
1-17页.

审查员 郭青

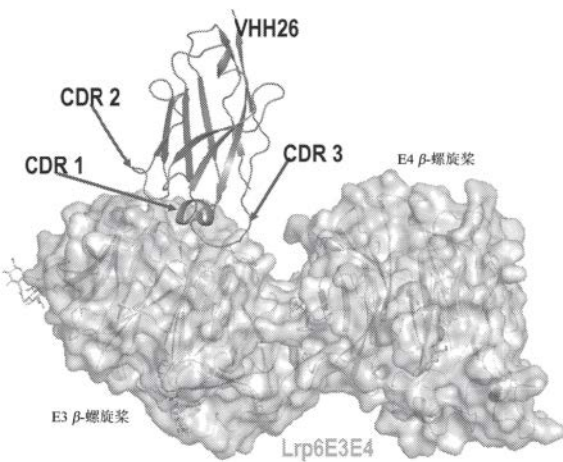
权利要求书1页 说明书70页
序列表157页 附图3页

(54) 发明名称

抗LRP5/6抗体和使用方法

(57) 摘要

本发明提供了抗LRP5/6单克隆抗体和相关组合物,所述抗LRP5/6单克隆抗体和相关组合物可以在用于治疗与Wnt通路信号传导相关的疾病和病症的各种治疗方法中的任一种治疗方法中使用。



1. 一种分离的抗体或其抗原结合片段,其与一种或多种LRP5或LRP6受体结合,其包括:
SEQ ID NO:107所示的CDRH1序列、SEQ ID NO:203所示的CDRH2序列和SEQ ID NO:452和609-618中任一个所示的CDRH3序列;或
SEQ ID NO:106所示的CDRH1序列、SEQ ID NO:204所示的CDRH2序列和SEQ ID NO:485所示的CDRH3序列。
2. 根据权利要求1所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其包括重链可变区,所述重链可变区包括SEQ ID NO:10或24所示的氨基酸序列。
3. 根据权利要求1所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是VHH。
4. 根据权利要求1所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是sdAb。
5. 根据权利要求1所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是融合蛋白。
6. 根据权利要求1所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其增加了通过所述细胞中的所述Wnt信号传导通路的信号传导。
7. 根据权利要求6所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其增加了通过所述Wnt信号传导通路的信号传导,其中所述Wnt信号传导通路是典型的Wnt信号传导通路。
8. 根据权利要求6所述的分离的抗体或其抗原结合片段,其增加了通过所述Wnt信号传导通路的信号传导,其中所述Wnt信号传导通路是非典型的Wnt信号传导通路。
9. 一种分离的多核苷酸,其对根据权利要求1到8中任一项所述的分离的抗体或其抗原结合片段进行编码。
10. 一种表达载体,其包括根据权利要求9所述的分离的多核苷酸。
11. 一种分离的宿主细胞,其包括根据权利要求10所述的表达载体。
12. 一种药物组合物,其包括生理学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂以及治疗有效量的根据权利要求1到8中任一项所述的分离的抗体或其抗原结合片段。
13. 一种用于体外激动细胞中的Wnt信号传导通路的方法,所述方法包括使所述细胞与根据权利要求1到8中任一项所述的分离的抗体或其抗原结合片段体外接触。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述抗体或其抗原结合片段与结合一种或多种卷曲蛋白(Fzd)受体的多肽序列融合。

抗LRP5/6抗体和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年12月19日提交的美国临时申请第62/607,879号和于2018年6月4日提交的美国临时申请第62/680,515号的优先权,所述两个美国临时申请都通过全文引用的方式并入本文。

[0003] 关于序列表的声明

[0004] 与本申请相关的序列表以文本格式提供以代替纸质副本,并且在此通过引用并入本说明书中。含有序列表的文本文件的名称为SRZN_005_02W0_ST25.txt。文本文件为181KB,创建于2018年12月19日并且通过EFS-Web以电子方式提交。

技术领域

[0005] 本发明总体上涉及抗LRP5/6抗体、组合物以及所述抗LRP5/6抗体、组合物的使用方法。此类抗体可用于例如调节Wnt信号传导通路的方法。

背景技术

[0006] Wnt(“无翅相关整合位点”或“无翅和Int-1”或“无翅-Int”)配体和其信号在控制许多基本器官和组织(包含骨、肝、皮肤、胃、肠、肾、中枢神经系统、乳腺、味蕾、卵巢、耳蜗和许多其它组织)的发育、内稳态和再生中发挥了关键作用(例如,由Clevers、Loh和Nusse综述,2014;346:1table 1B8012)。对Wnt信号传导通路的调节具有治疗变性疾病和组织损伤的潜力。

[0007] 将调节Wnt信号传导作为治疗的挑战之一是存在多种Wnt配体和Wnt受体、卷曲蛋白1-10(Fzd1-10),其中许多组织表达多种Fzd和重叠的Fzd。典型的Wnt信号还涉及作为共受体的低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白5(LRP5)或低密度脂蛋白(LDL)受体相关蛋白6(LRP6),除了Fzd之外,所述共受体也在各种组织中广泛表达。因此,在本领域中显然需要与一种或多种Fzd、LRP5或LRP6特异性结合的结合部分,如抗体。本发明解决了此需要。

发明内容

[0008] 一种分离的抗体或其抗原结合片段,其与一种或多种LRP5或LRP6受体结合,其包括包含以下的序列:针对表1A的抗体中的任何抗体所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3序列;和/或针对表1A的抗体中的任何抗体所示的CDRL1、CDRL2和CDRL3序列,或所述抗体或其抗原结合片段的变体,所述变体包括一个或多个氨基酸修饰,其中所述变体在所述CDR序列中包括少于8个氨基酸取代。在特定实施例中,所述分离的抗体或其抗原结合片段包括:包括与SEQ ID NO:1-24中的任一个所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列的重链可变区;或包括SEQ ID NO:1-24中的任一个所示的氨基酸序列的重链可变区。

[0009] 在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段是人源化的。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段是单链抗体、scFv、缺乏铰链区的单价抗体、VHH或单结构域抗体(sdAb)或迷你体。在特

定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段是VHH或sdAb。在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段是Fab或Fab'片段。

[0010] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段是融合蛋白。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与结合一种或多种Fzd受体的多肽序列融合。在某些实施例中,结合一种或多种Fzd受体的所述多肽序列是与一种或多种Fzd受体结合的抗体或其抗原结合片段。

[0011] 在某些实施例中,本文公开的所述分离的抗体或其抗原结合片段中的任一种分离的抗体或其抗原结合片段与LRP5、LRP6或LRP5和LRP6两者结合。

[0012] 在相关实施例中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合片段,其与本文公开的抗体中的任一种抗体竞争与LRP5或LRP6结合。

[0013] 在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段以50 μ M或更低的KD与LRP5或LRP6结合。

[0014] 在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段调节细胞,任选地,哺乳动物细胞中的Wnt信号传导通路。在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段增加了通过细胞中的Wnt信号传导通路的信号传导。在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段减少了通过细胞中的Wnt信号传导通路的信号传导。在某些实施例中,所述Wnt信号传导通路是典型的Wnt信号传导通路或非典型的Wnt信号传导通路。

[0015] 在另外的相关实施例中,本公开提供了一种对本文公开的抗体或其抗原结合片段进行编码的分离的多核苷酸。在某些实施例中,本公开提供了一种包括分离的多核苷酸的表达载体和包括所述表达载体的分离的宿主细胞。

[0016] 在另一个实施例中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括生理学上可接受的赋形剂、稀释剂或载剂以及治疗有效量的本文公开的分离的抗体或其抗原结合片段。

[0017] 在另外的实施例中,本公开提供了一种用于激动细胞中的Wnt信号传导通路的方法,所述方法包括使所述细胞与本文公开的增加Wnt信号传导的分离的抗体或其抗原结合片段接触。在特定实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是包括结合一种或多种卷曲蛋白(Fzd)受体的多肽序列的融合蛋白。

[0018] 在另一个实施例中,本公开提供了一种用于抑制细胞中的Wnt信号传导通路的方法,所述方法包括使所述细胞与本文公开的抑制Wnt信号传导的分离的抗体或其抗原结合片段接触。

[0019] 在另一个实施例中,本公开包括一种用于治疗患有与Wnt信号传导减少相关的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包括本文公开的作为Wnt信号传导通路的激动剂的分离的抗体或其抗原结合片段。在特定实施例中,所述疾病或病症选自以下组成的组:骨折、应力性骨折、椎体压缩性骨折、骨关节炎、骨质疏松症、骨质疏松性骨折、不愈合骨折、延迟愈合骨折、脊柱融合、脊柱外科手术的术前优化、骨坏死、植入物或矫形装置的骨整合、成骨不全症、骨移植、腱修复、腱-骨整合、牙齿生长和再生、颌面外科手术、牙种植、牙周病、颌面重建,颌、髌或股骨头坏

死,无血管性坏死、脱发、听觉损失、前庭功能减退、黄斑变性、年龄相关性黄斑变性(AMD)、玻璃体视网膜病变、视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、视网膜变性疾病、富克斯氏营养不良(Fuchs'dystrophy)、角膜疾病、中风、创伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌肉萎缩症、骨骼肌减少症和恶病质的肌肉萎缩、影响血脑屏障(BBB)的疾病、脊髓损伤、脊髓疾病、口腔粘膜炎、短肠综合征、炎性肠病(IBM)、代谢综合征、糖尿病、血脂异常、胰腺炎、胰腺外分泌功能不全、伤口愈合、糖尿病足溃疡、褥疮、静脉性下肢溃疡(venous leg ulcer)、大疱表皮松解、皮肤发育不全、心肌梗塞、冠状动脉疾病、心力衰竭、造血细胞病症、免疫缺陷、移植物抗宿主病、急性肾损伤、慢性肾脏疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、特发性肺纤维化、所有原因的急性肝衰竭、药品诱导的急性肝衰竭、酒精性肝病、所有原因的慢性肝衰竭、肝硬化、所有原因的肝纤维化、门脉高压、所有原因的慢性肝功能不全、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)(脂肪肝)、酒精性肝炎、丙型肝炎病毒诱导的肝病(HCV)、乙型肝炎病毒诱导的肝病(HBV)、其它病毒性肝炎(例如,甲型肝炎病毒诱导的肝病(HAV)和丁型肝炎病毒诱导的肝病(HDV))、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝炎、肝脏外科手术、肝损伤、肝移植、肝脏外科手术和移植中的“小肝(small for size)”综合征、先天性肝脏疾病和病症,由遗传疾病、变性、老化、药品或损伤引起的任何其它肝脏病症或疾病。

[0020] 在相关实施例中,本公开提供了一种用于治疗患有与Wnt信号传导增加或增强相关的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包括本文公开的作为Wnt信号传导通路的抑制剂的分离的抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述疾病或病症选自以下组成的组:肿瘤和癌症、变性病症、纤维化、心力衰竭、冠状动脉疾病、异位骨化、骨硬化病和先天性高骨量病症。

附图说明

[0021] 图1示出了LRP6E3E4:VHH26结合复合物的晶体结构的图形表示。LRP6E3E4以透明灰色表示,并且VHH26以深灰色表示。标记了VHH26的CDR环的位置。LRP6E3E4的表面上的聚糖以条状物表示的形式示出。

[0022] 图2示出了LRP6E3E4:VHH36结合复合物的晶体结构的图形表示。LRP6E3E4以透明灰色示出,并且VHH36以深灰色示出。标记了VHH36的CDR环的位置。LRP6E3E4的表面上的聚糖以条状物表示的形式示出。

[0023] 图3A示出了使用A375 Wnt报告基因测定法的Wnt激活。图3B示出了在添加Rspo的情况下HEK293细胞中的Wnt报告激活。在两种测定法中测试的克隆是Wnt替代分子,所述Wnt替代分子包括与LRP VHH或sdAb结合物组合的Fzd结合物18R5 scFv。FLAG和His标签附接到18R5:LRP替代分子。

具体实施方式

[0024] 本公开涉及与LRP5和/或LRP6特异性结合的抗体和其抗原结合片段,特别是具有特定LRP受体特异性和功能性质的抗体。本发明的一个实施例涵盖能够与LRP5和/或LRP6结合并调节下游Wnt通路信号传导和生物学效应的特异性人源化抗体和其片段。为了方便起见,术语“抗LRP5/6”用于共同地指代与LRP5和/或LRP6中的任一个或两个结合的抗体或其抗原结合片段。

[0025] 本发明的实施例涉及抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段在诊断、评定和治疗与Wnt信号传导通路相关的疾病和病症中的用途。在某些实施例中，主题抗体用于治疗或预防与Wnt信号传导异常(例如，增加或减少)相关的疾病和病症或针对其减少或增加Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病和病症。

[0026] 除非特别相反地指出，否则本发明的实践将采用本领域范围内的病毒学、免疫学、微生物学、分子生物学和重组DNA技术的常规方法，其中许多方法在下文中出于说明的目的而描述。此类技术在文献中进行了充分解释。参见例如，《现代分子生物学实验指南(Current Protocols in Molecular Biology)》或《现代免疫学实验指南(Current Protocols in Immunology)》，纽约州纽约市的约翰威利父子公司(John Wiley&Sons, New York, N.Y.) (2009)；Ausubel等人，《精编分子生物学实验指南(Short Protocols in Molecular Biology)》，第3版，威利父子公司，1995；Sambrook和Russell，《分子克隆：实验室手册(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)》(第3版，2001)；Maniatis等人《分子克隆：实验室手册》(1982)；《DNA克隆：实用方法(DNA Cloning: A Practical Approach)》第I和II卷(D.Glover编辑)；《寡核苷酸合成(Oligonucleotide Synthesis)》(N.Gait编辑，1984)；《核酸杂交(Nucleic Acid Hybridization)》(B.Hames和S.Higgins编辑，1985)；《转录和翻译(Transcription and Translation)》(B.Hames和S.Higgins编辑，1984)；《动物细胞培养(Animal Cell Culture)》(R.Freshney编辑，1986)；Perbal，《分子克隆实用指南(A Practical Guide to Molecular Cloning)》(1984)以和其它相似参考文献。

[0027] 如在本说明书和所附权利要求书中所使用的，单数形式“一个”、“一种”以及“所述”包含复数指代，除非上下文另有明确指示。

[0028] 贯穿本说明书，除非上下文另外要求，否则词语“包括”或如“包括了”或“包括着”等变体应当理解为意指包含一个所述的要素或整体、或多个要素或整体的组，但不排除任何其他一个要素或整体、或多个要素或整体的组。

[0029] 除非另外明确地说明，否则本说明书中的每个实施例在进行必要的修改后适用于所有其它实施例。

[0030] 标准技术可以用于重组DNA、寡核苷酸合成和组织培养和转化(例如，电穿孔、脂质转染)。酶促反应和纯化技术可以根据制造商的说明书执行，或者如本领域通常实现的或如本文所述的执行。这些和相关的技术和程序通常可以根据本领域熟知的并且如在本说明书通篇引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所描述的常规方法执行。除非提供具体的定义，否则与本文所述的分子生物学、分析化学、合成有机化学以及药用和药物化学结合使用的命名和所述分子生物学、分析化学、合成有机化学以及药用和药物化学的实验室程序和技术是本领域公知和常用的那些。标准技术可以用于重组技术、分子生物学、微生物学、化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。

[0031] 本发明的实施例涉及与LRP5和/或LRP6结合的抗体。SEQ ID NO:1-24示出了说明性抗体或其抗原结合片段或其互补决定区(CDR)的序列。

[0032] 如本领域众所周知的，抗体是能够通过位于免疫球蛋白分子的可变区中的至少一个表位识别位点特异性结合如碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等靶标的免疫球蛋白分子。如本文所使用的，所述术语不仅涵盖完整多克隆或单克隆抗体，而且涵盖其片段(如dAb、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、单链(scFv)、VHH或sdAb(也称为纳米体)、其合成变体、天然存

在的变体、包括具有拥有所需特异性的抗原结合片段的抗体部分的融合蛋白、人源化抗体、嵌合抗体以及包括具有所需特异性的抗原结合位点或片段(表位识别位点)的免疫球蛋白分子的任何其它经修饰构型。通过基因融合构建的“双体”多价或多特异性片段(W094/13804;P.Holliger等人,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》90 6444-6448,1993)也是本文设想的抗体的特定形式。本文还包含包括连接到CH3结构域的scFv的迷你体(S.Hu等人,《癌症研究(Cancer Res.)》,56,3055-3061,1996)。参见例如Ward,E.S.等人,《自然(Nature)》341,544-546(1989);Bird等人,《科学(Science)》,242,423-426,1988;Huston等人,《美国国家科学院院刊(PNAS USA)》,85,5879-5883,1988;PCT/US92/09965;W094/13804;P.Holliger等人,《美国国家科学院院刊》90 6444-6448,1993;Y.Reiter等人,《自然生物技术(Nature Biotech)》,14,1239-1245,1996;S.Hu等人,《癌症研究》,56,3055-3061,1996。

[0033] 如本文所使用的术语“抗原结合片段”是指含有与关注的抗原,特别是LRP5和/或LRP6结合的免疫球蛋白重链和/或轻链的至少一个CDR的多肽片段。在这方面,本文所描述的抗体的抗原结合片段可以包括本文所示的来自结合LRP5和/或LRP6的抗体的VH和VL序列的1个、2个、3个、4个、5个或所有6个CDR。本文所描述的LRP5/6特异性抗体的抗原结合片段能够与LRP5和/或LRP6结合。在某些实施例中,抗原结合片段或包括抗原结合片段的抗体增加Wnt信号传导事件。在某些实施例中,抗体或抗原结合片段特异性结合和/或调节人Wnt信号传导通路的生物学活性。在某些实施例中,抗体或其抗原结合片段增加或减少Wnt信号传导。

[0034] 术语“抗原”是指能够由如抗体等选择性结合剂结合并且另外能够在动物中使用以产生能够结合所述抗原的表位的抗体的分子或分子的一部分。抗原可以具有一个或多个表位。在某些实施例中,当抗体在蛋白质和/或大分子的复杂混合物中优先识别其靶抗原时,所述抗体被认为与抗原特异性结合。在某些实施例中,当平衡解离常数 $\leq 10^{-7}$ 或 10^{-8} M时,抗体被认为与抗原特异性结合。在一些实施例中,平衡解离常数可以 $\leq 10^{-9}$ M或 $\leq 10^{-10}$ M。

[0035] 术语“表位”包含能够特异性结合免疫球蛋白或T细胞受体的任何决定簇,优选地多肽决定簇。表位是抗原的由抗体结合的区域。在某些实施例中,表位决定簇包含分子的化学活性表面基团,如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基,并且在某些实施例中可以具有特定三维结构特性和/或特定电荷特性。在某些实施例中,当抗体在蛋白质和/或大分子的复杂混合物中优先识别其靶抗原时,所述抗体被认为与抗原特异性结合。当平衡解离常数 $\leq 10^{-7}$ 或 10^{-8} M时,抗体被认为与抗原特异性结合。在一些实施例中,平衡解离常数可以 $\leq 10^{-9}$ M或 $\leq 10^{-10}$ M。

[0036] 在某些实施例中,如本文所描述的抗体和其抗原结合片段包含分别插入重链与轻链框架区(FR)组之间的重链和轻链CDR组,所述FR组提供对CDR的支持并且限定CDR相对于彼此的空间关系。如本文所使用的,术语“CDR组”是指重链或轻链V区的三个超变区。从重链或轻链的N端出发,这些区分别表示为“CDR1”、“CDR2”和“CDR3”。因此,抗原结合位点包含六个CDR,其包括来自重链和轻链V区中的每个的CDR组。包括单个CDR(例如,CDR1、CDR2或CDR3)的多肽在本文中被称为“分子识别单元”。对多种抗原-抗体复合物的晶体学分析已经证明CDR的氨基酸残基形成与结合的抗原的广泛接触,其中最广泛的抗原接触是与重链CDR3的抗原接触。因此,分子识别单元主要负责抗原结合位点的特异性。

[0037] 如本文所使用的,术语“FR组”是指框住重链或轻链V区的CDR组中的CDR的四个侧翼氨基酸序列。一些FR残基可以接触结合的抗原;然而,FR主要负责将V区折叠成抗原结合位点,特别是与CDR直接相邻的FR残基。在FR内,某些氨基酸残基和某些结构特征是非常高度保守的。在这方面,所有V区序列含有具有大约90个氨基酸残基的内部二硫环。当V区折叠成结合位点时,CDR被展示为形成抗原结合表面的突出的环基序。通常认识到存在FR的保守结构区,所述保守结构区将CDR环的折叠形状变成某些“典型”结构——无论精确的CDR氨基酸序列如何。进一步地,已知某些FR残基参与非共价域间接触,所述非共价域间接触使抗体重链和轻链的相互作用稳定。

[0038] 免疫球蛋白可变结构域的结构和位置可通过参考目前可在因特网(immuno.bme.nwu.edu)上获得的Kabat,E.A.等人,《具有免疫学益处的蛋白质的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》第4版.美国卫生与人类服务部(US Department of Health and Human Services).1987和其更新来确定。可替代地,可以通过使用可在<http://www.imgt.org>获得的“IMGT® (国际ImMunoGeneTics 信息系统®)”来确定CDR(参见例如,Lefranc,M.-P.等人(1999)《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》,27:209-212;Ruiz,M.等人(2000)《核酸研究》,28:219-221;Lefranc,M.-P.(2001)《核酸研究》,29:207-209;Lefranc,M.-P.(2003)《核酸研究》,31:307-310;Lefranc,M.-P.等人(2004)《计算机生物学(In Silico Biol.)》,5,0006[Epub],5:45-60(2005)];Lefranc,M.-P.等人(2005)《核酸研究》,33:D593-597;Lefranc,M.-P.等人(2009)《核酸研究》,37:D1006-1012;Lefranc,M.-P.等人(2015)《核酸研究》,43:D413-422)。

[0039] “单克隆抗体”是指均匀抗体群,其中单克隆抗体包括表位的选择性结合中涉及的氨基酸(天然存在的和非天然存在的)。单克隆抗体是高度特异性的,针对单一表位。术语“单克隆抗体”不仅涵盖完整单克隆抗体和全长单克隆抗体,而且涵盖其片段(如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、单链(scFv)、其变体、包括抗原结合部分的融合蛋白、人源化单克隆抗体、嵌合单克隆抗体以及包括具有所需特异性的抗原结合片段(表位识别位点)和结合表位的能力的免疫球蛋白分子的任何其它经修饰构型。不旨在限制关于抗体的源或其形成的方式(例如,通过杂交瘤、噬菌体选择、重组表达、转基因动物等)。术语包含整个免疫球蛋白以及以上在“抗体”定义下描述的片段等。

[0040] 蛋白水解酶木瓜蛋白酶优先切割IgG分子以产生若干片段,所述片段(F(ab)片段)中的两个各自包括包含完整抗原结合位点的共价异二聚体。胃蛋白酶能够切割IgG分子以提供若干片段,包含包括两个抗原结合位点的F(ab')₂片段。用于根据本发明的某些实施例使用的Fv片段可以通过IgM的优先蛋白水解切割来产生,并且在极少的情况下可以通过IgG或IgA免疫球蛋白分子的优先蛋白水解切割来产生。然而,Fv片段更常见地是使用本领域已知的重组技术来衍生。Fv片段包含非共价V_H:V_L异二聚体,其包含保留天然抗体分子的许多抗原识别和结合能力的抗原结合位点。Inbar等人(1972)《美国国家科学院院刊》69:2659-2662;Hochman等人(1976)《生物化学(Biochem)》15:2706-2710;以及Ehrlich等人(1980)《生物化学》19:4091-4096。

[0041] 在某些实施例中,设想单链Fv或scFv抗体。例如,Kappa体(Ill等人,《蛋白质工程(Prot.Eng.)》10:949-57(1997);迷你体(Martin等人,《欧洲分子生物学学会杂志(EMBO J)》13:5305-9(1994);双体(Holliger等人,《美国国家科学院院刊》90:6444-8(1993);或

Janusins (Traunecker等人,《欧洲分子生物学学会杂志》10:3655-59 (1991) 以及 Traunecker等人,《国际癌症杂志增刊(Int.J.Cancer Suppl.)》7:51-52 (1992) 可以使用遵循本申请关于选择具有期望特异性的抗体的教导的标准分子生物学技术来制备。在其它实施例中,可以制备涵盖本公开的配体的双特异性或嵌合抗体。例如,嵌合抗体可以包括来自不同抗体的CDR和框架区,同时可以产生通过一个结合结构域与LRP5和/或LRP6特异性结合并通过第二结合结构域与第二分子特异性结合的双特异性抗体。这些抗体可以通过重组分子生物学技术来产生或者可以物理地缀合在一起。

[0042] 单链Fv(scFv)多肽是共价连接的 $V_H::V_L$ 异二聚体,其根据包含通过肽编码接头连接的 V_H 和 V_L 编码基因的基因融合表达。Huston等人(1988)《美国国家科学院院刊》85(16):5879-5883。已经描述了多种方法来辨别用于将天然聚合但是化学分离的轻多肽链和重多肽链从抗体V区转换成scFv分子的化学结构,所述scFv分子将折叠成基本上与抗原结合位点的结构类似的三维结构。参见例如Huston等人的美国专利第5,091,513号和第5,132,405号;和Ladner等人的美国专利第4,946,778号。

[0043] 在某些实施例中,如本文所描述的LRP5/6结合抗体采用双体的形式。双体是多肽的多聚体,每个多肽包括第一结构域和第二结构域,所述第一结构域包括免疫球蛋白轻链的结合区,所述第二结构域包括免疫球蛋白重链的结合区,所述两个结构域被连接(例如,通过肽接头)但是不能彼此缔合以形成抗原结合位点:抗原结合位点通过多聚体内一个多肽的第一结构域与多聚体内另一个多肽的第二结构域的缔合而形成(W094/13804)。

[0044] 抗体的dAb片段由VH结构域组成(Ward,E.S.等人,《自然》341,544-546 (1989))。

[0045] 在使用双特异性抗体的情况下,这些可以是常规的双特异性抗体,其可以以各种方式制造(Holliger,P.和Winter G.《现代生物技术评论(Current Opinion Biotechnol.)》4,446-449 (1993)),例如可以用化学方法制备或由杂交瘤制备,或者可以是上述双特异性抗体片段中的任一种双特异性抗体片段。可以仅使用可变结构域来构建没有Fc区的双体和scFv,从而潜在地减少抗独特型反应的影响。

[0046] 与双特异性完整抗体形成对照,双特异性双体也可以是特别有用的,因为所述双特异性双体可以容易地构建并且表达于大肠杆菌(E.coli.)中。可以使用噬菌体展示(W094/13804)来从文库中容易地选择具有合适结合特异性的双体(和许多其它多肽,如抗体片段)。如果双体的一个臂保持恒定,例如,具有针对抗原X的特异性,则可以产生其中另一个臂变化的文库并且选择具有合适特异性的抗体。双特异性完整抗体可以通过杵臼(knobs-into-holes)工程化方法来产生(J.B.B.Ridgeway等人,《蛋白质工程》,9,616-621, 1996)。

[0047] 在某些实施例中,本文所描述的抗体可以以UniBody®形式提供。UniBody®是去除了铰链区的IgG4抗体(参见GenMab Utrecht,荷兰;还参见例如,US20090226421)。此专利抗体技术产生具有比当前小抗体形式预期更长的治疗窗的稳定更小抗体形式。IgG4抗体被认为是惰性的,并且因此不与免疫系统相互作用。完整人类IgG4抗体可以通过消除抗体的铰链区进行修饰以获得具有相比于相应完整IgG4不同的稳定性质的半分子片段(GenMab, Utrecht)。二等分IgG4分子使得仅将一个区域留在可以结合同源抗原(例如,疾病目标)的UniBody®上,并且UniBody®因此单价地仅结合靶标细胞上的一个位点。对于某些癌症细胞表面抗原,此单价结合可能不刺激癌细胞如使用具有相同抗原特异性的二价抗体可以看

到的那样生长,并且因此 UniBody®技术可以为利用常规抗体可能难以治愈的一些类型的癌症提供治疗选择方案。当治疗一些形式的癌症时,UniBody®的小尺寸可能有很大好处,从而允许分子在较大实体瘤上更好地分布并且潜在地增加疗效。

[0048] 在某些实施例中,本公开的抗体可以采用VHH或sdAb的形式。VHH或sdAb由单一基因编码,并且在几乎所有原核和真核宿主,例如,大肠杆菌(参见例如,美国专利第6,765,087号)、霉菌(例如,曲霉(*Aspergillus*)或木霉(*Trichoderma*))和酵母(例如,酵母菌(*Saccharomyces*)、克鲁维酵母菌(*Kluyvermyces*)、汉逊酵母(*Hansenula*)或毕赤酵母(*Pichia*))(参见例如美国专利第6,838,254号)中高效地产生。生产工艺是可放大的,并且已经产生多个千克量的VHH或sdAb。可以将VHH或sdAb配制为具有长保质期的即用型溶液。Nanoclone®方法(参见例如,WO 06/079372)是一种用于基于B细胞的自动化高吞吐量选择,针对期望靶标来产生VHH或sdAb的专利方法。

[0049] 在某些实施例中,本文公开的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是人源化的。这涉及通常使用重组技术制备的嵌合分子,所述嵌合分子具有衍生自非人类物种的免疫球蛋白的抗原结合位点以及分子的基于人类免疫球蛋白的结构和/或序列的剩余免疫球蛋白结构。抗原结合位点可以包括融合到恒定结构域上的完整可变结构域或者仅包括接枝到可变结构域中的适当框架区上的CDR。表位结合位点可以是野生型或者由一个或多个氨基酸取代修饰。这消除了作为人类个体的免疫原的恒定区,但是仍然存在对外来可变区的免疫应答的可能性(LoBuglio,A.F.等人,(1989)《美国国家科学院院刊》86:4220-4224;Queen等人,《美国国家科学院院刊》(1988)86:10029-10033;Riechmann等人,《自然》(1988)332:323-327)。用于人源化本文公开的抗LRP5/6抗体的说明性方法包含美国专利第7,462,697号中描述的方法。

[0050] 另一种方法不仅着重于提供人类衍生的恒定区,而且着重于修饰可变区以便将其重塑成尽可能接近人类形式。已知重链和轻链的可变区含有三个互补决定区(CDR),所述CDR响应于讨论的表位而变化并且决定结合能力,被四个框架区(FR)侧接,所述FR在给定的物种中相对保守并且推定地为CDR提供支架。当关于特定表位制备非人类抗体时,可以通过将衍生自非人类抗体的CDR接枝到存在于待修饰的人类抗体中的FR上来对可变区进行“重塑”或“人源化”。已经通过以下报道了将此方法应用于各种抗体:Sato,K.等人,(1993)《癌症研究》53:851-856.Riechmann,L.,等人,(1988)《自然》332:323-327;Verhoeyen,M.,等人,(1988)《科学》239:1534-1536;Kettleborough,C.A.,等人,(1991)《蛋白质工程》4:773-3783;Maeda,H.,等人,(1991)《人抗体杂交瘤》2:124-134;Gorman,S.D.,等人,(1991)《美国国家科学院院刊》88:4181-4185;Tempest,P.R.,等人,(1991)《生物/技术(Bio/Technology)》9:266-271;Co,M.S.,等人,(1991)《美国国家科学院院刊》88:2869-2873;Carter,P.,等人,(1992)《美国国家科学院院刊》89:4285-4289;以及Co,M.S.等人,(1992)《免疫学杂志(J Immunol)》148:1149-1154。在一些实施例中,人源化抗体保留所有CDR序列(例如,含有来自小鼠抗体的所有六个CDR的人源化小鼠抗体)。在其它实施例中,人源化抗体具有关于原始抗体改变的一个或多个CDR(一个、两个、三个、四个、五个、六个),也称为“衍生自”来自原始抗体的一个或多个CDR的一个或多个CDR。

[0051] 在某些实施例中,本公开的抗体可以是嵌合抗体。在这方面,嵌合抗体包括抗LRP5/6抗体的可操作地连接或以其它方式融合到不同抗体的异源Fc部分的抗原结合片段。

在某些实施例中,异源Fc结构域是人源。在其它实施例中,异源Fc结构域可以来自来源于亲本抗体的不同Ig类别,包含IgA(包含子类别IgA1和IgA2)、IgD、IgE、IgG(包含子类别IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)以及IgM。在另外的实施例中,异源Fc结构域可以包括来自不同Ig类别中的一种或多种的CH2和CH3结构域。如以上关于人源化抗体所述,嵌合抗体的抗LRP5/6抗原结合片段可以仅包括本文所描述的抗体的CDR中的一个或多个(例如,本文所描述的抗体的1个、2个、3个、4个、5个或6个CDR),或者可以包括整个可变结构域(VL、VH或两者)。

[0052] 在某些实施例中,抗体或其片段的Fc区可以衍生自各种不同的Fc中的任一种,包含但不限于野生型或经修饰的IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其它同种型,例如野生型或经修饰的人IgG1、人IgG2、人IgG3、人IgG4、人IgG4Pro(包括防止IgG4半分子的形成的核心铰链区中的突变)、人IgA、人IgE、人IgM或被称为IgG1 LALAPG的经修饰的IgG1。已经表明L235A、P329G(LALA-PG)变体消除鼠IgG2a和人IgG1两者中的补体结合和固定以及Fc- γ 依赖性抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。在本文公开的IgG中的任一种的特定实施例中,IgG包括以下氨基酸取代中的一个或多个:N297G、N297A、N297E、L234A、L235A或P236G。

[0053] 在某些实施例中,本文公开的抗体或其抗原结合片段包含融合蛋白,例如Wnt信号传导通路激动剂融合蛋白,在本文中也称为“Wnt替代物”。本发明的Wnt替代物通常在与同源的卷曲蛋白受体结合方面具有生物学活性,并且在Wnt信号传导的激活方面具有生物学活性,即,所述替代物是Wnt激动剂。术语“Wnt激动剂活性”是指激动剂模拟Wnt蛋白与卷曲蛋白结合的作用或活性的能力。本发明的激动剂模拟Wnt活性的能力可以通过多种测定法来证实。本发明的激动剂通常引发与受体的天然配体引发的反应或活性相似或相同的反应或活性。具体地,本发明的激动剂增强了典型的Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路。如本文所使用的,术语“增强”是指Wnt/ β -连环蛋白信号传导的水平与在不存在本发明的激动剂的情况下的水平相比的可测量增加。

[0054] 在特定实施例中,Wnt信号传导通路激动剂融合蛋白(或Wnt替代物)包括本文公开的与特异性结合一种或多种卷曲蛋白(Fzd)受体的多肽融合的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段。在特定实施例中,与一种或多种Fzd受体特异性结合的多肽是抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,其是于2017年12月19日提交的题为“抗卷曲蛋白抗体和使用方法(Anti-Frizzled antibodies and Methods of Use)”、代理人案卷号为SRZN-004/00US的美国临时专利申请第62/607,877号中公开的抗体或其抗原结合片段,所述美国临时专利申请通过全文引用的方式并入本文。

[0055] 在某些实施例中,Fzd结合结构域可以选自以高亲和力,例如至少约 1×10^{-7} M、至少约 1×10^{-8} M、至少约 1×10^{-9} M或至少约 1×10^{-10} M的KD结合Fzd的任何结构域。适合的Fzd结合结构域包含但不限于:从头设计的Fzd结合蛋白、抗体衍生的结合蛋白(例如scFv、Fab等)以及一种或多种Fzd蛋白特异性结合的抗体的其它部分;VHH或sdAb衍生的结合结构域;基于打结素(knottin)的工程化支架;norrin和由其衍生的工程化结合片段、天然存在的Fzd结合结构域等。Fzd结合结构域可以是亲和力选择的,以增强与期望的Fzd蛋白或多种Fzd蛋白的结合以例如提供组织选择性。

[0056] 在一些实施例中,Fzd结合结构域与一种、两种、三种、四种、五种或更多种不同的卷曲蛋白,例如人卷曲蛋白Fzd1、Fzd2、Fzd3、Fzd4、Fzd5、Fzd6、Fzd7、Fzd8、Fzd9、Fzd10中的一种或多种人卷曲蛋白结合。在一些实施例中,Fzd结合结构域与Fzd1、Fzd2、Fzd5、Fzd7和

Fzd8结合。在其它实施例中,Fzd结合结构域对关注的一种或多种卷曲蛋白具有选择性,例如相对于其它卷曲蛋白,针对所述一种或多种期望的卷曲蛋白具有至少10倍、25倍、50倍、100倍、200倍或更多倍的特异性。

[0057] 在某些实施例中,Fzd结合结构域包括泛特异性卷曲蛋白抗体OMP-18R5(vantictumab)的六个CDR区。在某些实施例中,Fzd结合结构域是包括泛特异性卷曲蛋白抗体OMP-18R5(vantictumab)的六个CDR区的scFv。参见例如通过引用的方式具体并入本文中的美国专利第8507442号。例如,OMP-18R5的CDR序列包含:包括GFTFSHYTSL(SEQ ID NO:25)的重链CDR1、包括VISGDGSYTYADSVKG(SEQ ID NO:26)的重链CDR2和包括NFIKYVFAN(SEQ ID NO:27)的重链CDR3;以及(ii)包括SGDKLGKKYAS(SEQ ID NO:28)或SGDNIGSFYVH(SEQ ID NO:31)的轻链CDR1、包括EKDNRPSG(SEQ ID NO:29)或DKSNRPSG(SEQ ID NO:32)的轻链CDR2和包括SSFAGNSLE(SEQ ID NO:30)或QSYANTLSL(SEQ ID NO:33)的轻链CDR3。在特定实施例中,卷曲蛋白结合结构域是抗体或其衍生物,包含但不限于scFv、迷你体、VHH或sdAb以及包括这些CDR序列中的任一个的各种抗体模拟物。在某些实施例中,这些CDR序列包括一个或多个氨基酸修饰。

[0058] 在其它实施例中,Fzd结合结构域包括来自多种卷曲蛋白特异性抗体中的任一种卷曲蛋白特异性抗体的可变区序列或其CDR,所述多种卷曲蛋白特异性抗体是本领域中已知的并且可商购获得或者可以从头产生。卷曲蛋白多肽中的任一种卷曲蛋白多肽可以用作免疫原或在筛选测定法中用于开发抗体。卷曲蛋白结合结构域的非限制性实例包含可购自Biolegend的抗体,例如,针对人卷曲蛋白4(CD344)具有特异性的克隆CH3A4A7、针对人Fz9(CD349)具有特异性的克隆的W3C4E11;可购自艾博抗(Abcam)的抗体,例如,针对Fz7具有特异性的ab64636;针对人Fz4具有特异性的ab83042;针对人Fz7具有特异性的ab77379;针对人Fz8具有特异性的ab75235;针对人Fz9具有特异性的ab102956;等。适合的抗体的其它实例尤其描述于美国专利申请20140105917;美国专利申请20130230521;美国专利申请20080267955;美国专利申请20080038272;美国专利申请20030044409;等,所述美国专利申请各自通过引用的方式具体并入本文。

[0059] 替代物的Fzd结合部分可以是被选择用于与Wnt蛋白的卷曲蛋白结合区域的结构同源的工程化蛋白。此类蛋白质可以通过筛选结构数据库的同源性来鉴别。由此鉴别出初始蛋白,例如微生物Bh1478蛋白。然后,天然蛋白被工程化以提供增加亲和力的氨基酸取代,并且可以通过亲和力成熟进行进一步的选择以便在与期望的卷曲蛋白结合时具有增加的亲和力和选择性。卷曲蛋白结合部分的非限制性实例包含Fz27和Fz27-B12蛋白。

[0060] 抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段和Fzd结合结构域可以直接连接或者可以被接头(例如,多肽接头或非肽接头等)分开。结合一种或多种Fzd受体的Wnt替代物的区域和结合LRP5和/或LRP6的Wnt替代物的区域可以是连续的或者被接头(例如,多肽接头或非肽接头等)分开。接头的长度以及因此结合结构域之间的间隔可以用于调节信号强度并且可以根据Wnt替代物的期望用途进行选择。结合结构域之间的加强距离可以有所变化,但在某些实施例中可以小于约100埃、小于约90埃、小于约80埃、小于约70埃、小于约60埃或小于约50埃。在一些实施例中,接头是刚性接头,在其它实施例中,接头是柔性接头。在接头是肽接头的情况下,接头在长度上可以为约1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27

个、28个、29个、30个或更多个氨基酸,并且具有足够的长度和氨基酸组成来加强结合结构域之间的距离。在一些实施例中,接头包括一个或多个甘氨酸和/或丝氨酸残基或由其组成。

[0061] Wnt替代物可以例如通过Fc结构域、借助于级联、卷曲螺旋、多肽拉链、生物素/抗生物素蛋白或抗生物素链菌素多聚化等来进行多聚化。Wnt替代物还可以与本领域中已知的如PEG、Fc等部分连接以增强体内稳定性。

[0062] 在某些实施例中,Wnt替代物通过与一种或多种Fzd蛋白以及LRP5和/或LRP6结合,特别是通过与细胞表面(例如,人类细胞的表面)上的这些蛋白结合而直接激活典型的Wnt信号传导。Wnt替代物对Wnt信号传导的直接激活与Wnt信号传导的加强相反,其仅在存在天然Wnt蛋白时才增强活性。

[0063] 本Wnt替代物例如通过模拟Wnt蛋白与卷曲蛋白结合的作用或活性来激活Wnt信号传导。本发明的Wnt替代物模拟Wnt活性的能力可以通过多种测定法来证实。Wnt替代物通常引发与受体的天然配体引发的反应或活性相似或相同的反应或活性。具体地,本发明的Wnt替代物增强了典型的Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路。如本文所使用的,术语“增强”是指与不存在本发明的Wnt替代物的情况相比,Wnt/ β -连环蛋白信号传导水平的可测量增加。

[0064] 在某些实施例中,本文公开的抗体或其抗原结合片段抑制Wnt通路信号传导。在特定实施例中,抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段的结合阻断或抑制内源性Wnt与细胞表面上的一种或多种LRP5/6受体的结合,从而减少或抑制Wnt信号传导。

[0065] 在本领域中已知多种用于测量典型的Wnt/ β -连环蛋白信号传导水平的方法。这些方法包含但不限于测量以下的测定法:Wnt/ β -连环蛋白靶基因表达;TCF报告基因表达; β -连环蛋白稳定;LRP磷酸化;Axin从细胞质易位到细胞膜并且结合LRP。典型的Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路最终通过转录因子TCF7、TCF7L1、TCF7L2和LEF引起基因表达的变化。在许多细胞和组织中已经表征了对Wnt激活的转录应答。由此,通过本领域众所周知的方法进行的全局转录谱可以用于评定Wnt/ β -连环蛋白信号传导激活或抑制。

[0066] Wnt应答性基因表达的变化通常由TCF和LEF转录因子介导。TCF报告基因测定法评定TCF/LEF控制基因的转录变化以确定Wnt/ β -连环蛋白信号传导的水平。TCF报告基因测定法最早由Korinek,V.等人,1997描述。此方法也称为TOP/FOP,其涉及使用位于最小c-Fos启动子驱动荧光素酶表达上游的最佳TCF基序CCTTTGATC的三个拷贝或突变基序CCTTTGGCC的三个拷贝(分别为pTOPFI-ASH和pFOPFI-ASH),以确定内源性 β -连环蛋白/TCF4的反式激活活性。这两个报告基因活性的较高比率(TOP/FOP)指示较高的 β -连环蛋白/TCF4活性,而这两个报告基因活性的较低比率指示较低的 β -连环蛋白/TCF4活性。

[0067] 对Wnt信号进行应答的各种其它报告转基因在动物中完整存在,并且因此有效地反映了内源性Wnt信号传导。这些报告基因基于多聚化的TCF结合位点,所述多聚的TCF结合位点驱动LacZ或GFP的表达,这可通过本领域已知的方法容易地检测。这些报告基因包含:TOP-GAL、BAT-GAL、ins-TOPEGFP、ins-TOPGAL、LEF-EGFP、Axin2-LacZ、Axin2-d2EGFP、Lgr5tm1(cre/ERT2)、TOPdGFP。

[0068] 在某些情况下,由与TCF转录因子和TNIK形成复合物介导的去磷酸化 β -连环蛋白向膜的募集、 β -连环蛋白的稳定化和磷酸化状态以及 β -连环蛋白向细胞核的易位(Klapholz-Brown Z等人,《公共科学图书馆期刊》2(9) e945,2007)是Wnt信号传导通路中的

关键步骤。稳定化由抑制“破坏”复合物的Disheveled家族蛋白介导,因此减少了细胞内 β -连环蛋白的降解,并且此后 β -连环蛋白易位到细胞核。因此,测量细胞中 β -连环蛋白的水平和位置很好地反映了Wnt/ β -连环蛋白信号传导的水平。这种测定法的非限制性实例是“Bioluminescence β -连环蛋白重分布测定法”(赛默科技(Thermo Scientific)),其提供稳定表达与增强型绿色荧光蛋白(EGFP)的C端融合的人 β -连环蛋白的重组U2OS细胞。利用荧光显微镜或HCS平台执行成像和分析,从而允许EGFP- β -连环蛋白的水平和分布可视化。

[0069] 抑制破坏复合物的另一种方式是通过将Axin募集到Wnt共受体LRP的细胞质尾区来去除Axin。Axin已经表现出优先结合LRP尾区的磷酸化形式。因此,例如用GFP-Axin融合蛋白可视化Axin易位是用于评定Wnt/ β -连环蛋白信号传导水平的另一种方法。

[0070] 在某些实施例中,如在上述测定法中测量的,例如在TOPFIash测定法中测量的,与中性物质诱导的 β -连环蛋白信号传导或阴性对照相比,Wnt信号传导通路激动剂将典型的Wnt通路信号传导(例如, β -连环蛋白信号传导)增强或增加至少30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、150%、200%、250%、300%、400%或500%。阴性对照可以包含在这些测定法中。在特定实施例中,在上述测定法中测量时,例如在TOPFIash测定法或本文提及的其它测定法中的任一种测定法中测量时,与不存在激动剂的情况下的活性相比,Wnt激动剂可以将 β -连环蛋白信号传导增强2倍、5倍、10倍、100倍、1000倍、10000倍或更多倍。

[0071] 在某些实施例中,如在上述测定法中测量的,例如在TOPFIash测定法中测量的,与存在中性物质的情况下观察到的 β -连环蛋白信号或阴性对照相比,Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂将典型的Wnt通路信号传导(例如, β -连环蛋白信号传导)抑制或减少至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%或100%。在这些测定法中可以包含阳性对照。

[0072] 当在本文中使用时,“Wnt基因产物”或“Wnt多肽”涵盖天然序列Wnt多肽、Wnt多肽变体、Wnt多肽片段和嵌合Wnt多肽。在特定实施例中,Wnt多肽是天然人全长成熟Wnt蛋白。

[0073] 例如,本申请中关注的人天然序列Wnt蛋白包含以下:Wnt-1 (GenBank登录号NM_005430);Wnt-2 (GenBank登录号NM_003391);Wnt-2B (Wnt-13) (GenBank登录号NM_004185 (同种型1)、NM_024494.2 (同种型2))、Wnt-3 (RefSeq.:NM_030753)、Wnt3a (GenBank登录号NM_033131)、Wnt-4 (GenBank登录号NM_030761)、Wnt-5A (GenBank登录号NM_003392)、Wnt-5B (GenBank登录号NM_032642)、Wnt-6 (GenBank登录号NM_006522)、Wnt-7A (GenBank登录号NM_004625)、Wnt-7B (GenBank登录号NM_058238)、Wnt-8A (GenBank登录号NM_058244)、Wnt-8B (GenBank登录号NM_003393)、Wnt-9A (Wnt-14) (GenBank登录号NM_003395)、Wnt-9B (Wnt-15) (GenBank登录号NM_003396)、Wnt-10A (GenBank登录号NM_025216)、Wnt-10B (GenBank登录号NM_003394)、Wnt-11 (GenBank登录号NM_004626)、Wnt-16 (GenBank登录号NM_016087))。尽管每个成员与家族具有不同程度的序列同一性,但是所有成员均对含有间距高度保守的23-24个保守半胱氨酸残基的较小(即,39-46kD)、酰化、棕榈酰化、分泌的糖蛋白进行编码(McMahon, A P等人,《遗传学趋势(Trends Genet.)》1992;8:236-242;Miller, J R.《基因组生物学(Genome Biol.)》2002;3(1):3001.1-3001.15)。关注的其它天然序列Wnt多肽包含来自任何哺乳动物的上述直系同源物,所述哺乳动物包含家养和农场动物以及动物园、实验室或宠物动物,如狗、猫、牛、马、绵羊、猪、山羊、兔、大鼠、小鼠、青蛙、斑马鱼、果

蝇、蠕虫等。

[0074] 本文使用的“Wnt通路信号传导”或“Wnt信号传导”指代生物活性Wnt通过其对细胞施加其作用以调节细胞的活性的机制。Wnt蛋白通过与Wnt受体结合来调节细胞活性,所述Wnt受体包含来自蛋白质的卷曲蛋白(Fzd)家族的蛋白质、来自蛋白质的ROR家族的蛋白质、来自蛋白质的LRP家族的蛋白LRP5和LRP6、蛋白FRL1/crypto和蛋白Derailed/Ryk。一旦通过Wnt结合激活,一种或多种Wnt受体就将激活一个或多个细胞内信号传导级联。这些包含典型的Wnt信号传导通路;Wnt/平面细胞极性(Wnt/PCP)通路;Wnt-钙(Wnt/ Ca^{2+})通路(Giles,RH等人(2003)《生物化学与生物物理学报(Biochim Biophys Acta)》1653,1-24;Peifer,M.等人(1994)《发育(Development)》120:369-380;Papkoff,J.等人(1996)《分子与细胞生物学》16:2128-2134;Veeman,M.T.等人(2003)《发育细胞(Dev.Cell)》5:367-377);以及如本领域所公知的其它Wnt信号传导通路。

[0075] 例如,典型的Wnt信号传导通路的激活引起细胞内蛋白 β -连环蛋白的磷酸化的抑制,从而导致 β -连环蛋白在细胞溶质中积累,并随后易位到细胞核,在所述细胞核处, β -连环蛋白与转录因子(例如,TCF/LEF)相互作用以激活靶基因。Wnt/PCP通路的激活会激活RhoA、c-Jun N端激酶(JNK)和nemo样激酶(NLK)信号传导级联,以控制如组织极性和细胞运动等生物过程。通过结合Wnt-4、Wnt-5A或Wnt-11激活Wnt/ Ca^{2+} 引起细胞内钙离子的释放,这激活了钙敏感酶,如蛋白激酶C(PKC)、钙-钙调素依赖性激酶II(CamKII)或钙调磷酸酶(CaCN)。通过测定上述信号传导通路的活性,可以容易地确定抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的生物学活性。

[0076] 在某些实施例中,抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段的功能性质可以使用技术人员已知的多种方法来评定,所述多种方法包含例如使用体外或体内模型(包括但不限于本文所述的任何体外或体内模型)应答于Wnt、癌细胞和/或肿瘤生长抑制的亲和力/结合测定法(例如,表面等离子体共振、竞争性抑制测定法)、细胞毒性测定法、细胞活力测定法、细胞增殖或分化测定法。其它测定法可以测试本文所述抗体阻断正常Wnt/LRP5/6介导的应答的能力。还可以测试本文所述的抗体和其抗原结合片段对LRP5/6受体内在化、体外和体内功效等的影响。可以使用技术人员已知的公认的方案或可商购的试剂盒执行此类测定(参见例如《现代分子生物学实验指南》(格林出版联合公司(Greene Publ.Assoc.Inc.)和纽约州纽约市的约翰威利父子公司);《现代免疫学实验指南》(由纽约州纽约市的约翰威立父子公司)的John E.Coligan、Ada M.Kruisbeek、David H.Margulies、Ethan M.Shevach、Warren Strober 2001编辑)。

[0077] 在某些实施例中,LRP5/6结合抗体包括本文所述的抗体的CDR中的一个或多个。在这方面,已表明在一些情况下可以执行抗体的仅VHCDR3的转移,同时仍保留期望的特异性结合(Barbas等人,《美国国家科学院院刊》(1995)92:2529-2533)。还参见McLane等人,《美国国家科学院院刊》(1995)92:5214-5218,Barbas等人,《美国化学学会杂志(J.Am.Chem.Soc.)》(1994)116:2161-2162。

[0078] Marks等人(《生物/技术》,1992,10:779-783)描述了产生抗体可变结构域的组库的方法,其中针对在可变结构域的5'端或邻近5'端处的通用引物用于连接通用引物到人VH基因的第三框架区,以提供缺少CDR3的VH可变结构域的组库。Marks等人进一步描述了此组库如何与特定抗体的CDR3组合。使用类似的技术,可以用缺少CDR3的VH或VL结构域的组库

改组目前描述的抗体的CDR3衍生的序列,并且将改组的完整VH或VL结构域与同源的VL或VH结构域组合以提供结合LRP5和/或LRP6的抗体或其抗原结合片段。然后,可以在适合的宿主系统(如W092/01047的噬菌体展示系统)中展示此组库,以便可以选择适合的抗体或其抗原结合片段。组库可以由至少约 10^4 个单个成员且提高若干个数量级,例如到约 10^6 个到 10^8 个或 10^{10} 个或更多个成员组成。Stemmer(《自然》,1994,370:389-391)也公开了类似的改组或组合技术,他描述了与 β -内酰胺酶基因有关的技术,但观察到所述方法可以用于抗体的产生。

[0079] 另外的替代方案是使用一个或多个选择的VH和/或VL基因的随机诱变来产生携带本文所述的发明实施例的一个或多个CDR衍生的序列的新颖的VH或VL区,以在整个可变结构域内产生突变。这种技术由使用了易错PCR的Gram等人(1992,《美国国家科学院院刊》,89:3576-3580)描述。可以使用的另一种方法是将诱变引导到VH或VL基因的CDR区。此类技术由Barbas等人(1994,《美国国家科学院院刊》,91:3809-3813)和Schier等人(1996,《分子生物学杂志》263:551-567)公开。

[0080] 在某些实施例中,本文所述的抗体的特异性VH和/或VL可以用于筛选互补可变结构域的文库,以鉴定具有期望性质(如对LRP5和/或LRP6具有增加的亲和力)的抗体。此类方法例如在Portolano等人,《免疫学杂志》(1993)150:880-887;Clarkson等人,《自然》(1991)352:624-628中描述。

[0081] 也可以使用其它方法来混合和匹配CDR,以鉴定具有期望结合活性(如与LRP5和/或LRP6结合)的抗体。例如:Klimka等人,《英国癌症杂志(British Journal of Cancer)》(2000)83:252-260描述了使用小鼠VL和人VH文库的筛选工艺,其中CDR3和FR4从小鼠VH保留。在获得抗体后,针对人VL文库筛选VH以获得结合抗原的抗体。Beiboer等人,《分子生物学杂志》(2000)296:833-849描述了使用完整的小鼠重链和人轻链文库的筛选工艺。在获得抗体后,将一个VL与人VH文库组合,其中保留了小鼠的CDR3。获得了能够结合抗原的抗体。Rader等人,《美国国家科学院院刊》(1998)95:8910-8915描述了与上述Beiboer等人类似的工艺。

[0082] 这些刚刚描述的技术本身在本领域中是已知的。然而,本领域技术人员将能够使用本领域常规方法,根据本文所述的本发明的若干个实施例,使用此类技术来获得抗体或其抗原结合片段。

[0083] 本文还公开了一种用于获得对LRP5和/或LRP6抗原具有特异性的抗体抗原结合结构域的方法,所述方法包括通过氨基酸序列中的一个或多个氨基酸的添加、缺失、取代或插入来提供本文所示的VH结构域、作为VH结构域的氨基酸序列变体的VH结构域;任选地将由此提供的VH结构域与一个或多个VL结构域组合;以及测试VH结构域或一个或多个VH/VL组合以鉴定特异性结合成员或对LRP5和/或LRP6具有特异性并任选地具有一种或多种期望性质的抗体抗原结合结构域。VL结构域可以具有基本上如本文所示的氨基酸序列。可以采用类似的方法,其中将本文公开的VL结构域的一个或多个序列变体与一个或多个VH结构域组合。

[0084] 在特定实施例中,抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段是水溶性的。“水溶性”意指在不存在清洁剂的情况下可溶于水性缓冲液,通常以提供生物有效剂量的多肽的浓度可溶的组合物。水溶性的组合物形成基本上均质的组合物,所述基本上均质的组合物的比活性为

所述基本上均质的组合物从其纯化的起始材料的比活性的至少约5%，通常为起始材料的比活性的至少约10%、20%或30%，更通常为起始材料的比活性的约40%、50%或60%，并且可以为约50%、约90%或更大。本发明的抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段（包含Wnt替代物）通常形成浓度为至少25 μ M或更高，例如，至少25 μ M、40 μ M或50 μ M，通常至少60 μ M、70 μ M、80 μ M或90 μ M，有时多达100 μ M、120 μ M或150 μ M的基本上均质的水溶液。换句话说，本发明的组合物通常形成浓度为约0.1mg/ml、约0.5mg/ml、约1mg/ml或更大的基本上均质的水溶液。

[0085] 与抗体或多肽“特异性结合”或“优先结合”（在本文中可互换使用）的表位是本领域中公知的术语，并且用于确定这种特异性或优先结合的方法也是本领域中公知的。如果分子与特定细胞或物质比其与替代性细胞或物质更频繁地、更快速地、持续时间更长地和/或亲和力更大地反应或缔合，则所述分子被称为展现出“特异性结合”或“优先结合”。如果抗体比其与其它物质亲和力更大地、亲合性更高地、更容易地和/或持续时间更长地结合，则所述抗体与靶标“特异性地结合”或“优先地结合”。例如，与LRP5特异性地结合或优先地结合的抗体是比其结合LRP6或非LRP5/6蛋白亲和力更大地、亲合性更高地、更容易和/或持续时间更长地结合LRP5的抗体。通过阅读此定义还应理解，例如特异性或优先结合第一靶标的抗体（或部分或表位）可以或不特异性或优先结合第二靶标。如此，“特异性结合”或“优先结合”不一定需要（尽管其可以包含）排他结合。通常，但不是必然地，提及结合意指优先结合。

[0086] 免疫结合通常是指在免疫球蛋白分子与抗原之间发生的类型的非共价相互作用，例如通过说明而非限制的方式，由于静电的、离子的、亲水的和/或疏水的吸引力或排斥力、空间力、氢键结合、范德华力和其它相互作用，免疫球蛋白对所述抗原具有特异性。可以在相互作用的解离常数（ K_d ）方面表达免疫结合相互作用的强度或亲和力，其中更小的 K_d 表示更大的亲和力。可以使用本领域中公知的方法对所选多肽的免疫结合性质定量。一个这种方法需要测量抗原结合位点/抗原复合物形成和解离的速率，其中那些速率取决于复合物配偶体的浓度、相互作用的亲和力并且取决于同样在两个方向上影响速率的几何参数。因此，可以通过计算缔合和解离的浓度和实际速率来确定“缔合速率常数”（ K_{on} ）和“解离速率常数”（ K_{off} ）。 K_{off}/K_{on} 的速率实现消除与亲和力无关的所有参数，并且因此等于解离常数 K_d 。通常参见Davies等人，(1990)《生物化学年鉴 (Annual Rev. Biochem.)》59:439-473。

[0087] 在某些实施例中，抗LRP5/6抗体以小于或等于约 1×10^{-4} M、小于或等于约 1×10^{-5} M、小于或等于约 1×10^{-6} M、小于或等于约 1×10^{-7} M、小于或等于约 1×10^{-8} M、小于或等于约 1×10^{-9} M或至少约 1×10^{-10} M的 K_D 结合LRP5和/或LRP6。在某些实施例中，本文所述的抗LRP5/6抗体以小于约10,000nM、小于约1000nM、小于约100nM、小于约10nM、小于约1nM或小于约0.1nM的 K_D 结合LRP5和/或LRP6，并且在一些实施例中，抗体可以具有对一种或多种Fzd受体甚至更高的亲和力。在某些实施例中，本文所述的抗LRP5/6抗体具有约100皮摩尔、150皮摩尔、155皮摩尔、160皮摩尔、170皮摩尔、175皮摩尔、180皮摩尔、185皮摩尔、190皮摩尔、191皮摩尔、192皮摩尔、193皮摩尔、194皮摩尔、195皮摩尔、196皮摩尔、197皮摩尔、198皮摩尔或199皮摩尔的亲和力 K_D ，并且在一些实施例中，抗体可以具有对LRP5和/或LRP6甚至更高的亲和力。

[0088] 提及表位是“免疫活性的”或“保持免疫活性”，术语“免疫活性”是指抗体（例如，抗LRP5/6抗体）在不同条件下，例如在表位已经历还原和变性条件之后与表位结合的能力。

[0089] 根据本申请的某些优选实施例的抗体或其抗原结合片段可以是与本文所述的任何抗体竞争与LRP5和/或LRP6结合的抗体或其抗原结合片段,或这些抗体或其抗原结合片段中的任一种抗体或其抗原结合片段的变体,所述抗体或其抗原结合片段(i)与抗原特异性结合,并且(ii)包括本文公开的VH和/或VL结构域,或包括本文公开的VH CDR3。可以例如使用ELISA和/或通过特定的报告分子标记到可以在其它未标记抗体的存在下检测到的一种抗体,以实现结合相同表位或重叠表位的特异性抗体的鉴定来在体外容易地测定抗体之间的竞争。因此,本文提供了一种特异性抗体或其抗原结合片段,其包括与本文所述的与LRP5和/或LRP6结合的抗体竞争的人抗体抗原结合位点。

[0090] 在这方面,如本文所使用的,术语“与……竞争”、“抑制结合”和“阻断结合”(例如,指代抑制/阻断Wnt与LRP5和/或LRP6的结合或者指代抑制/阻断抗LRP5/6抗体与LRP5和/或LRP6的结合)可互换使用并且涵盖部分和完全抑制/阻断。Wnt对LRP5和/或LRP6的抑制/阻断优选地降低或改变当在没有抑制或阻断的情况下Wnt结合LRP5和/或LRP6时发生的细胞信号传导的正常水平或类型。抑制和阻断还旨在包含与配体未与抗LRP5/6抗体接触相比,在与本文所述的抗LRP5/6抗体接触时Wnt与LRP5和/或LRP6结合的任何可测量的降低,例如,将Wnt与LRP5和/或LRP6阻断至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

[0091] 免疫球蛋白的恒定区表现出比可变区少的序列多样性,并且负责结合许多天然蛋白以引发重要的生化事件。在人类中,存在五种不同类别的抗体,包含IgA(其包含亚类IgA1和IgA2)、IgD、IgE、IgG(其包含亚类IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)和IgM。这些抗体类别之间的区别特征是其恒定区,但是V区可以存在细微差异。

[0092] 抗体的Fc区与许多Fc受体和配体相互作用,从而赋予一系列重要的被称为效应子功能的功能能力。对于IgG,Fc区包括Ig结构域CH2和CH3以及通向CH2的N端铰链。IgG类别的Fc受体的重要家族是Fc γ 受体(Fc γ R)。这些受体介导抗体与免疫系统的细胞免疫部分(cellular arm)之间的通讯(Raghavan等人,1996,《细胞和发育生物学年度评论(Annu Rev Cell Dev Biol)》12:181-220;Ravetch等人,2001,《免疫学年度评论(Annu Rev Immunol)》19:275-290)。在人类中,此蛋白家族包含:Fc γ RI(CD64),其包含同种型Fc γ RIa、Fc γ RIb和Fc γ RIc;Fc γ RII(CD32),其包含同种型Fc γ RIIa(包含同种异型H131和R131)、Fc γ RIIb(包含Fc γ RIIb-1和Fc γ RIIb-2)和Fc γ RIIc;以及Fc γ RIII(CD16),其包含同种型Fc γ RIIIa(包含同种异型V158和F158)和Fc γ RIIIb(包含同种异型Fc γ RIIIb-NA1和Fc γ RIIIb-NA2)(Jefferis等人,2002,《免疫学快报(Immunol Lett)》82:57-65)。这些受体通常具有介导与Fc结合的细胞外结构域、跨膜区域和可以介导细胞内的一些信号传导事件的细胞内结构域。这些受体在各种免疫细胞中表达,所述免疫细胞包含单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、血小板、B细胞、大颗粒淋巴细胞、朗格汉斯细胞、自然杀伤(NK)细胞和T细胞。Fc/Fc γ R复合物的形成将这些效应细胞募集到结合抗原的位点,从而通常产生细胞内的信号传导事件和重要的后续免疫应答,如炎症介质的释放、B细胞激活、内吞作用、吞噬作用和细胞毒性攻击。

[0093] 介导细胞毒性和吞噬效应子功能的能力是抗体破坏靶细胞的潜在机制。其中表达Fc γ R的非特异性细胞毒性细胞识别靶细胞上的结合抗体并随后引起靶细胞裂解的细胞介导的反应被称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)(Raghavan等人,1996,《细胞和发

育生物学年度评论》12:181-220;Ghetie等人,2000,《免疫学年度评论》18:739-766;Ravetch等人,2001,《免疫学年度评论》19:275-290)。其中表达Fc γ R的非特异性细胞毒性细胞识别靶细胞上的结合抗体并随后引起靶细胞吞噬作用的细胞介导的反应被称为抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)。所有Fc γ R在Cg2(CH2)结构域和之前的铰链的N端处结合Fc上的相同区域。这种相互作用在结构上得到了很好的表征(Sondermann等人,2001,《分子生物学杂志》309:737-749),并且已经解决了与人Fc γ RIIIb细胞外结构域结合的人Fc的若干种结构(pdb登录码1E4K)(Sondermann等人,2000,《自然》406:267-273)。(pdb登录码1IIS和1IIX)(Radaev等人,2001,《生物化学杂志》276:16469-16477)。

[0094] 不同的IgG亚类对Fc γ R具有不同的亲和力,与IgG2和IgG4相比,IgG1和IgG3通常明显更好地与受体结合(Jefferis等人,2002,《免疫学快报》82:57-65)。所有Fc γ R都结合IgG Fc上的相同区域,但具有不同的亲和力:高亲和力结合物Fc γ RI针对IgG1的 K_d 为 10^{-8}M^{-1} ,而低亲和力受体Fc γ RII和Fc γ RIII通常分别以 10^{-6} 和 10^{-5} 结合。Fc γ RIIIa和Fc γ RIIIb的细胞外结构域具有96%的同一性;然而,Fc γ RIIIb不具有细胞内信号传导结构域。此外,虽然Fc γ RI、Fc γ RIIa/c和Fc γ RIIIa是免疫复合物触发激活的正调节物(所述正调节物的特征在于具有细胞内结构域,所述细胞内结构域具有基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)),但是Fc γ RIIb具有基于免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)并且因此是抑制性的。因此,前者被称为激活受体并且Fc γ RIIb被称为抑制受体。受体在不同免疫细胞上的表达方式和水平也不同。复杂性的另一个层次是人类蛋白质组中存在许多Fc γ R多态性。具有临床意义的特别相关的多态性是V158/F158 Fc γ RIIIa。人IgG1与V158同种异型的结合亲和力大于与F158同种异型的结合亲和力。亲和力的这种差异以及可假定地其对ADCC和/或ADCP的影响已表明是抗CD20抗体利妥昔单抗(rituximab)(**Rituxan®**, IDEC药物公司(IDEC Pharmaceuticals Corporation)的注册商标)的功效的重要决定因素。具有V158同种异型的患者对利妥昔单抗治疗应答良好;然而,具有较低亲和力F158同种异型的患者应答较差(Cartron等人,2002,《血液(Blood)》99:754-758)。大约10-20%的人是V158/V158纯合子,45%的人是V158/F158杂合子,并且35-45%的人是F158/F158纯合子(Lehrnbecher等人,1999,《血液》94:4220-4232;Cartron等人,2002,《血液》99:754-758)。因此,80-90%的人是较差应答者,也就是说,他们具有F158 Fc γ RIIIa的至少一个等位基因。

[0095] Fc区也参与补体级联的激活。在经典的补体通路中,C1利用其C1q亚基结合已与一个或多个抗原形成复合物的IgG或IgM的Fc片段。在本发明的某些实施例中,对Fc区的修饰包括改变(增强或降低)本文所述的***特异性抗体激活补体系统的能力的修饰(参见例如美国专利7,740,847)。为了评定补体激活,可以执行补体依赖性细胞毒性(CDC)测定法(参见例如Gazzano-Santoro等人,《免疫学方法杂志(J. Immunol. Methods)》,202:163(1996))。

[0096] 因此,在某些实施例中,本发明提供了具有经修饰的Fc区的抗LRP5/6抗体,其具有改变的功能性质,如降低或增强的CDC、ADCC或ADCP活性或增强的对特定Fc γ R的结合亲和力或增加的血清半衰期。本文设想的其它经修饰的Fc区描述于例如已公布的美国专利7,317,091;7,657,380;7,662,925;6,538,124;6,528,624;7,297,775;7,364,731;公开的美国申请US2009092599;US20080131435;US20080138344;以及公开的国际申请W02006/105338;W02004/063351;W02006/088494;W02007/024249中。

[0097] 因此,在某些实施例中,将具有期望结合特异性的抗体可变结构域与免疫球蛋白

恒定结构域序列融合。在某些实施例中,融合是与包括铰链区、C_H2和C_H3区的至少部分的Ig重链恒定结构域融合。优选的是具有含有融合中的至少一个融合中存在的轻链键合所必需的位点的第一重链恒定区(C_H1)。将对免疫球蛋白重链融合和(如果需要)免疫球蛋白轻链进行编码的DNA插入单独的表达载体中,并且共转染到适合的宿主细胞中。当在构建中使用的三个多肽链的不相等比率提供期望双特异性抗体的最佳得率时,这在调节实施例中的三个多肽片段的相互比例方面提供了更大的灵活性。然而,当至少两个多肽链以相等的比率表达引起高得率时或者当比率对期望的链组合的得率没有明显影响时,可以将两个或全部三个多肽链的编码序列插入单个表达载体中。

[0098] 还可以修饰本发明的抗体(和其抗原结合片段和变体)以包含例如用于纯化或诊断应用的表位标签或标记。存在许多本领域已知的用于制备抗体缀合物的连接基团,包含例如在美国专利第5,208,020号或EP专利0 425 235B1和Chari等人,《癌症研究》52:127-131(1992)中公开的那些。如上述专利中所公开的,连接基团包含二硫基、硫醚基、酸不稳定基团、光不稳定基团、肽酶不稳定基团或酯酶不稳定基团,优选二硫基和硫醚基。

[0099] 在另一个设想的实施例中,本文所述的LRP5/6特异性抗体可以与在本文中被称作缀合物的另一种治疗化合物缀合或可操作地连接。缀合物可以是细胞毒性剂、化学治疗剂、细胞因子、抗血管生成剂、酪氨酸激酶抑制剂、毒素、放射性同位素或其它治疗活性剂。上面已经描述了化学治疗剂、细胞因子、抗血管生成剂、酪氨酸激酶抑制剂和其它治疗剂,并且所有这些上述治疗剂都可以用作抗体缀合物。

[0100] 可以使用如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸酯、亚氨基四氢噻吩(IT)、亚氨酸酯的双功能衍生物(如己二亚氨盐二甲酯HCL)、活性酯(如辛二酸二琥珀酰亚胺)、醛(如戊二醛)、双-叠氮基化合物(如双(对-叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双-重氮基衍生物(如双-(对-重氮基苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(如2,6-二异氰酸甲苯酯)和双活性氟化合物(如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)等双功能蛋白偶联剂制备免疫缀合物。特定偶联剂包含N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)(Carlsson等人,《生物化学杂志(Biochem. J.)》173:723-737[1978])和N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基硫代)戊酸酯(SPP)以提供二硫键。接头可以是促进一种或多种可切割组分的释放的“可切割接头”。例如,可以使用酸不稳定接头(《癌症研究》52:127-131(1992);美国专利第5,208,020号)。

[0101] 在某些实施例中,抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体。在某些实施例中,其是人源化的。

[0102] 在某些实施例中,本发明进一步提供了对本文所述的抗体或其抗原结合片段进行编码的分离的核酸,例如,对本文所述的CDR或VH或VL结构域进行编码的核酸。核酸包含DNA和RNA。这些和相关的实施例可以包含对结合本文所述的LRP5和/或LRP6的抗体进行编码的多核苷酸。如本文所使用的术语“分离的多核苷酸”应意指基因组、cDNA或合成来源的多核苷酸或其某种组合,由于其来源,分离的多核苷酸(1)不与多核苷酸的全部或一部分缔合,(2)与其天然未连接的多核苷酸连接,或(3)作为较大序列的一部分在自然界中不存在。

[0103] 术语“可操作地连接”意指所述术语所应用的组分处于允许它们在适当条件下执行其固有功能的关系。例如,将与蛋白质编码序列“可操作地连接”的转录控制序列连接到其上,从而在与控制序列的转录活性相容的条件下实现蛋白质编码序列的表达。

[0104] 如本文所使用的术语“控制序列”是指可以影响与其连接或可操作地连接的编码序列的表达、加工或细胞内定位的多核苷酸序列。此类控制序列的性质可以取决于宿主生物体。在特定实施例中,原核生物的转录控制序列可以包含启动子、核糖体结合位点和转录终止序列。在其它特定实施例中,真核生物的转录控制序列可以包含启动子,所述启动子包括针对转录因子、转录增强子序列、转录终止序列和聚腺苷酸化序列的一个或多个识别位点。在某些实施例中,“控制序列”可以包含前导序列和/或融合配偶体序列。

[0105] 本文所提及的术语“多核苷酸”意指单链或双链核酸聚合物。在某些实施例中,包括多核苷酸的核苷酸可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或任一种核苷酸类型的经修饰形式。所述修饰包含碱基修饰,如溴尿嘧啶核苷、核糖修饰,如阿拉伯糖苷和2',3'-二脱氧核糖以及核苷酸间键合修饰,如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、硫代苯胺磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺磷酸酯(phosphoranilate)和氨基磷酸酯。术语“多核苷酸”具体包含DNA的单链和双链形式。

[0106] 术语“天然存在的核苷酸”包含脱氧核糖核苷酸和核糖核苷酸。术语“经修饰的核苷酸”包含具有经修饰的或取代的糖基等的核苷酸。

[0107] 术语“寡核苷酸键”包含寡核苷酸键,如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、硫代苯胺磷酸酯、苯胺磷酸酯、氨基磷酸酯等。参见例如LaPlanche等人,1986,《核酸研究》,14:9081;Stec等人,1984,《美国化学学会杂志》,106:6077;Stein等人,1988,《核酸研究》16:3209;Zon等人,1991,《抗癌药物设计(Anti-Cancer Drug Design)》,6:539;Zon等人,1991,《寡核苷酸和类似物:实用方法(OLIGONUCLEOTIDES AND ANALOGUES:A PRACTICAL APPROACH)》,第87到108页(F.Eckstein编辑),英国牛津的牛津大学出版社(Oxford University Press,Oxford England);Stec等人,美国专利第5,151,510号;Uhlmann和Peyman,1990,《化学评论(Chemical Reviews)》,90:543,所述文献的公开内容出于任何目的通过引用的方式特此并入。寡核苷酸可以包含可检测标记以使得能够检测寡核苷酸或其杂交。

[0108] 术语“载体”用于指代用于将编码信息转移到宿主细胞的任何分子(例如,核酸、质粒或病毒)。术语“表达载体”是指适合于转化宿主细胞并含有引导和/或控制插入的异源核酸序列的表达的核酸序列的载体。如果存在内含子,则表达包含但不限于如转录、翻译和RNA剪接等过程。

[0109] 如本领域技术人员将理解的,多核苷酸可以包含表达或可以适于表达蛋白质、多肽、肽等的基因组序列、基因组外和质粒编码的序列以及较小的工程化基因节段。此类节段可以是天然分离的或者由本领域技术人员合成修饰。

[0110] 如本领域技术人员还将认识到的,多核苷酸可以是单链(编码或反义)或双链的,并且可以是DNA(基因组、cDNA或合成的)或RNA分子。RNA分子可以包含含有内含子并以一对一方式对应于DNA分子的HnRNA分子,以及不含有内含子的mRNA分子。另外的编码或非编码序列可以但不必存在于根据本公开的多核苷酸内,并且多核苷酸可以但不必连接到其它分子和/或支持材料。多核苷酸可以包括天然序列或可以包括对此序列的变体或衍生物进行编码的序列。

[0111] 因此,根据这些和相关的实施例,本公开还提供了对本文所述的抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段进行编码的多核苷酸。在某些实施例中,提供了多核苷酸,其包括对本文所

述的抗体或其抗原结合片段进行编码的多核苷酸序列中的一些或全部多核苷酸序列,以及此类多核苷酸的补体。

[0112] 本领域的普通技术人员应理解,由于遗传密码的简并性,存在许多对本文所述的抗体进行编码的核苷酸序列。这些多核苷酸中的一些多核苷酸与对结合LRP5和/或LRP6的抗体进行编码的天然或原始多核苷酸序列的核苷酸序列具有最小的序列同一性。然而,本公开明确设想了由于密码子使用的差异而变化的多核苷酸。在某些实施例中,具体设想了已经针对哺乳动物表达进行了密码子优化的序列。

[0113] 因此,在本发明的另一个实施例中,如位点特异性诱变等诱变方法可以用于制备本文所述的抗体的变体和/或衍生物。通过这种方法,多肽序列的特异性修饰可以通过诱变对其进行编码的基础多核苷酸来进行。这些技术提供了一种用于通过将一个或多个核苷酸序列改变引入多核苷酸中来制备和测试序列变体(例如,包括了上述考虑因素中的一个或多个考虑因素)的直接方法。

[0114] 位点特异性诱变允许通过以下来产生突变体:使用对期望突变的DNA序列进行编码的特异性寡核苷酸序列以及足够数量的相邻核苷酸,以提供具有足够大小和序列复杂性的引物序列,从而形成在遍历的缺失连接部两侧的稳定双链体。可以在所选的多核苷酸序列中采用突变以改善、改变、减少、修饰或以其它方式改变多核苷酸本身的性质和/或改变所编码多肽的性质、活性、组成、稳定性或一级序列。

[0115] 在某些实施例中,本发明人设想了诱变对本文公开的抗体或其抗原结合片段进行编码的多核苷酸序列,以改变编码的多肽的一种或多种性质,如抗体或其抗原结合片段的结合亲和力或特定Fc区的功能或Fc区对特定Fc γ R的亲和力。位点特异性诱变技术是本领域中公知的,并且广泛用于产生多肽和多核苷酸的变体。例如,位点特异性诱变通常用于改变DNA分子的特定部分。在此类实施例中,采用在长度上通常包括约14个到约25个核苷酸左右的引物,其中在序列的连接部的两侧上约5个到约10个残基被改变。

[0116] 如本领域技术人员将理解的,位点特异性诱变技术通常采用以单链和双链形式存在的噬菌体载体。可用于定点诱变的典型载体包含如M13噬菌体等载体。这些噬菌体可以容易地商购获得,并且其用途通常是本领域技术人员公知的。双链质粒还通常用于消除了将目的基因从质粒转移到噬菌体的步骤的定点诱变。

[0117] 在许多实施例中,将对主题单克隆抗体进行编码的核酸直接引入宿主细胞种,并且在足以诱导编码的抗体的表达的条件下培育细胞。使用本领域技术人员公知的标准技术与本文提供的多肽和核酸序列组合来制备本公开的抗体。多肽序列可以用于确定对由此公开的特定抗体进行编码的适当核酸序列。根据本领域技术人员公知的标准方法,可以优化核酸序列以反映各种表达系统的特定密码子“偏好”。

[0118] 根据某些相关实施例,提供了一种重组宿主细胞,所述重组宿主细胞包括一种或多种本文所述的构建体;对任何抗体、CDR、VH或VL结构域或其抗原结合片段进行编码的核酸;以及产生编码产物的方法,所述方法包括从针对其的编码核酸表达。通过在适当条件下培养含有核酸的重组宿主细胞可以方便地实现表达。在通过表达产生后,抗体或其抗原结合片段可以使用任何适合的技术分离和/或纯化,并且然后根据需要使用。

[0119] 如本文提供的抗体或其抗原结合片段以及编码核酸分子和载体可以例如从其天然环境中分离和/或纯化,其呈基本上纯净或均质的形式,或者在核酸的情况下,不含或基

本上不含除了对具有期望功能的多肽进行编码的序列以外的原始核酸或基因。核酸可以包括DNA或RNA,并且可以是全部或部分合成的。除非上下文另外要求,否则提及本文所示的核苷酸序列涵盖具有指定序列的DNA分子,并且涵盖具有其中U取代了T的指定序列的RNA分子。

[0120] 用于在各种不同宿主细胞中克隆和表达多肽的系统是公知的。适合的宿主细胞包含细菌、哺乳动物细胞、酵母和杆状病毒系统。在本领域中可获得的用于表达异源多肽的哺乳动物细胞系包含中国仓鼠卵巢细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾细胞、NS0小鼠黑素瘤细胞等。常见的优选细菌宿主是大肠杆菌。

[0121] 在本领域中已很好地建立了如大肠杆菌等原核细胞中的抗体和抗原结合片段的表达。对于综述,参见例如Pluckthun,A.《生物/技术》9:545-551(1991)。作为产生抗体或其抗原结合片段的方案,本领域技术人员也可获得在培养物中的真核细胞中的表达,参见最近的综述,例如Ref,M.E.(1993)《生物技术当前观点(Curr.Opinion Biotech.)》4:573-576;Trill J.J.等人(1995)《生物技术当前观点》6:553-560。

[0122] 可以选择或构建适合的载体,所述载体含有合适的调控序列,包含启动子序列、终止子序列、聚腺苷酸化序列、增强子序列、标志基因和其它合适的序列。载体可以根据需要是质粒、病毒,例如噬菌体或噬菌粒。对于另外的细节,参见例如《分子克隆:实验室手册》:第2版,Sambrook等人,1989,冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press)。《现代分子生物学实验指南》,第二版,Ausubel等人编辑,约翰威利父子公司,1992或其后续更新详细描述了用于例如在制备核酸构建体、诱变、测序、将DNA引入细胞中和基因表达以及蛋白质分析中操控核酸的许多已知技术和方案。

[0123] 术语“宿主细胞”用于指代在其中已经引入或能够引入对本文所述抗体中的一种或多种抗体进行编码的核酸序列的细胞,并且所述细胞进一步表达或能够表达关注的所选基因,如任何本文所述抗体进行编码的基因。所述术语包含亲本细胞的子代,无论所述子代是否在形态上或遗传构成上与原始亲本相同,只要存在所选基因即可。因此,还设想了包括将这种核酸引入宿主细胞中的方法。引入可以采用任何可用的技术。对于真核细胞,适合的技术可以包含磷酸钙转染、DEAE-葡聚糖、电穿孔、脂质体介导的转染和使用逆转录病毒或其它病毒(例如,牛痘或针对昆虫细胞的病毒、杆状病毒)的转导。对于细菌细胞,适合的技术可以包含氯化钙转化、电穿孔和使用噬菌体的转染。在引入之后,可以引起或允许例如通过在表达基因的条件下培养宿主细胞从核酸表达。在一个实施例中,核酸被整合到宿主细胞的基因组(例如,染色体)中。根据标准技术,可以通过包含促进与基因组重组的序列来促进整合。

[0124] 在某些实施例中,本发明还提供了一种方法,所述方法包括在表达系统中使用如上所述的构建体以表达特定多肽,如本文所述的LRP5或LRP6特异性抗体。术语“转导”用于指代基因通常通过噬菌体从一种细菌转移到另一种细菌。“转导”还指代通过逆转录病毒获取和转移真核细胞序列。术语“转染”用于指代细胞对外来或外源DNA的摄取,并且当外源DNA已经被引入细胞膜内部时,细胞已经被“转染”。许多转染技术是本领域中公知的并且在本文中公开。参见例如Graham等人,1973,《病毒学(Virology)》52:456;Sambrook等人,2001,《分子克隆,实验室手册(MOLECULAR CLONING,ALABORATORY MANUAL)》,冷泉港实验室;Davis等人,1986,《分子生物学的基本方法(BASIC METHODS IN MOLECULAR BIOLOGY)》,

爱思唯尔 (Elsevier); 以及 Chu 等人, 1981, 《基因 (Gene)》13:197。此类技术可以用于将一个或多个外源 DNA 部分引入适合的宿主细胞中。

[0125] 如本文所使用的术语“转化”是指细胞遗传特性的改变, 并且当细胞已经被修饰以含有新的 DNA 时, 所述细胞已经被转化。例如, 在将细胞从其天然状态进行遗传修饰的情况下, 所述细胞被转化。在转染或转导后, 转化 DNA 可以通过物理整合到细胞的染色体中而与细胞的 DNA 重组, 或者可以作为附加型元件短暂地维持而不被复制, 或者可以作为质粒独立复制。当 DNA 随着细胞分裂而复制时, 认为细胞已经稳定转化。当与如核酸分子、多肽、宿主细胞等生物材料结合使用时, 术语“天然存在的”或“天然的”是指在自然界发现并且未被人类操控的材料。类似地, 如本文所使用的“非天然存在的”或“非天然的”是指在自然界中未发现或已被人类结构修饰或合成的材料。

[0126] 术语“多肽”、“蛋白质”和“肽”以及“糖蛋白”可互换使用并且意指不限于任何特定长度的氨基酸的聚合物。所述术语不排除如豆蔻酰化、硫酸化、糖基化、磷酸化和信号序列的添加或缺失等修饰。术语“多肽”或“蛋白质”意指一个或多个氨基酸链, 其中每个链包括通过肽键共价连接的氨基酸, 并且其中所述多肽或蛋白质可以包括多个通过肽键非共价和/或共价连接且具有天然蛋白质序列的链, 即, 由天然存在的以及特别是非重组细胞、或基因工程或重组细胞产生的蛋白质, 并且包括具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子、或具有天然序列的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的分子。术语“多肽”和“蛋白质”具体涵盖与本公开的 LRP 和/或 LRP6 受体结合的抗体, 或具有抗 LRP5 抗体或抗 LRP6 抗体的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的序列。因此, “多肽”或“蛋白质”可以包括一个 (称为“单体”) 或多个 (称为“多聚体”) 氨基酸链。

[0127] 本文提及的术语“分离的蛋白质”意指主题蛋白质: (1) 不含至少一些其它蛋白质, 通常将使用所述至少一些其它蛋白质在自然界中发现所述主题蛋白质; (2) 基本上不含来自相同来源, 例如, 来自相同物种的其它蛋白质; (3) 由来自不同物种的细胞表达; (4) 已与至少约 50% 的多核苷酸、脂质、碳水化合物或与其天然缔合的其它物质分离; (5) 不和与“分离的蛋白质”天然缔合的蛋白质部分缔合 (通过共价或非共价相互作用); (6) 和不与其天然缔合的多肽可操作地缔合 (通过共价或非共价相互作用); 或 (7) 在自然界中不存在。这种分离的蛋白质可以由基因组 DNA、cDNA、mRNA 或其它 RNA 编码, 或者可以具有合成来源, 或其任何组合。在某些实施例中, 分离的蛋白质基本上不含在其天然环境中会发现的且会干扰其使用 (治疗、诊断、预防、研究或其它) 的蛋白质或多肽或其它污染物。

[0128] 设想了本文描述的抗体的一个或多个氨基酸序列修饰。例如, 可能期望改善抗体的结合亲和力和/或其它生物学性质。例如, 可以通过将适当的核苷酸改变引入对抗体或其链进行编码的多核苷酸中或通过肽合来制备抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包含例如抗体的氨基酸序列内的残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以获得最终抗体, 条件是最终构建体具有期望特性 (例如, 与 LRP5 和/或 LRP6 结合的高亲和力)。氨基酸变化还可以改变抗体的翻译后过程, 如改变糖基化位点的数量或位置。上文针对本发明的多肽描述的变化和修饰中的任何变化和修饰可以包含在本发明的抗体中。

[0129] 本公开提供了本文公开的抗体的变体。在某些实施例中, 此类变体抗体或抗原结合片段或其 CDR 与 LRP5 和/或 LRP6 的结合为相对于本文具体所示的抗体序列与 LRP5 和/或

LRP6的结合的至少约50%、至少约70%以及在某些实施例中至少约90%。在另外的实施例中,此类变体抗体或抗原结合片段或其CDR以比本文所示的抗体更大的亲和力与LRP5和/或LRP6结合,例如,其结合定量地为相对于本文具体所示的抗体序列的结合的至少约105%、106%、107%、108%、109%或110%。

[0130] 在特定实施例中,抗体或其抗原结合片段(例如,Fab、scFv、VHH或sdAb或Wnt替代物)可以包括:a)重链可变区,所述重链可变区包括:i.氨基酸序列与本文所述的所选抗体的重链CDR1区相同的CDR1区;ii.氨基酸序列与所选抗体的重链CDR2区相同的CDR2区;和iii.氨基酸序列与所选抗体的重链CDR3区相同的CDR3区;和/或b)轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包括:i.氨基酸序列与所选抗体的轻链CDR1区相同的CDR1区;ii.氨基酸序列与所选抗体的轻链CDR2区相同的CDR2区;和iii.氨基酸序列与所选抗体的轻链CDR3区相同的CDR3区;其中抗体特异性结合所选靶标(例如,LRP5和/或LRP6)。在另外的实施例中,抗体或其抗原结合片段是变体抗体,其中除了VH和VL区的CDR区中的至多8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个或更多个氨基酸取代之外,所述变体包括与所选抗体相同的重链和轻链。在这方面,在所选抗体的CDR区中可以存在1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个氨基酸取代,或者在某些实施例中,可以存在9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个或更多个氨基酸取代。取代可以在VH和/或VL区中的CDR中。(参见例如Muller,1998,《结构(Structure)》6:1153-1167)。

[0131] 在特定实施例中,抗体或其抗原结合片段(例如,Fab、scFv、VHH或sdAb或Wnt替代物)可以包括表1A中针对任何特定抗体鉴定的CDR中的一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或六个CDR。在某些实施例中,抗体或其抗原结合片段包括:CDRH1,其包括SEQ ID NO:34-172中的任一个或由其组成;CDRH2,其包括SEQ ID NO:173-312中的任一个或由其组成;CDRH3,其包括SEQ ID NO:313-485中的任一个或由其组成;CDRL1,其包括SEQ ID NO:486-524中的任一个或由其组成;CDRL2,其包括SEQ ID NO:525-556中的任一个或由其组成;和/或CDRL3,其包括SEQ ID NO:557-607中的任一个或由其组成。

[0132] 在特定实施例中,主题抗体(例如,Fab、scFv、VHH或sdAb或Wnt替代物)可以具有:a)重链可变区,所述重链可变区具有与本文所述的抗LRP5/6抗体的重链可变区具有至少80%同一性、至少95%同一性、至少90%同一性、至少95%同一性或至少98%同一性或99%同一性的氨基酸序列;和/或b)轻链可变区,所述轻链可变区具有与本文所述的抗LRP5/6抗体的轻链可变区具有至少80%同一性、至少85%同一性、至少90%同一性、至少95%同一性或至少98%同一性或99%同一性的氨基酸序列。说明性重链区和/或轻链区的氨基酸序列在SEQ ID NO:1-24中示出。

[0133] 代表性多肽(例如,本文提供的变体LRP5/6特异性抗体,例如,具有本文提供的抗原结合片段的抗体蛋白)的三维结构的确定可以通过常规方法进行,使得例如,利用所选的天然或非天然氨基酸进行的一个或多个氨基酸的取代、添加、缺失或插入可以出于确定如此衍生的结构变体是否保留当前公开的物种的空间填充性质的目的来虚拟地建模。参见例如Donate等人,1994《蛋白质科学(Prot.Sci.)》3:2378;Bradley等人,《科学》309:1868-1871(2005);Schueler-Furman等人,《科学》310:638(2005);Dietz等人,《美国国家科学院院刊》103:1244(2006);Dodson等人,《自然》450:176(2007);Qian等人,《自然》450:259

(2007); Raman等人《科学》327:1014-1018(2010)。可以用于这些和相关实施例(如用于本文提供的其LRP5/6特异性抗体抗原结合结构域的合理设计)的计算机算法的一些另外非限制性实例包含VMD,其是用于使用3-D图形和内置脚本显示、动画化并分析大生物分子系统的分子可视化程序,(参见伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校的理论和计算生物物理小组(the Theoretical and Computational Biophysics Group, University of Illinois at Urbana-Champaign)的网站ks.uiuc.edu/Research/vmd/)。许多其它计算机程序是本领域已知的并且是技术人员可获得的,并且允许从能量最小化的构象的空间填充模型(范德华半径)确定原子尺寸;GRID,其试图确定对不同化学基团具有高亲和力,从而增强结合的区域;蒙特卡洛(Monte Carlo)搜索,其计算数学比对;以及CHARMM(Brooks等人(1983)《计算化学杂志(J.Comput.Chem.)》4:187-217)和AMBER(Weiner等人(1981)《计算化学杂志》106:765),其评定力场计算和分析(还参见Eisenfield等人(1991)《美国生理学杂志(Am.J.Physiol.)》261:C376-386;Lybrand(1991)《比利时制药学杂志(J.Pharm.Belg.)》46:49-54;Froimowitz(1990)《生物技术(Biotechniques)》8:640-644;Burbam等人(1990)《蛋白质(Proteins)》7:99-111;Pedersen(1985)《环境健康展望(Environ.Health Perspect.)》61:185-190;以及Kini等人(1991)《生物分子结构与动力学杂志(J.Biomol.Struct.Dyn.)》9:475-488)。各种合适的计算计算机程序也可以商购自例如Schrödinger(德国慕尼黑(Munich, Germany))。

[0134] 在特定实施例中,本公开提供了与LRP6的E3 E4区结合的抗体或其抗原结合片段。在特定实施例中,其与LRP6的E3 β -螺旋桨区结合。在某些实施例中,其与LRP6的包括氨基酸残基637-878或由其组成的区域结合,其中氨基酸序列和编号与实例中描述的一致。在某些实施例中,其与LRP6的包括氨基酸637-878的区域内的表位结合。在某些实施例中,抗体或其抗原结合片段在表3中公开的任何或所有接触点处与LRP6接触。在一个实施例中,LRP6上的核心相互作用位点或表位(Lrp6E3E4与VHH26之间的原子间距离小于或等于5.0 Å)包含:LRP6的Arg639、Ala640、Lys622、Glu663、Ile681、Ser682、Lys684、Asp705、Tyr706、Glu708、Thr724、Gly725、Arg751、Try767、Gly768、Gly769、Arg792、Leu810、Asp811、His834、Phe836、Trp850、Ser851、Arg853、Asp874、Tyr875和Met877。在另一个实施例中,核心相互作用位点(Lrp6E3E4与VHH36之间的原子间距离小于或等于5.0 Å)包含:LRP6的Glu663、Ser665、Ile681、Tyr706、Glu708、Thr724、Ser749、Arg751、Trp767、Gly768、Arg792、Leu810、Asn813、Pro833、His834、Phe836、Trp850、Ser851、Arg853、Asp874、Try875和Met877。

[0135] 在本发明的另一个实施例中,抗LRP5/6抗体和其人源化形式衍生自兔单克隆抗体,并且具体地使用RabMAb®技术产生。这些抗体是有利的,因为它们需要最少的序列修饰,从而有助于在使用突变谱系指导的(MLG)人源化技术进行人源化后保留功能性质(参见例如美国专利第7,462,697号)。因此,用于制备本公开的抗***抗体的说明性方法包含例如在美国专利5,675,063和7,429,487中描述的RabMab®兔单克隆抗体技术。在这方面,在某些实施例中,本公开的抗LRP5/6抗体在兔中产生。在特定实施例中,将能够与兔脾细胞融合的兔衍生的永生B淋巴细胞用于产生杂交细胞,所述杂交细胞产生抗体。永生B淋巴细胞不以可检测地方式表达内源性免疫球蛋白重链,并且在某些实施例中可以含有改变的免疫球蛋白重链编码基因。

[0136] 组合物

[0137] 还公开了药物组合物,所述药物组合物包括本文所描述的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载剂或赋形剂。在特定实施例中,所述药物组合物进一步包括一种或多种Wnt多肽或Norrin多肽。

[0138] 在另外的实施例,还公开了药物组合物,所述药物组合物包括多核苷酸以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载剂或赋形剂,所述多核苷酸包括核酸序列,所述核酸序列对本文所描述的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码。在特定实施例中,药物组合物进一步包括一种或多种多核苷酸,所述一种或多种多核苷酸包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列。在某些实施例中,多核苷酸是DNA或mRNA,例如经修饰的mRNA。在特定实施例中,多核苷酸是进一步包括5'帽序列和/或3'拖尾序列(例如polyA尾)的经修饰的mRNA。在其它实施例中,多核苷酸是包括与编码序列操作性地连接的启动子的表达盒。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一多核苷酸中。

[0139] 在另外的实施例,还公开了药物组合物,所述药物组合物包括表达载体(例如,病毒载体)以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、载剂或赋形剂,所述表达载体包括多核苷酸,所述多核苷酸包括核酸序列,所述核酸序列对本文所描述的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码。在特定实施例中,药物组合物进一步包括表达载体(例如,病毒载体),所述表达载体包括多核苷酸,所述多核苷酸包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一多核苷酸(例如,表达盒)中。

[0140] 本发明进一步设想了包括细胞和一种或多种药学上可接受的稀释剂、载剂或赋形剂的药物组合物,所述细胞包括表达载体,所述表达载体包括多核苷酸,所述多核苷酸包括与对本文所描述的抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段进行编码的核酸操作性地连接的启动子。在特定实施例中,药物组合物进一步包括细胞,所述细胞包括表达载体,所述表达载体包括多核苷酸,所述多核苷酸包括与对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列操作性地连接的启动子。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一多核苷酸(例如,表达盒)中和/或同一细胞中。在特定实施例中,细胞是从待治疗受试者获得的异源细胞或自体细胞。在特定实施例中,细胞是干细胞,例如脂肪源干细胞或造血干细胞。

[0141] 本公开设想了药物组合物,所述药物组合物包括用于递送作为第一活性剂的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的第一分子和用于递送Wnt多肽或Norrin多肽的第二分子。第一分子和第二分子可以是相同类型的分子或不同类型的分子。例如,在某些实施方案中,第一分子和第二分子可以各自独立地选自以下类型的分子:多肽、有机小分子、对第一活性剂或第二活性剂进行编码的核酸(任选地,DNA或mRNA,任选地,经修饰的RNA)、包括对第一活性剂或第二活性剂进行编码的核酸序列的载体(任选地,表达载体或病毒载体)以及包括对第一活性剂或第二活性剂进行编码的核酸序列的细胞(任选地,表达盒)。

[0142] 单独的或组合的主题分子可以与可用于制备通常安全、无毒且理想的配制物的药

学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂和试剂进行组合,并且包含可接受以供哺乳动物例如人或灵长类动物使用的赋形剂。此类赋形剂可以是固体、液体、半固体或在气雾组合物的情况下为气态的。此类载剂、稀释剂和赋形剂的实例包含但不限于水、盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液和5%人血清白蛋白。补充性活性化合物也可以并入配制物中。用于配制物的溶液或悬浮液可以包含:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌化合物,如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合化合物,如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;清洁剂,如用于防止聚合的吐温20;以及用于调节渗透压的化合物,如氯化钠或右旋糖。可以用如盐酸或氢氧化钠等酸或碱调整pH。在特定实施例中,药物组合物是无菌的。

[0143] 药物组合物可以进一步包含无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,适合的载剂包含生理盐水、抑菌水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在一些情况下,组合物是无菌的并且应当具有易于注射的程度的流动性。在某些实施例中,组合物在制造和储存的条件下是稳定的,并且抵抗微生物(如细菌和真菌)的污染作用而保存。载剂可以是例如溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)以及其适合的混合物。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂)、通过在分散体的情况下维持所需的颗粒大小以及通过使用表面活性剂来维持恰当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等)来实现防止微生物的作用。在许多情况下,组合物中包含等渗剂(例如糖、如甘露醇、山梨醇等多元醇、氯化钠)是优选的。可以通过在组合物中包含延缓吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现内部组合物的延长吸收。

[0144] 无菌溶液可以通过根据需要将所需量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(或编码多核苷酸或包含其的细胞)与上文所列举的成分中的一种成分或其组合并入适当的溶剂中、随后过滤灭菌来制备。通常,通过将活性化合物并入无菌媒剂中来制备分散液,所述无菌媒剂含有基础分散介质和来自上文所列举的那些成分的所需其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,所述方法从其先前无菌过滤的溶液中产生活性成分加上任何另外所希望成分的粉末。

[0145] 在一个实施例中,药物组合物与保护抗体或其抗原结合片段免于从体内快速消除的载剂一起制备,如控释配制物,包含植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物,如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备这种配制物的方法对于本领域技术人员而言将是显而易见的。材料也可以商购获得。脂质体悬浮液也可以用作药学上可接受的载剂。这些脂质体悬浮液可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

[0146] 以易于施用和实现剂量均匀性的剂量单位形式来配制药物组合物可以是有利的。如本文所使用的,剂量单位形式是指适合作为用于待治疗的受试者的单一剂量的物理上离散单位;每个单位含有预定量的经计算结合所需药物载剂可产生所期望治疗作用的活性抗体或其抗原结合片段。剂量单位形式的规格由抗体或其抗原结合片段的独特特性和待实现的特定治疗效果以及本领域中在混配这种活性抗体或其抗原结合片段以用于治疗个体时固有的局限性决定并且直接依赖于此。

[0147] 药物组合物可以与施用说明书一起包含在容器、包装或分配器(例如,注射器,例

如载药注射器)中。

[0148] 本发明的药物组合物涵盖任何药学上可接受的盐、酯或这种酯的盐、或在施用于包括人的动物时能够(直接或间接)提供生物活性抗体或其抗原结合片段的任何其它化合物。

[0149] 本发明包含本文所述的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的生理学上和药学上可接受的盐:即,保留了母体化合物的期望生物学活性并且不赋予其不期望的毒理作用的盐。各种药学上可接受的盐是本领域已知的并且描述于例如以下中:《雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第17版,Alfonso R.Gennaro(编),美国宾夕法尼亚州伊斯顿Mark出版公司(Mark Publishing Company,Easton,PA,USA),1985(以及其最近的版本);《制药技术百科全书(Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology)》,第3版,James Swarbrick(编),美国纽约州美国英富曼卫生保健(有限公司)(Informa Healthcare USA (Inc.),NY,USA),2007;以及《药物科学杂志(J.Pharm.Sci.)》66:2(1977)。而且,有关适合的盐的综述,参见Stahl和Wermuth的《“药用盐手册:性质、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)”》(Wiley-VCH,2002)。

[0150] 用如碱金属和碱土金属或有机胺等金属或胺形成药学上可接受的碱加成盐。用作阳离子的金属包括钠、钾、镁、钙等。胺包括N-N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因(参见例如Berge等人,“药用盐(Pharmaceutical Salts)”,《药物科学杂志(J.Pharm.Sci.)》,1977,66,119)。酸性化合物的碱加成盐是通过使游离酸形式与足量的期望的碱相接触以常规方式产生盐来制备的。游离酸形式可以通过使盐形式与酸相接触并且以常规方式分离游离酸来再生。游离酸形式在某些物理性质方面如在极性溶剂中的溶解度与其各自的盐形式略有不同,但是出于本发明的目的,盐等同于其各自的游离酸。

[0151] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括与药学上可接受的载剂、稀释剂和/或赋形剂混合的治疗有效量的本文所描述的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物),所述药学上可接受的载剂、稀释剂和/或赋形剂例如盐水、磷酸盐缓冲盐水、磷酸盐和氨基酸、聚合物、多元醇、糖、缓冲剂、防腐剂和和其它蛋白质。示例性氨基酸、聚合物和糖等是辛基苯氧基聚乙氧基乙醇化合物、聚乙二醇单硬脂酸酯化合物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、蔗糖、果糖、右旋糖、麦芽糖、葡萄糖、甘露醇、葡聚糖、山梨糖醇、肌醇、半乳糖醇、木糖醇、乳糖、海藻糖、牛或人血清白蛋白、柠檬酸盐、乙酸盐、林格氏和汉克氏(Hank's)溶液、半胱氨酸、精氨酸、肉毒碱、丙氨酸、甘氨酸、赖氨酸、缬氨酸、亮氨酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯和乙二醇。优选地,此配制物在4℃下在至少六个月内是稳定的。

[0152] 在一些实施例中,本文所提供的药物组合物包括缓冲液,如磷酸盐缓冲盐水(PBS)或磷酸钠/硫酸钠、tris缓冲液、甘氨酸缓冲液、无菌水和普通技术人员已知的其它缓冲液,如Good等人(1966)《生物化学》5:467所描述的那些缓冲液。所述缓冲液的pH值可以处于6.5到7.75的范围内,优选地7到7.5,并且最优选地7.2到7.4。

[0153] 使用方法

[0154] 本公开还提供了用于使用本文公开的LRP5/6特异性抗体、其抗原结合片段(例如,Wnt替代物),例如来调节Wnt信号传导通路(例如,增加或减少Wnt信号传导)的方法,以及用

于施用本文在多种治疗设置中公开的Fzd特异性抗体、其抗原结合片段和Wnt替代物的方法。本文提供了使用结合一种或多种Fzd受体的抗体或其抗原结合片段的治疗方法。在一个实施例中,本发明的抗体或其抗原结合片段被提供给患有涉及不适当或失调的Wnt信号传导(例如,Wnt信号传导增加或减少)的疾病的受试者。

[0155] 增加Wnt通路信号传导和相关治疗方法

[0156] 在某些实施例中,抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)可以用于增加组织或细胞中的Wnt信号传导。因此,在一些方面,本发明提供了一种用于增加组织或细胞中的Wnt信号传导或增强组织或细胞中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织或细胞与本文公开的有效量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)接触,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路激动剂。在一些实施例中,接触发生在体外、离体或体内。在特定实施例中,细胞是培养细胞,并且接触发生在体外。在某些实施例中,所述方法包括进一步使组织或细胞与一种或多种Wnt多肽或Norrin多肽接触。

[0157] 在相关方面,本发明提供了一种用于增加组织或细胞中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织或细胞与有效量的包括本发明的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的多核苷酸接触。在某些实施例中,还使靶组织或靶细胞与包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列的多核苷酸接触。在某些实施例中,多核苷酸是DNA或mRNA,例如经修饰的mRNA。在特定实施例中,多核苷酸是进一步包括5'帽序列和/或3'拖尾序列(例如polyA尾)的经修饰的mRNA。在其它实施例中,多核苷酸是包括与编码序列操作性地连接的启动子的表达盒。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一多核苷酸中。

[0158] 在相关方面,本发明提供了一种用于增加组织或细胞中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织或细胞与有效量的载体接触,所述载体包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列。在某些实施例中,还使组织或细胞与包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列的载体接触。在某些实施例中,载体是表达载体并且可以包括与核酸序列操作性地连接的启动子序列。在特定实施例中,载体是病毒载体。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一载体(例如,同一表达盒)中。

[0159] 在相关方面,本发明提供了一种用于增加组织中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织与有效量的细胞接触,所述细胞包括对本发明的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列。在某些实施例中,还使组织与包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列的细胞接触。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一细胞中。在特定实施例中,细胞是从待治疗受试者获得的异源细胞或自体细胞。在某些实施例中,用包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)或Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的表达盒的载体转导细胞。在特定实施例中,细胞是干细胞,例如脂肪源干细胞或造血干细胞。

[0160] 抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)可用于例如通过增加靶细胞、

组织或器官中的Wnt信号传导来治疗疾病、病症或病况。因此,在一些方面,本发明提供了一种用于治疗有需要的受试者的疾病或病况(例如,与Wnt信号传导减少相关的疾病或病症或针对其增加Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使受试者与有效量的本公开的组合物接触。在特定实施例中,组合物是药物组合物,所述药物组合物包括以下中的任一种:抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物);包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列的多核苷酸,例如,DNA或mRNA,任选地,经修饰的mRNA;包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列的载体,例如,表达载体或病毒载体;包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列的细胞,例如,用对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的表达载体或病毒载体进行转导的细胞。在特定实施例中,疾病或病况是病理性疾病或病症或者损伤,例如由伤口引起的损伤。在某些实施例中,伤口可能是另一种治疗性治疗的结果。在某些实施例中,疾病或病况包括受损组织修复、愈合或再生,或者会受益于增加的组织修复、愈合或再生。在一些实施例中,在体内发生接触,即,向受试者施用主题组合物。

[0161] 在某些实施例中,所述方法包括进一步使受试者与药物组合物接触,所述药物组合物包括一种或多种Wnt多肽或Norrin多肽。本公开设想使受试者与用于递送作为第一活性剂的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的第一分子和用于递送Wnt多肽或Norrin多肽的第二分子接触。第一分子和第二分子可以是相同类型的分子或不同类型的分子。例如,在某些实施方案中,第一分子和第二分子可以各自独立地选自以下类型的分子:多肽、有机小分子、对第一活性剂或第二活性剂进行编码的核酸(任选地,DNA或mRNA,任选地,经修饰的RNA)、包括对第一活性剂或第二活性剂进行编码的核酸序列的载体(任选地,表达载体或病毒载体)以及包括对第一活性剂或第二活性剂进行编码的核酸序列的细胞(任选地,表达盒)。

[0162] 在相关方面,本发明提供了一种用于治疗疾病或病况(例如,与Wnt信号传导减少相关的疾病或病症或者针对其增加Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使有需要的受试者与包括有效量的多核苷酸的药物组合物接触,所述多核苷酸包括对本文公开的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列。在某些实施例中,还使受试者与包括有效量的多核苷酸的药物组合物接触,所述多核苷酸包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列。在某些实施例中,多核苷酸是DNA或mRNA,例如经修饰的mRNA。在特定实施例中,多核苷酸是进一步包括5'帽序列和/或3'拖尾序列(例如polyA尾)的经修饰的mRNA。在其它实施例中,多核苷酸是包括与编码序列操作性地连接的启动子的表达盒。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一多核苷酸中。

[0163] 在相关方面,本发明提供了一种用于治疗疾病或病况(例如,与Wnt信号传导减少相关的疾病或病症或者针对其增加Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使有需要的受试者与包括有效量的载体的药物组合物接触,所述载体包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列。在某些实施例中,还使受试者与包括有效量的载体的药物组合物接触,所述载体包括对Wnt多肽或Norrin多

肽进行编码的核酸序列。在某些实施例中,载体是表达载体并且可以包括与核酸序列操作性地连接的启动子序列。在特定实施例中,载体是病毒载体。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一载体(例如,同一表达盒)中。

[0164] 在相关方面,本发明提供了一种用于治疗疾病或病况(例如,与Wnt信号传导减少相关的疾病或病症或者针对其增加Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使有需要的受试者与包括有效量的细胞的药物组合物接触,所述细胞包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列。在某些实施例中,还使受试者与包括对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列的细胞接触。在某些实施例中,对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)进行编码的核酸序列和对Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的核酸序列存在于同一细胞中。在特定实施例中,细胞是从待治疗受试者获得的异源细胞或自体细胞。在某些实施例中,用包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)或Wnt多肽或Norrin多肽进行编码的表达盒的载体转导细胞。在特定实施例中,细胞是干细胞,例如脂肪源干细胞或造血干细胞。

[0165] Wnt信号传导在干细胞的发育过程和维持中发挥着关键作用。Wnt信号的重新活化与损伤和疾病后大多数组织的再生和修复相关。预期抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)分子将响应损伤和疾病而提供愈合和组织修复的益处。组织损害和损失的原因包含但不限于老化、变性、遗传性病况、感染和炎症、创伤性损伤、毒素/代谢诱导的毒性、或其它病理性病况。已经显示Wnt信号和Wnt信号的增强子使成年组织驻留干细胞活化。在一些实施例中,施用本发明的化合物以用于治疗患病组织或受损组织、用于组织再生以及用于细胞生长和增殖和/或用于组织工程化。

[0166] 例如,本发明的组合物可以用于促进或增加骨生长或再生、骨移植、骨折愈合、骨质疏松症和骨质疏松性骨折的治疗、脊柱融合、脊髓损伤(包含椎体压缩性骨折)、术前脊柱外科手术优化、矫形装置的骨整合、腱-骨整合、牙齿生长和再生、牙种植、牙周病、颌面重建和颌骨坏死。其也可以用于治疗脱发;增强感觉器官的再生(例如,治疗听力损失,包含内和外听觉毛细胞的再生)、治疗前庭功能减退、治疗黄斑变性、治疗视网膜病变(包含玻璃体视网膜病变、糖尿病性视网膜病变、其它视网膜变性疾病)、富克斯氏营养不良、其它角膜疾病等;治疗中风、创伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、肌肉营养不良、因骨骼肌减少症或恶病质引起的肌肉萎缩以及其它影响血脑屏障的变性或完整性的病况。本发明的组合物还可以用于治疗口腔粘膜炎、治疗短肠综合征、炎性肠病(IBD)(包含克罗恩氏病(CD)和溃疡性结肠炎(UC),具体地是伴有瘻管形成的CD)、其它胃肠道病症;治疗代谢综合征、血脂异常、治疗糖尿病、治疗胰腺炎、外分泌或内分泌胰腺组织受损的病况;需要增强表皮再生的病况(例如表皮伤口愈合)、治疗糖尿病足溃疡、涉及牙齿、指甲或皮肤发育不全等的综合征、其中血管生成是有益的病况;治疗心肌梗塞、冠状动脉疾病、心力衰竭;增强造血细胞的生长(例如增强从骨髓的造血干细胞移植)、动员外周血、治疗免疫缺陷、移植物抗宿主疾病等;治疗急性肾损伤、慢性肾脏疾病;治疗肺部疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化(包含特发性肺纤维化)、增强肺组织的再生。本发明的组合物还可以用于增强肝细胞再生,例如肝再生、治疗肝硬化、增强肝移植、治疗急性肝功能衰竭、治疗经历丙型肝炎或乙型肝炎病毒感染或抗病毒后药物疗法的慢性肝病、酒精性肝病、酒精性肝炎、伴随脂肪变性或脂

肪性肝炎的非酒精性肝病等。本发明的组合物可以治疗疾病和病症,包括但不限于其中期望再生性细胞生长的病况。

[0167] 涉及Wnt信号传导组分中的功能丧失突变或功能获得突变的人类遗传学显示了支持增强Wnt信号以用于骨生长的有力证据。其中期望增强的骨生长的病况可以包括但不限于骨折、移植、在假体装置周围向内生长、骨质疏松症、骨质疏松性骨折、脊柱融合、椎体压缩性骨折、脊柱外科手术的术前优化、颌骨坏死、牙种植、牙周病、颌面重建等。抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)增强和促进了对促进骨再生至关重要的Wnt信号。用于使骨组织再生的方法受益于施用本发明的化合物,所述施用可以是全身性的或局部化的。在一些实施例中,使骨髓细胞暴露于本发明的分子,从而使得所述骨髓内的干细胞活化。

[0168] 在一些实施例中,通过使响应性细胞群(例如,骨髓、骨祖细胞、骨干细胞等)与有效剂量的本文公开的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)接触来增强骨再生。用于骨组织再生的方法得益于本文公开的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的施用,所述施用可以是全身性的或局部化的。在一些这种实施例中,在体内执行接触。在其它这种实施例中,离体地执行接触。分子可以例如通过加载到任选地可生物降解的基质上而定位到作用位点,并且任选地提供活性剂的缓释。基质载体包含但不限于可吸收的胶原海绵、陶瓷、水凝胶、高分子微球、纳米颗粒、骨水泥等。

[0169] 包括本文公开的一种或多种抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的组合物可以用于体内治疗骨骼组织缺陷。“骨骼组织缺陷”意指骨骼或其它骨骼结缔组织在期望恢复骨骼或结缔组织的任何位点处的缺陷,无论缺陷是如何引起的,例如无论是手术干预、肿瘤切除、溃疡、植入、骨折还是其它创伤性或变性病况的结果。本发明的组合物可以用作用于恢复结缔组织的软骨功能、用于修复软骨组织的缺损或损伤的方案的一部分,所述软骨组织的缺损或损伤如变性磨损和关节炎、组织创伤、半月板撕裂移位、半月板切除、由韧带撕裂、关节不齐、骨折或遗传性疾病引起的关节脱位。

[0170] 抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)也可以用于治疗牙周病。牙周病是牙齿脱落的主要原因并且与多种全身性病况有关。在一些实施例中,通过接触响应性细胞群来增强牙齿或下层骨再生。在一些这种实施例中,在体内执行接触。在其它这种实施例中,离体地执行接触,随后植入活化的干细胞或祖细胞。分子可以例如通过加载到任选地可生物降解的基质上而定位到作用位点,并且任选地提供活性剂的缓释。基质载体包含但不限于可吸收的胶原海绵、陶瓷、水凝胶、骨水泥、聚合物微球、纳米颗粒等。

[0171] 研究已经表明,Wnt信号传导和R-脊椎蛋白的生物学能够在损伤、老化或变性后促进内耳中的感觉毛细胞再生。听力丧失或前庭功能减退所涉及的内耳中感觉毛细胞的损失也可以受益于本发明的组合物。在内耳中,听觉器官容纳将声音振动转化为电脉冲所需的机械敏感毛细胞。包括半规管(SSC)、椭圆囊和球囊的前庭器官还含有感觉毛细胞,以检测头部位置和头部运动。本发明的组合物可以例如在输注中使用;在基质或其它药性持久的系统中使用;或在增强听觉再生的其它耳局部应用中使用。

[0172] 抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)也可以用于视网膜组织的再生。在成年哺乳动物视网膜中,穆勒神经胶质细胞(Muller glia cell)能够例如在体内神经毒性损伤后之后使视网膜细胞(包含光感受器)再生。Wnt信号传导和Wnt信号的增强子可

以促进穆勒神经胶质源视网膜祖细胞在损害后或在变性期间增殖。本发明的组合物还可以用于使眼中的组织和其它细胞类型再生。例如,年龄相关性黄斑变性(AMD)、其它视网膜变性疾病、角膜病、富克斯氏营养不良、玻璃体视网膜病变、遗传性疾病等可以受益于本发明的组合物。AMD的特征在于渐进性降低的中心视觉和视敏度。富克斯氏营养不良症的特征在于角膜内皮细胞逐渐丧失。Wnt信号和Wnt信号的增强可以促进眼部组织中角膜内皮、视网膜上皮等的再生。在其它实施例中,本发明的组合物可以例如在输注中使用;在基质或其它药性持久的系统中使用;或在用于视网膜再生和黄斑变性的治疗的其它眼局部应用中。

[0173] 已经通过谱系示踪研究鉴别出用于肝细胞的稳态更新的特定增殖细胞群,例如中心周围区域的Axin2阳性细胞。谱系示踪研究还鉴别出了另外可能的肝脏祖细胞,包括但不限于Lgr阳性细胞。包含Lgr5阳性细胞和Axin2阳性细胞在内的自我更新肝细胞和其它可能祖细胞群被鉴别为能够在损伤后响应于Wnt信号和/或R-脊椎蛋白进行再生。急性肝损伤和衰竭以及慢性肝病的许多临床前模型显示出肝细胞的恢复和再生受益于增强Wnt信号。本发明的组合物可以用于:治疗急性肝衰竭、急性酒精性肝损伤;治疗经历丙型肝炎或乙型肝炎病毒感染或抗病毒后药物疗法的慢性肝疾病、慢性酒精性肝病、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝疾病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH);治疗肝硬化和所有原因的严重慢性肝病;以及增强肝细胞的再生。用于使肝组织再生的方法受益于施用本发明的化合物,所述施用可以是全身性的或局部化的。这些方法包含但不限于全身性施用方法和局部化施用方法,例如通过注射到肝组织中、通过注射到通向肝脏的静脉或血管中、通过植入缓释配制物等。

[0174] Wnt信号在各种上皮组织的再生中发挥着重要作用。各种表皮病况受益于用本发明的化合物进行的治疗。当附在胃肠道上的快速分开的上皮细胞破裂从而使粘膜组织易于溃疡和感染时,发生粘膜炎。上皮层(epithelial lining)的覆盖口腔的部分,被称为口腔粘膜,是身体最敏感的部位之一,并且特别容易受到化疗和放射的伤害。口腔粘膜炎可能是癌症治疗特别是化疗和放射中最常见的使人衰弱的并发症。另外,本发明的组合物还可以有益于治疗短肠综合征、炎性肠病(IBD)或其它胃肠病症。其它表皮病况包含表皮伤口愈合、糖尿病足溃疡、涉及牙齿、指甲或皮肤发育不全的综合征等。本发明的分子可以用于所有这些病况,其中再生性细胞与本发明的化合物接触。用于使上皮组织再生的方法受益于施用本发明的化合物,所述施用可以是全身性的或局部化的。接触可以是例如局部的,包含皮内、皮下,以施加在靶向位点等处的凝胶、洗剂、乳膏等形式。

[0175] 除皮肤和胃肠道外,Wnt信号以及Wnt信号的增强和促进还在临床前模型中在包含胰腺、肾和肺在内的组织的修复和再生中发挥着重要作用。抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)可以有益于涉及外分泌和内分泌胰腺、肾或肺的各种疾病。抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)可以用于治疗代谢综合征;治疗糖尿病;治疗急性或慢性胰腺炎、外分泌胰腺功能不全;治疗急性肾损伤、慢性肾病;治疗肺病包括但不限于慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化,特别是特发性肺纤维化(IPF),以及导致肺上皮组织缺失的其它病况。用于使这些组织再生的方法受益于施用本发明的化合物,所述施用可以是全身性的或局部化的。

[0176] 与经由其它发育因子进行的信号传导协调的表皮Wnt信号传导对成人毛囊再生至关重要。脱发是常见问题,并且雄激素性脱发,通常称为男性型秃发,是男性最常见的脱发形式。在一些实施例中,通过使响应性细胞群与本发明的分子接触来增强毛囊再生。在一些

这种实施例中,在体内执行接触。在其它这种实施例中,离体地执行接触。分子可以定位到作用位点处,例如外用洗剂、凝胶、乳膏等。

[0177] 可以用抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)治疗中风、创伤性脑损伤、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症和影响血脑屏障(BBB)的其它病况。血管生成对确保向贯穿全身的许多组织供应氧气和营养物至关重要,并且对CNS而言尤其重要,因为神经组织对缺氧和缺血极其敏感。形成BBB的CNS内皮细胞与非神经组织中的内皮细胞的不同之处在于,CNS内皮细胞是通过紧密连接保持高度极化细胞并且表达特定转运蛋白。Wnt信号传导调节CNS血管形成和/或功能。BBB受损的病况可以受益于施用本发明的化合物,所述施用可以是全身性的或局部化的,例如通过直接注射、鞘内施用、植入缓释配制物等。另外,Wnt信号积极参与神经发生并且在损伤后发挥神经保护的作用。本发明的组合物还可以用于治疗脊髓损伤、其它脊髓疾病、中风、创伤性脑损伤等。

[0178] Wnt信号还在血管生成中发挥作用。抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)可以有益于血管生成是有益的病况,心肌梗塞、冠状动脉疾病、心力衰竭、糖尿病视网膜病变等以及来自遗传性疾病的病况的治疗。用于使这些组织再生的方法受益于施用本发明的化合物,所述施用可以是全身性的或局部化的。

[0179] 在某些实施例中,本发明的方法促进组织再生,例如在经受损害或者组织或细胞减少或损耗的组织中。损耗或损害可以是导致细胞数量减少的任何事物,包含疾病或损伤。例如,事故、自身免疫病症、治疗副作用或疾病状态可能会构成创伤。组织再生增加了组织内的细胞数量,并且优选地使组织的细胞之间能够重新建立连接,并且更优选地使组织能够重新获得功能。

[0180] 减少Wnt通路信号传导和相关治疗方法

[0181] 在某些实施例中,抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段可以用于减少或抑制组织或细胞中的Wnt信号传导。因此,在一些方面,本发明提供了一种用于减少组织或细胞中的Wnt信号传导或抑制组织或细胞中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织或细胞与有效量的本文公开的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段接触,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在一些实施例中,接触发生在体外、离体或体内。在特定实施例中,细胞是培养细胞,并且接触发生在体外。

[0182] 在相关方面,本发明提供了一种用于减少或抑制组织或细胞中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织或细胞与有效量的包括本发明的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段的多核苷酸接触,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在某些实施例中,多核苷酸是DNA或mRNA,例如经修饰的mRNA。在特定实施例中,多核苷酸是进一步包括5'帽序列和/或3'拖尾序列(例如polyA尾)的经修饰的mRNA。在其它实施例中,多核苷酸是包括与编码序列操作性地连接的启动子的表达盒。

[0183] 在相关方面,本发明提供了一种用于减少或抑制组织或细胞中的Wnt信号传导的方法,所述方法包括使组织或细胞与有效量的载体接触,所述载体包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在某些实施例中,载体是表达载体并且可以包括与核酸序列操作性地连接的启动子序列。在特定实施例中,载体是病毒载体。

[0184] 在相关方面,本发明提供了一种用于减少或抑制组织中的Wnt信号传导的方法,所

述方法包括使组织与有效量的细胞接触,所述细胞包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在特定实施例中,细胞是从待治疗受试者获得的异源细胞或自体细胞。在某些实施例中,用包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的表达盒的载体转导细胞,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在特定实施例中,细胞是干细胞,例如脂肪源干细胞或造血干细胞。

[0185] 其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂的抗LRP5/6抗体和其抗原结合片段可以用于例如通过降低或抑制细胞、组织或器官中的Wnt信号传导来治疗疾病、病症或病况。因此,在一些方面,本发明提供了一种用于治疗有需要的受试者的疾病或病况(例如,与Wnt信号传导增加或失调相关的疾病或病症或者针对其减少Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使受试者与有效量的组合物接触,所述组合物包括抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段,其中抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在特定实施例中,组合物是药物组合物,所述药物组合物包括以下中的任一种:抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段;包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列的多核苷酸,例如,DNA或mRNA,任选地,经修饰的mRNA;包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列的载体,例如,表达载体或病毒载体;或包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列的细胞,例如,用对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的表达载体或病毒载体转导的细胞。在特定实施例中,疾病或病况是病理性疾病或病症或者损伤。在一些实施例中,在体内发生接触,即,向受试者施用主题组合物。

[0186] 在相关方面,本发明提供了一种用于治疗疾病或病况(例如,与Wnt信号传导增加相关的疾病或病症或者针对其减少Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使有需要的受试者与包括有效量的多核苷酸的药物组合物接触,所述多核苷酸包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列,其中抗体或其抗原结合片段是本文公开的Wnt信号传导通路拮抗剂或抑制剂。在某些实施例中,多核苷酸是DNA或mRNA,例如经修饰的mRNA。在特定实施例中,多核苷酸是进一步包括5'帽序列和/或3'拖尾序列(例如polyA尾)的经修饰的mRNA。在其它实施例中,多核苷酸是包括与编码序列操作性地连接的启动子的表达盒。

[0187] 在相关方面,本发明提供了一种用于治疗疾病或病况(例如,与Wnt信号传导增加相关的疾病或病症或者针对其减少Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使有需要的受试者与包括有效量的载体的药物组合物接触,所述载体包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列,其中抗体或其抗原结合片段是Wnt信号通路拮抗剂或抑制剂。在某些实施例中,载体是表达载体并且可以包括与核酸序列操作性地连接的启动子序列。在特定实施例中,载体是病毒载体。

[0188] 在相关方面,本发明提供了一种用于治疗疾病或病况(例如,与Wnt信号传导增加相关的疾病或病症或者针对其减少Wnt信号传导将提供治疗益处的疾病或病症)的方法,所述方法包括使有需要的受试者与包括有效量的细胞的药物组合物接触,所述细胞包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的核酸序列,其中抗体或其抗原结合片段是Wnt信号通路拮抗剂或抑制剂。在特定实施例中,细胞是从待治疗受试者获得的异源细胞或自体

细胞。在某些实施例中,用包括对抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段进行编码的表达盒的载体对细胞进行转导。在特定实施例中,细胞是干细胞,例如脂肪源干细胞或造血干细胞。

[0189] 在某些实施例中,通过向受试者提供有效量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段来治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病症的方法可以用于治疗癌症或肿瘤,例如实体瘤或液体瘤,其中抗体或抗原结合片段其片段是Wnt信号传导通路的抑制剂。可以治疗的癌症和肿瘤的实例包含但不限于:结肠肿瘤(例如,结肠癌或腺瘤)、胃肿瘤(例如,胃癌)、小肠肿瘤(例如,小肠癌)、肝肿瘤(例如,肝癌)、胰腺肿瘤(例如,胰腺癌)、肺肿瘤(例如,肺癌)、卵巢肿瘤(例如,卵巢癌)、肾肿瘤(例如,肾癌)、脑肿瘤(例如,脑癌)、脊髓肿瘤(例如,脊髓癌)、皮肤肿瘤(例如,皮肤癌或黑色素瘤)、头颈肿瘤(例如,头颈癌)、胃肠道肿瘤(例如,胃肠道癌、食道癌、口腔粘膜癌、舌癌、胃癌、肠道癌、结肠癌)、乳腺肿瘤(例如,乳腺癌)、前列腺肿瘤(例如,前列腺癌)、骨肿瘤(例如,骨癌)、血管肿瘤、Wilms肿瘤、白血病/淋巴瘤、软组织肿瘤(例如,软组织肉瘤或滑膜肉瘤)和转移性癌症等。

[0190] 在某些实施例中,通过向受试者提供有效量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段来治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病症的方法可以用于治疗变性疾病,其中所述抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路的抑制剂。可以治疗的变性疾病的实例包含但不限于骨关节炎、软骨变性、运动损伤(例如,软骨损伤)、视网膜病、动脉粥样硬化、神经变性病症和血管病症,例如,血管炎、血管生成异常的病况。

[0191] 在某些实施例中,通过向受试者提供有效量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段来治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病症的方法可以用于治疗纤维化,其中所述抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路的抑制剂。可以治疗的纤维化的实例包含但不限于肺纤维化(包含但不限于COPD、特发性肺纤维化)、肾纤维化(例如,终末期肾衰竭)、肝纤维化、先天性肝贮积病和心脏纤维化。

[0192] 在某些实施例中,通过向受试者提供有效量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段来治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病症的方法可以用于治疗心力衰竭(例如,充血性心力衰竭、收缩性心力衰竭、射血分数保留的心力衰竭)或冠状动脉疾病,其中抗体或其抗原结合片段是Wnt信号传导通路的抑制剂。

[0193] 在某些实施例中,通过向受试者提供有效量的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段来治疗或预防有此需要的受试者的疾病或病症的方法可以用于治疗异位骨化、骨硬化病或先天性高骨量病症,其中抗体或其抗原结合片段Wnt信号传导通路的抑制剂。

[0194] 如本文所使用的,术语“施用”或“引入”或“提供”是指向细胞、向受试者的细胞、组织和/或器官或者向受试者递送组合物。这种施用或引入可以在体内、在体外或离体地发生。

[0195] 在特定实施例中,药物组合物是肠胃外施用的,例如,静脉内、口服、直肠或通过注射施用。在一些实施例中,局部(locally),例如局部地(topically)或肌内地施用药物组合物。在一些实施例中,组合物施用于靶组织,例如骨、关节、耳组织、眼组织、胃肠道、皮肤、伤口部位或脊髓。可以在体内或离体地实践本发明的方法。在一些实施例中,离体地执行靶细胞或靶组织与组织特异性Wnt信号增强分子的接触,随后将细胞或组织例如活化的干细胞或祖细胞植入到受试者体内。技术人员可以基于正在治疗的疾病或病症确定适合的施用位点和施用途径。

[0196] 剂量和剂量方案可以取决于医师容易确定的各种因素,如疾病或病症的性质、受试者的特性和受试者的病史。在特定实施例中,向受试者施用或提供的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段(例如,Wnt替代物)的量的范围为受试者体重的约0.01mg/kg到约50mg/kg、0.1mg/kg到约500mg/kg或约0.1mg/kg到约50mg/kg。

[0197] 术语“治疗(treatment)”、“治疗(treating)”等在本文中用于通常意指获得期望的药理学和/或生理学效应。效果在完全或部分地预防疾病或其症状方面可以是预防性的,例如降低受试者体内发生疾病或其症状的可能性,和/或在部分或完全治愈疾病和/或由疾病引起的不良反应方面可以是治疗性的。如本文所使用的,“治疗”覆盖了对哺乳动物的疾病的任何治疗,并且包含:(a)预防疾病在可能倾向于患有疾病但尚未被诊断为患有疾病的受试者身上发生;(b)抑制疾病,即,阻止其发展;或(c)减轻疾病,即,使疾病消退。可以在疾病或损伤发作之前、期间或之后施用治疗剂(例如,抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段)。特别关注了对发展中的疾病的治疗,其中所述治疗稳定或减少了患者的不期望的临床症状。理想的是,在受影响组织的功能完全丧失之前执行这种治疗。理想的是,将在疾病的症状期期间并且在一些情况下在疾病的症状期之后施用主题治疗。在一些实施例中,主题方法产生了治疗益处,例如预防病症的发展、停止病症的进展、逆转病症的进展等。在一些实施例中,主题方法包括检测到已经达到治疗益处的步骤。本领域内普通技术人员应了解,治疗功效的这种量度将适用于正被修饰的特定疾病,并且应认识到用于测量治疗功效的适当检测方法。

[0198] 促进细胞、组织和类器官的生长和相关方法

[0199] 其它实施例部分涉及本文公开的Wnt替代分子用于例如通过使细胞或组织与任选地与Norrin或Rspodin多肽组合的一种或多种Wnt替代物接触来促进或增强细胞、组织和类器官的生长或增殖的用途。在某些实施例中,所述细胞或组织离体、体外或体内接触。此类方法可以用于产生细胞、组织或类器官以用于治疗用途,例如,将其植入或移植到受试者中。它们也可以用于产生细胞、组织或类器官以供研究使用。Wnt替代分子在非治疗方法,例如体外研究方法中具有广泛的应用。

[0200] 本发明提供了一种用于受损组织(如上述组织)的组织再生的方法,所述方法包括向细胞施用Wnt替代分子。可以将Wnt替代分子直接体内施用到细胞,口服、静脉内或通过本领域已知的其它方法施用到受试者或施用到离体细胞。在将Wnt替代分子施用到离体细胞的一些实施例中,可以在施用Wnt替代分子之前、之后或期间将这些细胞移植入受试者中。

[0201] Wnt信号传导是干细胞培养的关键组成部分。例如,在W02010/090513、W02012/014076、Sato等人,2011(《肠胃病学(GASTROENTEROLOGY)》201 1;141:1762-1772)以及Sato等人,2009(《自然》459,262-5)中描述的干细胞培养基。本文公开的Wnt替代分子是用于这些干细胞培养基的Rspodin的适合替代方案,或者可以与Rspodin组合。

[0202] 因此,在一个实施例中,本公开提供了一种用于增强干细胞增殖的方法,所述方法包括使干细胞与本文公开的一种或多种Wnt替代分子接触。在一个实施例中,本公开提供了一种细胞培养基,所述细胞培养基包括一种或多种本文公开的Wnt替代分子。在一些实施例中,细胞培养基可以是通常包括Wnt或Rspodin,但是其中Wnt或Rspodin被本文公开的一种或多种Wnt替代分子(全部或部分)替代或补充的本领域已知的任何细胞培养基。例如,培养基可以是如W02010/090513、W02012/014076、Sato等人,2011(《肠胃病学》201 1;141:

1762-1772) 以及Sato等人, 2009《自然》459, 262-5) 中描述的培养基, 所述文献通过全文引用的方式特此并入。

[0203] 干细胞培养基通常包括另外的生长因子。因此, 此方法可以另外包括向干细胞供应生长因子。细胞培养基中常用的生长因子包含表皮生长因子 (EGF, (派普泰克 (Peprotech)))、转化生长因子- α (TGF- α , 派普泰克)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF, 派普泰克)、脑源性神经营养因子 (BDNF, R&D系统)、肝细胞生长因子 (HGF) 和角质形成细胞生长因子 (KGF, 派普泰克, 也被称为FGF7)。EGF是各种培养的外胚层和中胚层细胞的强效促有丝分裂因子, 并且对体内和体外特定细胞以及细胞培养中某些成纤维细胞的分化具有深远的影响。EGF前体以膜结合分子的形式存在, 所述膜结合分子通过蛋白水解方式切割以产生刺激细胞的53个氨基酸的肽激素。因此, EGF或其它促有丝分裂生长因子可以供应给干细胞。在干细胞培养期间, 可以每两天将促有丝分裂生长因子添加到培养基, 同时培养基优选地每四天更新一次。一般地, 促有丝分裂因子选自: i) EGF、TGF- α 和KGF; ii) EGF、TGF- α 和FGF7; iii) EGF、TGF- α 和FGF; iv) EGF和KGF; v) EGF和FGF7; vi) EGF和FGF; vii) TGF- α 和KGF; viii) TGF- α 和FGF7; 或ix) TGF- α 和FGF。在某些实施例中, 本公开包含干细胞培养基, 所述干细胞培养基包括例如任选地与本文所述的生长因子中的一种或多种生长因子或其组合进行组合的本文公开的Wnt替代分子。

[0204] 这些增强干细胞增殖的方法可以用于从干细胞中生长出新的类器官和组织, 例如如在W02010/090513、W02012/014076、Sato等人, 2011《肠胃病学》2011; 141: 1762-1772) 以及Sato等人, 2009《自然》459, 262-5) 中描述的。

[0205] 在一些实施例中, Wnt替代分子用于增强干细胞再生。关注的说明性干细胞包含但不限于: 肌肉卫星细胞; 造血干细胞和由其衍生的祖细胞 (美国专利第5, 061, 620号); 神经干细胞 (参见Morrison等人 (1999)《细胞 (Cell)》96: 737-749); 胚胎干细胞; 间充质干细胞; 中胚层干细胞; 肝干细胞; 脂肪组织衍生的干细胞等。

[0206] 诊断和相关方法

[0207] 本发明的其它实施例部分地涉及用于检测表达LRP5和/或LRP6的细胞或组织的存在的诊断应用。因此, 本公开提供了检测样品中的LRP5和/或LRP6 (如检测表达LRP5或LRP6的细胞或组织) 的方法。此类方法可以以多种已知的检测形式应用, 包含但不限于免疫组织化学 (IHC)、免疫细胞化学 (ICC)、原位杂交 (ISH)、整装原位杂交 (WISH)、荧光DNA原位杂交 (FISH)、流式细胞术、酶免疫测定法 (EIA) 和酶联免疫测定法 (ELISA)。在特定实施例中, 方法包括使例如获自受试者的组织或细胞与本文公开的抗体或其抗原结合片段接触, 并且然后确定抗体或其抗原结合片段与组织或细胞的结合量, 从而确定组织或细胞中一种或多种LRP5和/或LRP6受体的存在或其数量。

[0208] ISH是一种杂交类型, 其使用标记的互补DNA或RNA链 (即, 主要结合剂) 将特定DNA或RNA序列定位在细胞或组织 (原位) 的一部分或区段中, 或者如果组织是足够小, 则定位在整个组织中 (整装ISH)。本领域普通技术人员将认识到, 这与使用抗体作为主要结合剂将蛋白质定位在组织切片中的免疫组织化学不同。DNA ISH可以针对基因组DNA用于确定染色体的结构。荧光DNA ISH (FISH) 可以例如用于医学诊断以评定染色体完整性。RNA ISH (杂交组织化学) 用于测量和定位组织切片或整装中的mRNA和其它转录物。

[0209] 在各种实施例中, 本文所述的抗体和其抗原结合片段与可以直接或间接检测的可

检测标记缀合。在这方面,抗体“缀合物”是指与可检测标记共价连接的抗LRP5/6抗体或其抗原结合片段。在本发明中,DNA探针、RNA探针、单克隆抗体、其抗原结合片段和其抗体衍生物,如单链可变片段抗体或表位标记的抗体可以全部与可检测标记共价连接。在“直接检测”中,仅使用一种可检测抗体,即,第一可检测抗体。因此,直接检测意指可以在无需添加第二抗体(第二抗体)的情况下检测本身与可检测标记缀合的抗体。

[0210] “可检测标记”是可以产生指示样品中标记的存在和/或浓度的可检测(如视觉上、以电子地方式或其它方式)信号的分子或材料。当与抗体缀合时,可检测标记可以用于定位和/或定量特异性抗体所针对的靶标。因此,可以通过检测由可检测标记产生的信号来检测样品中靶标的存在和/或浓度。可以直接或间接检测可检测标记,并且可以将与不同特异性抗体缀合的若干种不同可检测标记组合使用以检测一个或多个靶标。

[0211] 可以直接检测的可检测标记的实例包含荧光染料和放射性物质以及金属颗粒。相反,间接检测需要在应用第一抗体后应用一种或多种另外的抗体,即,第二抗体。因此,通过检测第二抗体或结合剂与第一可检测抗体的结合来执行检测。需要添加第二结合剂或抗体的第一可检测结合剂或抗体的实例包含酶可检测结合剂和半抗原可检测结合剂或抗体。

[0212] 在一些实施例中,可检测标记与包括第一结合剂的核酸聚合物缀合(例如,在ISH、WISH或FISH过程中)。在其它实施例中,可检测标记与包括第一结合剂的抗体缀合(例如,在IHC过程中)。

[0213] 可以与本公开的方法中使用的抗体缀合的可检测标记的实例包含荧光标记、酶标记、放射性同位素、化学发光标记、电化学发光标记、生物发光标记、聚合物、聚合物颗粒、金属颗粒、半抗原和染料。

[0214] 荧光标记的实例包含5-(和6)-羧基荧光素、5-或6-羧基荧光素、6-(荧光素)-5-(和6)-甲酰氨基己酸、异硫氰酸荧光素、若丹明、四甲基若丹明和染料(如Cy2、Cy3和Cy5)、任选的取代的香豆素(包含AMCA、PerCP)、藻胆蛋白(包含R-藻红蛋白(RPE)和别藻红蛋白(APC))、德克萨斯红、普林斯顿红(Princeton Red)、绿色荧光蛋白(GFP)和其类似物,以及R-藻红蛋白或别藻红蛋白的缀合物、无机荧光标记,如基于半导体材料的颗粒,如经涂覆的CdSe纳米微晶。

[0215] 聚合物颗粒标记的实例包含可以嵌入荧光染料或含有染料、酶或底物的聚合物胶束或胶囊的聚苯乙烯、PMMA或二氧化硅的微粒或胶乳颗粒。

[0216] 金属颗粒标记的实例包含可以通过银染转化的金颗粒和经涂覆的金颗粒。半抗原的实例包含DNP、异硫氰酸荧光素(FITC)、生物素和洋地黄毒苷。酶标记的实例包含辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶(ALP或AP)、 β -半乳糖苷酶(GAL)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、 β -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶、 β -葡萄糖醛酸苷酶、转化酶、黄嘌呤氧化酶、萤火虫荧光素酶和葡萄糖氧化酶(GO)。辣根过氧化物酶的常用底物实例包含3,3'-二氨基联苯胺(DAB)、具有镍增强作用的二氨基联苯胺、3-氨基-9-乙基呋唑(AEC)、联苯胺二盐酸盐(BDHC)、汉克耶茨(Hanker-Yates)试剂(HYR)、靛蓝(IB)、四甲基联苯胺(TMB)、4-氯-1-萘酚(CN)、 α -萘酚派洛宁(α -NP)、邻联茴香胺(OD)、5-溴-4-氯-3-吡啶磷酸酯(BCIP)、硝基蓝四唑(NBT)、2-(对硝苯基)-3-对硝基苯基-5-苯基氯化四唑(INT)、四硝基蓝四唑(TNBT)、5-溴-4-氯-3-吡啶基- β -D-半乳糖苷/铁-铁氧化物(BCIG/FF)。

[0217] 碱性磷酸酶的常用底物的实例包含萘酚-AS-B1-磷酸酯/坚牢红TR(NABP/FR)、萘

酚-AS-MX-磷酸酯/坚牢红TR (NAMP/FR)、萘酚-AS-B1-磷酸酯/-坚牢红TR (NABP/FR)、萘酚-AS-MX-磷酸酯/坚牢TR (NAMP/FR)、萘酚-AS-B1-磷酸酯/新品红 (NABP/NF)、溴氯吲哚磷酸酯/硝基蓝四唑 (BCIP/NBT)、5-溴-4-氯-3-吲哚基-b-d-吡喃半乳糖苷 (BCIG)。

[0218] 发光标记的实例包含鲁米诺、异鲁米诺、吖啶酯、1,2-二氧杂环丁烷和吡啶并哒嗪。电化学发光标记的实例包含钌衍生物。放射性标记的实例包含碘、钴、硒、氚、碳、硫和磷的放射性同位素。

[0219] 可检测标记可以与本文所述的抗体或特异性结合关注的生物标志物的任何其它分子,例如抗体、核酸探针或聚合物连接。此外,本领域普通技术人员将理解,可检测标记也可以与第二和/或第三和/或第四和/或第五结合剂或抗体等缀合。此外,技术人员将理解用于表征关注的生物学标志物的每种另外的结合剂或抗体都可以用作信号放大步骤。可以使用例如光学显微镜、荧光显微镜、电子显微镜在视觉上检测生物标志物,其中可检测物质是例如染料、胶体金颗粒、发光试剂。还可以使用分光光度计检测结合到生物标志物的视觉上可检测物质。当可检测物质是放射性同位素时,可以通过放射自显影法在视觉上进行检测,或使用闪烁计数器非视觉地进行检测。参见例如Larsson,1988,《免疫细胞化学:理论与实践 (Immunocytochemistry:Theory and Practice)》(佛罗里达州波卡拉顿的CRC出版社 (CRC Press,Boca Raton,Fla.));《分子生物学方法 (Methods in Molecular Biology)》,第80卷1998,John D.Pound (编) (新泽西州托托瓦的胡玛纳出版社 (Humana Press,Totowa,N.J.))。

[0220] 本发明进一步提供了用于检测样品中一种或多种LRP受体或表达一种或多种LRP受体的细胞或组织的试剂盒,其中试剂盒含有至少一种本文所述的抗体、多肽、多核苷酸、载体或宿主细胞。在某些实施例中,试剂盒可以包括与本发明的抗体关联的缓冲液、酶、标记、底物、珠或其它表面等以及使用说明书。

[0221] 本说明书中提及的和/或在申请数据表中列出的所有上述美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过全文引用的方式并入本文中。

[0222] 根据前文应当理解,尽管出于说明的目的已经在本文中描述了本发明的具体实施例,但是可以在不偏离本发明的精神和范围的情况下进行各种修改。因此,本发明仅由所附权利要求书限制。

[0223] 实例

[0224] 实例1

[0225] 抗LRP5/6抗体的表征

[0226] 对本文公开的抗体Fab、scFv和VHH或sdAb片段进行测序并且将其亚克隆到哺乳动物表达载体中,用于表达、纯化以及相对于各种LRP受体的结合亲和力的表征。

[0227] 根据制造商的说明书,通过将相应的表达载体转染到Expi293F细胞(马萨诸塞州沃尔瑟姆的赛默飞世尔科技 (Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA)) 中来制备可溶性重组蛋白。简言之,在转染后四天,在使细胞团块旋转减慢后收集细胞培养基。将培养基与蛋白A树脂(马萨诸塞州沃尔瑟姆的REPLIGEN (REPLIGEN,Waltham,MA)) 培育以收集含有人IgG-Fc部分的蛋白质,或者与镍亲和树脂(瑞士巴塞尔的罗氏 (Roche,Basel,Switzerland)) 培育以收集与His标签缀合的蛋白质。蛋白质分别用10mM甘氨酸、pH 3.5从

蛋白A树脂洗脱或用150mM咪唑、pH 7.4从镍亲和树脂洗脱。

[0228] 随后,将蛋白洗脱液分级,并且通过尺寸排阻色谱法(SEC)进一步纯化。通过快速蛋白质液相色谱法在HBS缓冲液(10mM HEPES,150mM NaCl,pH7.4)中使用Superdex 200Increase 10/300GL(宾夕法尼亚州匹兹堡市通用电气医疗集团(GE Healthcare, Pittsburgh,PA))执行SEC。将每种蛋白质以475 μ l或500 μ l的体积注射到柱上。监测在280nm处的吸光度,并且收集所有洗脱液的500 μ l级分。通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进一步分析主峰附近的每种收集的级分。使用Tris-HCl 4-15%凝胶(加利福尼亚州赫拉克勒斯的伯乐公司(Bio-Rad,Hercules,CA))在非还原和还原条件下执行SDS-PAGE。样品在Laemmli样品缓冲液中制备并在100℃下加热5分钟。

[0229] 使用NanoDrop分光光度计(赛默科技)通过直接UV A280方法确定蛋白质浓度。基于Beer-Lambert方程 $A=\epsilon lc$,吸光度与蛋白质浓度的关系是线性的; A 是吸光度值, ϵ 是波长相关消光系数, l 是以厘米为单位的路径长度,并且 c 是蛋白质浓度。所有产生的蛋白质的实验消光系数均通过其氨基酸序列来估算。

[0230] 通过生物层干涉测量法(BLI)、使用Octet Red 96(加利福尼亚州佛瑞蒙的PALL ForteBio(PALL ForteBio,Fremont,CA))仪器、在30℃、1000rpm下利用链霉亲和素(SA)生物传感器来确定抗体片段与LRP5细胞外结构域(LRP5 ECD)和/或LRP6细胞外结构域(LRP6 ECD)蛋白质靶标的结合动力学。将C端生物素化的LRP ECD重组蛋白在运行缓冲液(PBS, 0.05%吐温-20、0.5%BSA,pH 7.2)中稀释到20nM,并且捕获到SA生物传感器,直到偶联长度达到0.2nm。在捕获LRP5或LRP6之后,将具有捕获的生物素化LRP5或生物素化LRP6的SA生物传感器浸入含有在处于运行缓冲液中的7种不同浓度(0nM、1.37nM、4.12nM、12.4nM、37nM、111.1nM、333.3nM、1000nM)下的相关抗体片段的孔以及仅将运行缓冲液作为参考通道的孔中。 K_D 是根据制造商建议的设置通过全局拟合、1:1结合模型确定的。

[0231] 还通过在实验前在BIAcore T100(宾夕法尼亚州匹兹堡市通用电气医疗集团)上进行表面等离子体共振以及通过SEC纯化所有蛋白质来执行结合测量。生物素化Lrp6E3E4以低密度偶联到SA传感器芯片(宾夕法尼亚州匹兹堡市通用电气医疗集团)上的链霉亲和素。以等效的偶联密度将不相关的生物素化蛋白捕获到对照流动池。浓度越来越高的scFv-Nab融合分子(例如,18R5 scFv-LRP6结合Nab)40 μ l/ml的含有0.5%BSA的1xHBS-P(宾夕法尼亚州匹兹堡市通用电气医疗集团)中流过芯片。在每次注射HBS-P中的2M MgCl₂持续60秒后,使芯片表面再生。曲线减去了参考值,并且使用Biacore T100评估软件2.0版以及1:1Langmuir结合模型分析所有数据以确定KD值。

[0232] 表1A提供了所指示抗体克隆的重链CDR(CDRH1、CDRH2和CDRH3)和轻链CDR(CDRL1、CDRL2和CDRL3),并且指示了抗体片段被示出为与其结合的初始LRP5或LRP6。使用来自Distributed Bio的Abgenesis软件绘制以下所示的特异性决定区(SDR),所述特异性决定区包含CDR的Kabat定义(Padlan等人《美国实验生物学学会联合会杂志(FASEB J.)》9,133-139(1995))。

[0233] 在不提供轻链CDR的情况下,抗体片段不包括轻链。

[0234] 表1A:克隆ID和CDR序列

[0235]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
001S-C08	LRP6e1e2	YTISN YYIH	171	GMIN PSGG STTY A	249	CAIV RGKK WYFD LW	330	RASQ YISN YLN	515	AASS LQS	529	CQQS YITPL TF	578
001S-C10	LRP6e1e2	RTFG TYPN G	121	AAIS WGG RTAY A	188	CYAR TVIG GFGA FRAH W	483						
001S-D10	LRP6e1e2	RTFS RYAM A	131	AAIR WSGG GTYT A	177	CAAS MEA MNSL RVNK ERYT QSW	324						
001S-E10	LRP6e1e2	LTFS NAA MA	102	AAIS RSGA NTAY S	184	CTLV NEIK TWW	469						
001S-F10	LRP6e1e2	RTFSS YAMA	134	AAIK WSGT NTYT A	173	CAAS MEA MNSL RVNK ERYT QSW	324						
001S-G10	LRP6e1e2	RTFS RYVM G	133	AAIT WRG GSTY YA	194	CATG PNSIY	433						
001S-A11	LRP6e1e2	RTFG NYD MG	119	AGIR WSGS TLYA	197	CYAR TVIG GFGA FRAH W	483						
001S-B11	LRP6e1e2	RRFT TYGM G	112	AAVT WRSG STYT A	196	CAAG STVV AEFN YW	320						

[0236]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
001S-C11	LRP6e1e2	SISSFNTMG	148	AVITGGDT SYS	228	CNKV NAIT KL	459						
001S-E11	LRP6e1e2	RTLS RYSM G	140	AAISR SGD RIYY S	185	CTLV NEIK TWW	469						
001S-F11	LRP6e1e2	RTFSS YAMS	135	AVIG RSGG IKYY A	224	CATR RPFN SYNT EQSY DSW	434						
001S-G11	LRP6e1e2	SIFRL GTMY	144	ASIG KSGS TNYA	207	CKQH PNGY R	446						
001S-H11	LRP6e1e2	RTLSSFAMG	141	ATISR SGGN TYA	220	CNLR EWN NSGA GYW	460						
001S-A12	LRP6e1e2	IAFRY YDM G	96	AAIT WNG RSSD YA	192	CAAV FTGR FYGR PPRE KYDY W	326						
001S-B12	LRP6e1e2	RLLS YYAL A	111	AAISR RNGD KSHY S	182	CTLV NEIK TWW	469						
001S-C12	LRP6e1e2	RTFS NYAV G	130	AAISR RFGG STYY V	181	CAAD RIEN YLGR YYDP SEYE YW	317						
001S-D12	LRP6e1e2	RTFS RYAM G	132	GAISR SGN NTYY A	231	CTLV NEIK TWW	469						
001S-F12	LRP6e1e2	RTFR SYTM G	126	AAIS GSGG STTY A	178	CNAD IKTTT YSPL RNY W	449						
008S-B01	LRP5	TIFSI NTMG	153	ATMT SGGN TNYA	222	CYRR QWAS SWG RNYE YW	484						
008S-C01	LRP5	NINSI ETLG	106	ANMR GGG YMK YA	204	CHGR DYGS NAPQ YW	442						

[0237]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
008S-D01	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CYVK LRDD DYVY R	485						
008S-E01	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CNAV TYNG YTIR	457						
008S-G01	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CYAR TQRM GVVN SYW	482						
008S-A02	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CNAV TFGG NTIR	455						
008S-C02	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CNAV TYDG Y	456						
008S-D02	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CAAQ FRND YGLR YQST NNY W	322						
008S-E02	LRP5	NINSI ETLG	106	ANM RGGG YMK YA	204	CNAN YRGN RYW	453						
009S-C01	LRP6e3e4	GSFS GYY WT	82	GEIN HSGA TNYN	232	CVRY AWPE FDHW	478	RASQ RVSN YLN	505	AASS LQG	528	CQQS YSVP YTF	596
009S-B02	LRP6e3e4	GSLS GYY WS	83	GEIN HSGS TNYN	233	CVRY AWPE FDHW	478	RASQ SISNY LN	506	AASS LQS	529	CQQS YSLP LTF	588
009S-C02	LRP6e3e4	GSFS DYY WS	81	GEIN HSGS TNYN	233	CVRY AWPE FDHW	478	RASQ SISNY LN	506	AASS LQS	529	CQQS YSMP LTF	589
009S-D02	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GGIIP IFGTA NYA	236	CVYG RDFD YW	479	SGSS SNVG NNYV S	523	DNDK RPS	541	CESW DSSL SSEV F	557
010S-A02	LRP6e1e2	HTFS SYAM G	95	AAIS QSGY VRYY A	179	CKIY GLNG QPLG SW	444						
010S-B02	LRP6e1e2	RTFN SGTMG	123	AAIT WRG GITY YA	193	CNAD GYSW DGRS GRRL ELW	448						

[0238]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-D02	LRP6e1e2	RTFSS YAVG	136	AAIS YSGG STKY A	190	CAAS VYIS RRDS DYGY W	325						
010S-E02	LRP6e1e2	LSSG RPFSS YVM G	100	AAIS WSGG STKY A	189	CKLQ VRPI GYSS AYSR NYW	445						
010S-F02	LRP6e1e2	RSFN SYVI G	114	AAIR WSGD NTYY A	176	CAAS MEA MNSL RVNK ERY QSW	324						
009S-E02	LRP6e1e2	RRFT TYGM G	112	AAVT WRSG STYY A	196	CAAG STVV AEFN YW	320						
009S-F02	LRP6e1e2	RTFS YYAM G	138	AAIS RSGG IYYA	186	CNTV RPLW AW	462						
009S-G02	LRP6e1e2	SIFSI YAMG	147	AVITS GGKT VYA	227	CYAD SRSS WYD EYLE HW	480						
009S-H02	LRP6e1e2	SIVRS LPMA	149	ATIN DAQR YYA	215	CNTS PYMH DVW	461						
009S-A03	LRP6e1e2	RTFS VYGV G	137	AAVS ASGG YTW YA	195	CKAA PRWG GATA YW	443						
010S-G02	LRP6e1e2	SIVRS LPMA	149	ATIN DAQR YYA	215	CNTS PYMH DVW	461						
010S-A03	LRP6e1e2	RTFR RYAM G	125	ATISA SGGN TAYA	219	CNAP AWLY DDDY W	454						
009S-B03	LRP6e1e2	RTFS NYAV G	130	AAIS RFGG STYY V	181	CAAD RIEN YLGR YYDP SEYE YW	317						
010S-B03	LRP6e1e2	RTFS NYAV G	130	AAIS RFGG STYY A	180	CHAK QLRN GQM YTY W	440						

[0239]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-D03	LRP6e1e2	ISSVY GMG	97	AAIQ WSAD NTFY A	175	CAAR TSGG LFHY RRSD HWD TW	323						
009S-C03	LRP6e1e2	LPFSR YAMA	98	AGMS GEGR NTKY R	201	CSSR GYW	466						
009S-D03	LRP6e1e2	SIFSD GAM G	145	AVISG GRTG YA	225	CNTY PFPIY KKGY PFW	463						
009S-E03	LRP6e1e2	RRFT TYGM G	112	AAVT WRSG STYY A	196	CAAG STVV AEFN YW	320						
009S-F03	LRP6e1e2	RTFSS YAMS	135	AVIG RSGG IKYY A	224	CATR RPFN SYNT EQSY DSW	434						
010S-E03	LRP6e1e2	RSVSI YPMG	117	AAIN WSGD STKY A	174	CNAV VVGL SRRI DNIW	458						
010S-F03	LRP6e1e2	RTFS RYVM G	133	AAIT WRG GSTY YA	194	CATG PNSIY	433						
009S-G03	LRP6e1e2	RSVS SYNM G	118	AAIS RRGG IIEYG	183	CHAV ENIL GRFV DYW	441						
009S-H03	LRP6e1e2	SIFSI NTMG	146	AVITS GGKT VYA	227	CYAD SRSS WYD EYLE HW	480						
009S-A04	LRP6e1e2	RTLS AYDM G	139	GGIR WSGG TTLY P	240	CYAR TVIG GFGA FRAH W	483						
009S-B04	LRP6e3e4	SIFMI NTMA	143	ATIRP VVSE TTYA	216	CNAK RPWG TRDE YW	452						
010S-G03	LRP6e3e4	RSFN SYTT T	113	AAIR GSSG STFY A	175	CNAA STVT AWPY YGPD YW	447						

[0240]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
009S-C04	LRP6e3e4	FRFSI STMG	40	AYIT GGGR TMDG	230	CNAF VRSD FDRY YDY W	451						
009S-D04	LRP6e3e4	TIVSI YRIN	154	AGITS SGRTI YA	200	CNAA STVT AWPY YGPD YW	447						
010S-H03	LRP6e3e4	RIFSI YDM G	110	SGIR WSGG TSYA	283	CSSR GYW	466						
009S-E04	LRP6e3e4	RIFAI YDIA	107	AMIR PVVT EIDY A	203	CNAK RPWG SRDE YW	452						
010S-A04	LRP6e3e4	SLFSF NAVG	151	ASISS GGRT NYA	210	CSKG GVYG GTYY PDSW	465						
009S-F04	LRP6e3e4	RSLSS FAMG	116	ARISR GDGY TDEA	206	CAAV QAVI GGTL TTAY DYW	327						
010S-B04	LRP6e3e4	RVLS YYAM A	142	AGIT RGGA TTY S	199	CAAG PNWS TRNR EYDY W	319						
009S-G04	LRP6e3e4	GTFS RYHM G	88	SAIT WSGG RTYY A	282	CALT WAPT PTNR RSDY AYW	349						
009S-H04	LRP6e3e4	RIFAI YDM A	108	ATIRP VVSE TTYA	216	CNAK RPWG TRDE YW	452						
010S-C04	LRP6e3e4	SLFSF NAM G	150	ASISS GSRT NYA	211	CSKG GVYG GTYY PDSW	465						
010S-D04	LRP6e3e4	RIFAI YDIA	107	ATIRP VVTQ IDYA	218	CNAK RPWG SRDE YW	452						
010S-E04	LRP6e3e4	RTFG SDVM G	120	ALTG WGD GSTT YYE	202	CAAA RRSG TYDI GQYL RESA YVFW	313						

[0241]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-F04	LRP6e3e4	RTFS RYAM G	132	AAIT RSGS NTYY A	191	CAAD PRGV TLPR ATAY EYW	316						
009S-A05	LRP6e3e4	RTFS DYSM G	128	AGIS WIAD NRYY A	198	CTAG RSRY LYGS SLNG PYDY W	467						
010S-G04	LRP6e3e4	VIFAL YDIA	155	ATIRP VVTE TDYA	217	CNAK RPWG SRDE YW	452						
010S-H04	LRP6e3e4	RSFS DFFM G	115	ATIS WSGS SANY E	221	CAAA YSYS QYGS SYSY W	314						
010S-A05	LRP6e3e4	LSFSS YAMG	99	AAIS RSGV STYY A	187	CAAK FGVL ATTE SRHD YW	321						
010S-C05	LRP6e3e4	RTFNI DDM G	122	ASIR WSGQ SPYY A	208	CNAE TYSG NTIW	450						
010S-D05	LRP6e3e4	RTFS DYSM A	127	AGIS WIAD NRYY A	198	CAGD RSRY LYGD SLRG PYGY W	329						
010S-E05	LRP6e3e4	SVFT TFAK G	152	ASITA SSDR TFYA	213	CAAY STFN TDVA SMKP DYW	328						
010S-F05	LRP6e3e4	RIFSI YDIA	109	ATIRP VVTE TDYA	217	CNAK RPWG SRDE YW	452						
013S-G04	LRP6e3e4	RIFAI YDIA	107	ATIRP VVSE TTYA	216	CNAK RPWG TRDE YW	452						
013S-H04	LRP6e3e4	RTFS MYD MG	129	ASIR WSSG NTW YA	209	CYAN IYYT RRAP EEYW	481						

[0242]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
013S-A05	LRP6e3e4	RTFN TYAM G	124	ASVS WRY DRTY YT	214	CAAD TNWR AGPR VGID EYAY W	318						
013S-B05	LRP6e3e4	FAFST TAMS	36	STINP GGLS KSYA	298	CTKG GIQ	468						
013S-C05	LRP6e3e4	NIFPI DDMS	105	ATVT SGGR INYA	223	CNVD RTLY GKYK EYW	464						
013S-D05	LRP6e3e4	RIFSI YDM G	110	SGIR WSGG TSYA	283	CGSR GYW	439						
013S-E05	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIP IFGTA DYA	235	CARD WELY GMD VW	376	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
013S-F05	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GIINP SGGS TSYA	248	CARA GYD SSGY YAFD IW	358	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
013S-G05	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGVI PIFGT ADYA	242	CASD IVVD DAFD TW	422	RASQ DISN YLN	495	AAST LQS	532	CQQG NSFP YTF	570
010S-G06	LRP6e3e4	FSFET YGMS	42	SGISG SGGR THYA	285	CARD LDY W	369	QASQ DISN YLN	495	AASS LQS	529	CQQS YRIH WTF	581
009S-B05	LRP6e3e4	FTFD AYAM H	47	STLS GDAN NAYY A	304	CARG GSGW SNYY GMD VW	395	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-C05	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GRIIP VLKI TNYA	255	CAVV DDAF DIW	438						
009S-D05	LRP6e3e4	FTLR NHW LS	78	SAISG SGGS TYYA	280	CATR TGYS YGFN FWAF DIW	435	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-E05	LRP6e3e4	YTFT NNFM H	165	GHVD PGDG ETIYA	243	CARD WGIA AAGD YYYY GMD VW	377	RASQ GINS YLA	497	DAKG LHP	533	CQQS YSAP LSF	584

[0243]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
009S-F05	LRP6e3e4	FTFD DYG MS	48	SAIGT GGGT YYA	277	CARL GSYG SPYY YYG MDV W	415	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-G05	LRP6e3e4	FTFS DYY MS	55	SGVS WNGS RTHY A	292	CAKD SGLV	337	QASQ DISN YLN	495	AAST LQR	531	CQQS YSAP LTF	585
009S-C06	LRP6e3e4	YTFA SYDI H	160	GWM NPNS GNTG YA	272	CARA TGSG WYT DLGY W	359	RASR NINR YLN	516	AASS LLS	527	CQQS YNVP FTF	580
009S-D06	LRP6e3e4	FTFSS HSTH	60	STISD TNSG TYYA	299	CAKA QATG WSGY YTFD YW	331	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-E06	LRP6e3e4	FTFT DYGL H	74	AVISY GGSN KYA	226	CASG YSYG LYYY GMD VW	425	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-F06	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CATE AALD AFDI W	432	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-G06	LRP6e3e4	YIFTD YYM H	158	GWIN PNSG GTNY A	270	CARD FLGS TGDY W	365	RASQ NIGL YLN	504	DASS LQR	540	CQQS YSTP YTF	594
009S-H06	LRP6e3e4	FTFSS SAMH	61	SAIGT GGST YYA	277	CAKG GDYF YYYY GMD VW	340	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-A07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CATA YGSS SLNI DYW	429	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-B07	LRP6e3e4	YTFT GYM MH	164	GWIN PNSG GTNY A	270	CVKD GGSF PLAY AFDI W	476	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-D07	LRP6e3e4	FPFR YYG MS	38	ARIG WNG GSIV YA	205	CARD YSDR SGID YW	378	RSSQ SLLH SNGY NYLD	519	LGSN RAS	550	CMQ ATQF PLTF	564
009S-F07	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GIINP SGGS TSYA	248	CARA AGNF WSGY YTFD YW	353	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592

[0244]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
009S-G07	LRP6e3e4	YTFT YRYLH	170	GGIIP IFGTANYA	236	CARG SYGMDVW	407	RASQ GISNYLA	499	DASN LET	534	CLQD FSFPWTF	558
009S-H07	LRP6e3e4	YTFT GYYMH	164	GWM NPNSGNTGYA	272	CASS VVPA GPAG VYAFDIW	426	RASQ SISSYLN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTPLTF	592
009S-A08	LRP6e3e4	GTFS SHAIN	89	GWIS ANNGNTDYA	271	CARD QDYG DYG WYY YGMDVW	372	RASQ GISNYLA	499	GSST LQS	546	CQQT YSIPPTF	599
011S-C01	LRP6e3e4	LTFTS HGMS	103	SYVS DSGSVVY A	311	CARH PGSGGYS YAWY YYYGMDVW	413	RASQ SISSYLN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTPLTF	592
009S-C08	LRP6e3e4	FSFN TFGIH	43	AVISY DGSNKYYA	226	CAKS IAAA GTGY YGMDVW	346	RASQ SISSYLN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTPLTF	592
009S-D08	LRP6e3e4	YTFT SYDIN	168	GGIIP IFGTANYA	236	CARG PYYF DYW	401	RASQ GISN NLN	498	DASS LES	539	CLQH NSYP FTF	561
011S-F01	LRP6e3e4	FSFSD YYMS	45	SGISE SGGR TYA	284	CASA ADFD YW	420	RASQ DISN YLN	495	AASS LQS	529	CLQD YSYRTF	559
009S-E08	LRP6e3e4	YGFT GYYIH	157	GWM NPNSGNTGYA	272	CARG YGDY DLW	410	QASQ DISN YLN	495	DASS LES	539	CQQS YRYPTF	583
009S-F08	LRP6e3e4	DTFA NYGFS	34	GXVN AGNGNTTYA	273	CAKG WLDF DYW	345	QASQ DISN YLN	495	DASS LES	539	CQQS YSTSTF	595
009S-G08	LRP6e3e4	FTFS DFAMT	53	SYISG DSGY TNYA	306	CARL GSYG PYY YMDVW	416	RASQ SISSYLN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTPLTF	592
009S-H08	LRP6e3e4	YTFT DYFMN	162	GIINP SGDS TRFA	245	CARD DGLG GMDVW	362	QASQ DISN YLA	494	AASS LQS	529	CQQS YSTPLTF	592
009S-A09	LRP6e3e4	YTFT YRYLH	170	GRIIP ILGST NYA	254	CTTD LWDY W	475	QASQ GITN YLN	495	AASS LQS	529	CLQD YTDPTF	560
011S-F02	LRP6e3e4	FTFST YGMH	71	SSISV SSGT THYA	297	CARG GSGS YYA FDIW	394	RASQ SISSYLN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTPLTF	592

[0245]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
011S-G02	LRP6e3e4	YTFT SYAM N	167	GGIIP IFGTANYA	236	CARD ASGG STGW YYFD SW	361	RASQ GISSY LA	503	AASS LQS	529	CQQA YSFP WTF	568
011S-A03	LRP6e3e4	FTFSS YWM H	67	STISG SGGR TYA	300	CATS PYGV FTLD YW	436	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-C03	LRP6e3e4	YTFS YRYL H	161	GGIIP IFGTANYA	236	CAST VTTD AFDI W	427	QASQ DISN YLN	495	DASS LES	539	CQQS YSFP PFTF	586
011S-D03	LRP6e3e4	FSFD DYG MS	41	SVISS GGTI YYA	305	CARH LSSG YLSY YGM DVW	412	RASQ SISSY LA	509	AAST LQS	532	CQQS YSTP LTF	592
011S-F03	LRP6e3e4	FTFSS YAMS	64	SAISG SGGS TYA	280	CAKG GRDG YKGY FDYW	342	KSSQ SVLY TTTN RNHI A	492	WASS RKS	554	CQQY YSTP YTF	607
011S-C04	LRP6e1e2	GTFN SNAIS	85	GWM NPNS GNTG YA	272	CARD YYGS GSYN YGM DVW	379	GASQ SVPR NSLA	486	GASQ RAT	543	CQQY HNWP PEYTF	602
011S-D04	LRP6e1e2	YTFT SYDI N	168	GIINP SGGS TSYA	248	CARE AYYY YYG MDV W	381	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-H04	LRP6e1e2	YIFTD YYM H	158	GRIIP ILGR ANYA	252	CARG GYST LDY W	396	QASQ DISN YLN	495	AAST LQS	532	CQQS FSTP RTF	574
008S-F02	LRP5	YTFT NYC MH	166	GIINP SDGS TSHA	244	CAKD MVHL IVAL AIDY W	336	RSSQ SLLH SDGY TYLY	518	TLSY RAS	553	CMQ ALEA LFTF	562
010S-C06	LRP6e1e2	FTFN SYSM D	50	SSISP RGGS TYA	295	CAPY YYDK SAKP LRSY FDHW	352	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-E06	LRP6e3e4	LTVS SNYMS	104	SGIS WNSG SIGYA	289	CARG SDCS GGSC YYSF DYW	404	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592

[0246]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-F06	LRP6e3e4	FTFSS SWM H	62	SAIGT GGGT YYA	277	CARE VAVK DY YY YM DVW	386	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-H06	LRP6e3e4	YTFT SYDI N	168	GRIIP ILGRT NYA	253	CARE ERGA TGRA FDIW	383	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-A07	LRP6e3e4	FTFSS YAMH	63	ASISS TSGS KYA	212	CAKT YYDF WSGY YTFD YW	347	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-B07	LRP6e3e4	FTFS DYY MS	55	SMIS YNGG RAFY A	293	CARG NPYY FDYW	399	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-C07	LRP6e3e4	FTFS KTDM H	56	STITT DSRG TYA	303	CAKG GDYY YYYY GMD VW	341	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-D07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CANG LEDA YAFD IW	350	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-D05	LRP6e3e4	FTLR NHW LS	78	SAISG SGGS TYA	280	CATR TGYS YGFN FWAF DIW	435	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-E05	LRP6e3e4	YTFT NNFM H	165	GHVD PGDG ETIYA	243	CARD WGIA AAGD YYYY GMD VW	377	RASQ GINS YLA	497	DAKG LHP	533	CQQS YSAP LSF	584
010S-E07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CAKD DFSL YGM DVW	332	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-F05	LRP6e3e4	FTFD DYG MS	48	SAIGT GGGT YYA	277	CARL GSYG SPYY YYG MDV W	415	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-F07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CARL DYGE TEGN GDW	414	RASQ SVYS NLA	514	DTSN RAT	542	CQQY NNWP PITF	603

[0247]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-G07	LRP6e3e4	FTFSS YAMH	63	STISG SGGS TYYA	301	CARA GYGR YYYG MDV W	356	RVSQ GISSY LN	520	AASS LQS	529	CQQT YTIPF TF	600
009S-G05	LRP6e3e4	FTFS DYY MS	55	SGVS WNGS RTHY A	292	CAKD SGLV	337	QASQ DISN YLN	495	AAST LQR	531	CQQS YSAP LTF	585
010S-H07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CARD DSMG AFDI W	363	QASQ DISN YLN	495	GTSN LQS	547	CQQS YSTP YTF	594
010S-A08	LRP6e3e4	HTFL TYDI N	94	GRITP RLGI ANYA	257	CASY FGVM DVW	428	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-A07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CATA YGSS SLNI DYW	429	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-B07	LRP6e3e4	YTFT GYM MH	164	GWIN PNSG GTNY A	270	CVKD GGSF PLAY AFDI W	476	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-B06	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CAPA LTDA GSFD YW	351	RVSQ SISSY LN	521	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-B08	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP VFGT ADYA	238	CARD REQQ ILDY W	373	RASQ GISN NLN	498	DASN LET	534	CQQS YTSR LTF	597
010S-C08	LRP6e3e4	FTFST FGMH	69	STIT SGGS TYYA	302	CARA GIAA APGS RNY GMD VW	354	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-C06	LRP6e3e4	YTFA SYDI H	160	GWM NPNS GNTG YA	272	CARA TGSG WYT DLGY W	359	RASR NINR YLN	516	AASS LLS	527	CQQS YNVP FTF	580
009S-D06	LRP6e3e4	FTFSS HSTH	60	STISD TNSG TYYA	299	CAKA QATG WSGY YTFD YW	331	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-D08	LRP6e3e4	FTFSS SWM H	62	SAIGT GGGT YYA	277	CAKE DYDS SGYY YYYF QHW	339	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592

[0248]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
009S-E06	LRP6e3e4	FTFT DYGL H	74	AVISY GGSN KYA	226	CASG YSYG LYYY GMD VW	425	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-E08	LRP6e3e4	YSFT RTDM H	159	GYIS AYTG HTSY A	274	CARD LGGT ADY W	370	RASQ SISSY LN	510	ZASS LQS	555	CQQS YSTP LTF	592
010S-F08	LRP6e3e4	LTFD DHA MH	101	SYISS SGRTI FYA	308	CVRG DSGW GILY YVM DVW	477	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-F06	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CATE AALD AFDI W	432	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-G08	LRP6e3e4	YIFTD YYM H	158	GGFD PEDG ETIYA	234	CARG GPN EHDY YFDY W	392	RASQ SVRS SDLA	512	GSSS RAT	545	CQQY GRSP RYSF	601
010S-H08	LRP6e3e4	FTFZ NAW MS	77	SGISG SGGS TYA	286	CARG RGKK NYYY GMD VW	402	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-A09	LRP6e3e4	FTFST YYMS	73	SGIS WNG GKTH YV	287	CARG GDFD YW	390	QASQ DIAN YLN	493	AASS LQS	529	CQQS YSTP YTF	594
010S-B09	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GWIN PNSG DTNY A	260	CARG EQWL VWGF DPW	389	RASQ SISRY LN	508	KASS LES	549	CQQS YDSP WTF	577
009S-G06	LRP6e3e4	YIFTD YYM H	158	GWIN PNSG GTNY A	270	CARD FLGS TGDY W	365	RASQ NIGL YLN	504	DASS LQR	540	CQQS YSTP YTF	594
010S-C09	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CARD EVEG GMD VW	364	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-H06	LRP6e3e4	FTFSS SAMH	61	SAIGT GGST YYA	277	CAKG GDYF YYYY GMD VW	340	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-D09	LRP6e3e4	GTFS SYTIS	91	GGIV PAYR RANY A	241	CAKG GYEL DYW	344	QASQ DISN YLN	495	AASS LQS	529	CQQI HSYP LTF	573

[0249]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-E09	LRP6e3e4	GDLSI YTIN	80	GWIN AGNG NTTY A	259	CARG GDSS GYYY YAFD IW	391	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-A07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CATA YGSS SLNI DYW	429	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-B07	LRP6e3e4	YTFT GYM MH	164	GWIN PNSG GTNY A	270	CVKD GGSF PLAY AFDI W	476	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-D08	LRP6e3e4	YTFT SYDI N	168	GGIIP IFGTA NYA	236	CARG PYYF DYW	401	RASQ GISN NLN	498	DASS LES	539	CLQH NSYP FTF	561
010S-F09	LRP6e3e4	FTFD EYAM H	49	STISG SGGS TYA	301	CASA KNDF WSGY FAFD YW	421	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-G09	LRP6e3e4	GTFN THTIT	86	GWM NPNS GNTG YA	272	CARG NLDF DYW	398	QASQ DISN YLN	495	DASN LET	534	CQQS YSTP LTF	592
010S-H09	LRP6e3e4	FTFS DHY MS	54	SAISS GSDR TYA	281	CARY SGYD FDYW	419	RASQ GISN YLN	500	AAST LQS	532	CQQG YGTP PMF	571
010S-A10	LRP6e3e4	FSFSS YSMN	46	SYISS SSSTI YYA	309	CARG SGYY GPGY YGM DVW	406	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-D07	LRP6e3e4	FPFR YYG MS	38	ARIG WNG GSIV YA	205	CARD YSDR SGID YW	378	RSSQ SLLH SNGY NYLD	519	LGSN RAS	550	CMQ ATQF PLTF	564
010S-B10	LRP6e3e4	FAFK DYY MT	35	SAIG AGGG TYA	275	CARE SALY SSSW YYYY YGM DVW	385	RASQ SISSY LN	510	GTSS LHT	548	CQQA NSFP FTF	566
010S-C10	LRP6e3e4	FTFSS YAMS	64	SAISG SGGS TYA	280	CAKG GRDG YKGY FDYW	342	KSSQ SILSS SSNR DSLA	491	WASS RKS	554	CQQY YNIP YSF	605
009S-E07	LRP6e3e4	YTFT GYI H	163	ZHVD PEDG ETIYA	312	CARG PAAI GILG WFDW	400	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592

[0250]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-D10	LRP6e3e4	YIFTD YYM H	158	GWM NPNS GNTG YA	272	CART LSGY SSSW YVFD YW	418	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-E10	LRP6e3e4	FTFSS YSMN	66	SGIS WNSG TTGY S	290	CARD HSSG WRH YFDY W	367	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-F10	LRP6e3e4	FTFS NSDM N	57	SYISG NSGY TNYA	307	CASG SYYS DFDY W	424	RASQ SISNY LN	506	AAST LES	530	CQQA NSFP PTF	566
010S-G10	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GRIN PNGG GTIY A	256	CARE GGYY FDYW	384	RASQ GISN YLA	499	AASS LQS	529	CQQS YSTP WTF	593
009S-F07	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GIINP SGGS TSYA	248	CARA AGNF WSGY YTFD YW	353	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-G07	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CARG SYGM DVW	407	RASQ GISN YLA	499	DASN LET	534	CLQD FSFP WTF	558
010S-H10	LRP6e3e4	YTFT SYYM H	169	GWIN PNSG GTNY A	270	CARE AAEI PVGA FDIW	380	KSSH SLLY SSDN KNYL A	490	WSST RES	554	CQQY YSTP QTF	606
010S-A11	LRP6e3e4	FTFS NSDM N	57	SYISG NSGY TNYA	307	CASG SYYS DFDY W	424	RASQ SIZN YLN	511	ZAST LES	556	CQQA NSFP PTF	566
010S-B11	LRP6e3e4	FTFR NYAI H	51	SAIGT GGDT YYA	276	CARD GGIR DFDY W	366	QASQ DISN YLN	495	AAST LQS	532	CQQS YSTP LTF	592
010S-C11	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CAAD DLGL ELHY W	315	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-H07	LRP6e3e4	YTFT GYY MH	164	GWM NPNS GNTG YA	272	CASS VVPA GPAG VYAF DIW	426	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-A08	LRP6e3e4	GTFS SHAI N	89	GWIS ANNG NTDY A	271	CARD QDYG DYG WYY YGM DVW	372	RASQ GISN YLA	499	GSST LQS	546	CQQT YSIPP TF	599

[0251]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-D11	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP VFGT ANYA	239	CATD EYSS SYAF DIW	430	RASQ SVSS NLA	513	GAST RAT	544	CQQF DRSP LTF	569
010S-E11	LRP6e3e4	FTFS AHG MH	52	SGISE SGGT TYA	284	CARG RGYG YGYA AFDI W	403	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-F11	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CARD SDWG VVDP W	374	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-G11	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GRIIP VLKI TNYA	255	CAVV DDAF DIW	438	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-H11	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CAKD GTDG RFDP W	333	RASQ DISSY LA	496	SAST LQS	552	CQQS NSFP YTF	575
009S-B08	LRP6e3e4	FTFSS SAVQ	76	GWIN AGNG NTTY A	259	CARR GGDV TVPA AYYA MDV W	417	RASQ SISSY LN	510	ZASS LQS	555	CQQS YSTP LTF	592
010S-A12	LRP6e3e4	VTFS RYPIS	156	GGIIP IFGTA NYA	236	CAKD SGNY GYYG MDV W	338	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-B12	LRP6e3e4	FTFSS YDM H	65	SGITS NGGA TYA	291	CARG TTGK GYYY YGM DVW	408	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-C12	LRP6e3e4	FTFS NYWI H	58	SAIGT GGGT YYA	277	CTTA GYKA ARRS VYPR IFNFD YW	472	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-D12	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GRIIP IFGTA NYA	250	CARE EGVG GMD VW	382	RPSQ SIGS WLA	517	DASN LQS	535	CQQS SSTP YTF	576
010S-E12	LRP6e3e4	FTFSS YAMH	63	SAIG AGGG TYA	275	CARG VSSG YYYY YGM DVW	409	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
010S-F12	LRP6e3e4	FTVS SNYMS	79	SAIGT GGGT YYA	277	CARA GTN WGG WYFD LW	355	RASQ GISR DLA	501	AAST LQS	532	CQQS YSPF FTF	590

[0252]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
010S-G12	LRP6e3e4	FALSGYYMS	37	SSISSSTYIRYA	296	CATVTGYSSAGAFDIW	437	RASQSISSYLN	510	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592
011S-A01	LRP6e3e4	FTFSTHAFH	70	SAIRGSGERTYYA	278	CARDLRNWGSPYWFYDLW	371	RASQSISSYLN	510	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592
011S-B01	LRP6e3e4	GTFSHYTIS	87	GWINAGNGNTKYS	258	CAKGGSGLMDVW	343	RASQGISNYLA	499	AASSLHS	526	CQQSYRTP LTF	582
011S-C01	LRP6e3e4	LTFTSHGMS	103	SYVSDSGSVVYA	311	CARHPGSGGGYSYAWY YYYGMDVW	413	RASQSISSYLN	510	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592
011S-D01	LRP6e3e4	GTISDYTVS	93	GIINPSGGS TSYA	248	CARGYYDFDYW	411	RASQGISNYLA	499	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592
009S-C08	LRP6e3e4	FSFNTFGIH	43	AVISYDGSNKYYA	226	CAKSIAAAGTGY YGMDVW	346	RASQSISSYLN	510	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592
011S-E01	LRP6e3e4	FPFZYYSMN	39	SAISGRDGR TYA	279	CAKDLGIQLPDY YFDYW	334	RASQGISSALA	502	AASLQS	532	CQQSYSSP PTF	591
009S-D08	LRP6e3e4	YTFTSYDIN	168	GGIIPIFGTANYA	236	CARGPYYFDYW	401	RASQGISNNLN	498	DASSLES	539	CLQHNSYP FTF	561
011S-F01	LRP6e3e4	FSFSDYYMS	45	SGISESGGR TYA	284	CASADFDYW	420	RASQDISNYLN	495	AASSLQS	529	CLQDYSYP RTF	559
009S-E08	LRP6e3e4	YGFTGYIYH	157	GWMNPNSGNTGYA	272	CARGYGDYDLW	410	QASQDISNYLN	495	DASSLES	539	CQQSYRYP TF	583
009S-F08	LRP6e3e4	DTFANYGFS	34	GXVNAVNGNTTYA	273	CAKGWLDYDYW	345	QASQDISNYLN	495	DASSLES	539	CQQSYSTSI TF	595
011S-G01	LRP6e3e4	YTFTYRYLH	170	GGIIPLFGTANYA	237	CTTDYGDYQYMDVW	474	RASQSISSYLN	510	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592
011S-H01	LRP6e3e4	YTFTYRYLH	170	GGIIPIFGTANYA	236	CTTDYGDYTHLDYW	473	RASQSISSYLN	510	AASSLQS	529	CQQSYSTPLTF	592

[0253]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
011S-A02	LRP6e3e4	GTFS SYAIS	90	GWM NPNS GNTG YA	272	CARD KGYA FDIW	368	RSSQ SLLH SNGY NYLD	519	AASS LQS	529	CMQ ALQT PITF	563
011S-B02	LRP6e3e4	YSFT RTDM H	159	GYIS AYTG HTSY A	274	CARD LGGT ADY W	370	RZSQ SZSZ YLN	522	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-C02	LRP6e3e4	FTFST YSMN	72	SGIS WNSG RIGY A	288	CARD VGAF DIW	375	QASQ DISN YLN	495	AASI LQS	525	CQQS YSIPF TF	587
009S-G08	LRP6e3e4	FTFS DFAM T	53	SYISG DSGY TNYA	306	CARD GSYP GPYY YYM DVW	416	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-D02	LRP6e3e4	FTFSS YAMS	64	SSISG SGGV TYA	294	CARG GNTY YYYY GMD VW	393	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-H08	LRP6e3e4	YTFT DYFM N	162	GIINP SGDS TRFA	245	CARD DGLG GMD VW	362	QASQ DISN YLA	494	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-E02	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GGIIP IFGTA NYA	236	CATD YGDY YYG MDV W	431	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-A09	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GRIIP ILGST NYA	254	CTTD LWDY W	475	QASQ GITN YLN	495	AASS LQS	529	CLQD YTDP FTF	560
011S-F02	LRP6e3e4	FTFST YGM H	71	SSISV SSGT THYA	297	CARG GSGS YYYY FDIW	394	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-G02	LRP6e3e4	YTFT SYAM N	167	GGIIP IFGTA NYA	236	CARD ASGG STGW YYFD SW	361	RASQ GISSY LA	503	AASS LQS	529	CQQA YSFP WTF	568
011S-H02	LRP6e3e4	YTFT NNFM H	165	GIINP SSGS TSYA	248	CARG LYKR YSYG YGM DVW	397	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
009S-B09	LRP6e3e4	FSFN TYAM N	44	AVTS YDGG KKNY A	229	CARD AGGD YDY W	360	QASQ DISN YLN	495	AASS LQS	529	CQQS YNTP RTF	579
009S-C09	LRP6e3e4	GTFH TYGL S	84	GGIIP IFGTA NYA	236	CARG SGWS GLDY W	405	QASQ DISN YLN	495	DASN LET	534	CQQS YTTP FTF	598

[0254]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
011S-A03	LRP6e3e4	FTFSS YWM H	67	STISG SGGR TYA	300	CATS PYGV FTLD YW	436	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-B03	LRP6e3e4	GTFS ZYAIS	92	GIINP SGGS TNYA	247	CARA GYWS GYGY YGM DVW	357	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-C03	LRP6e3e4	YTFS YRYL H	161	GGIIP IFGTA NYA	236	CAST VTTD AFDI W	427	QASQ DISN YLN	495	DASS LES	539	CQQS YSFP PFTF	586
011S-D03	LRP6e3e4	FSFD DYG MS	41	SVISS GGTI YYA	305	CARH LSSG YLSY YGM DVW	412	RASQ SISSY LA	509	AAST LQS	532	CQQS YSTP LTF	592
009S-F09	LRP6e3e4	YSFT RTDM H	159	GYIS AYTG HTSY A	274	CARD LGGT ADY W	370	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-E03	LRP6e3e4	FTFSS YAMS	64	SAISG SGGS TYA	280	CAKG GRDG YKGY FDYW	342	KSSH SLLS TSTN RNQL A	489	WASS RKS	554	CQQY NNWP YTF	604
009S-G09	LRP6e3e4	FTFSR HSMN	59	SYSS GNSG YTNY A	310	CARG DLEF DYW	388	RASQ GISN YLA	499	SASS LQS	551	CQQG YNTP RTF	572
011S-F03	LRP6e3e4	FTFSS YAMS	64	SAISG SGGS TYA	280	CAKG GRDG YKGY FDYW	342	KSSQ SVLY TTTN RNHI A	492	WASS RKS	554	CQQY YSTP YTF	607
009S-H09	LRP6e3e4	FTFSS YAMS	64	SAISG SGGS TYA	280	CAKG GRDG YKGY FDYW	342	KSSH SLLS TSTN RNHL A	488	WASS RKS	554	CQQY YNIP YSF	605
011S-G03	LRP6e3e4	YTFT YRYL H	170	GRIIP IHGIA NYA	251	CARE YSYG YFRY W	387	RASQ GISSY LA	503	DASN LET	534	CQQA NSLF TF	567
009S-A10	LRP6e3e4	FTFTS SAMQ	75	GIINP SGGS TIYA	246	CASG DLYD LYSL DVW	423	RASQ SISR WLA	507	AASS LQS	529	CQQA YSFP WTF	568
009S-B10	LRP6e3e4	YIFTD YYM H	158	GWIN AGNG NTTY A	259	CAKV ASGW SWPF DIW	348	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592

[0255]

克隆 ID	确认的结合	CDRH 1	CDRH 1 SEQ ID	CDRH 2	CDRH 2 SEQ ID	CDRH 3	CDRH 3 SEQ ID	CDRL 1	CDRL 1 SEQ ID	CDRL 2	CDRL 2 SEQ ID	CDRL 3	CDRL 3 SEQ ID
011S-B04	LRP6e1e2	YTFT SYDI N	168	GIINP SGGS TSYA	248	CTRE HSY YYG MDV W	470	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-C04	LRP6e1e2	GTFN SNAIS	85	GWM NPNS GNTG YA	272	CARD YYGS GSYN YGM DVW	379	GASQ SVPR NSLA	486	GASQ RAT	543	CQQY HNWP PEYTF	602
011S-D04	LRP6e1e2	YTFT SYDI N	168	GIINP SGGS TSYA	248	CARE AYYY YYG MDV W	381	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-E04	LRP6e1e2	FTFSS ZZMH	68	SAIGT GGGT ZYA	277	CAKD LGRA AAGS MDV W	335	WASQ SVRG NYVA	524	DASN RAA	536	CQHR SNWP LTF	565
011S-F04	LRP6e1e2	YIFTD YYM H	158	GRIIP ILGR ANYA	252	CARG GYST LDY W	396	HGSQ DISN YLN	487	DASN RQS	538	CQQS FSTP RTF	574
011S-H04	LRP6e1e2	YIFTD YYM H	158	GRIIP ILGR ANYA	252	CARG GYST LDY W	396	QASQ DISN YLN	495	AAST LQS	532	CQQS FSTP RTF	574
011S-A05	LRP6e1e2	FTFSS YAMH	63	SAIGT GGGT YYA	277	CAKD LGRA AAGS MDV W	335	WASQ SVRG NYVA	524	DASN RAG	537	CQHR SNWP LTF	565
011S-B05	LRP6e1e2	YZFT DYY MH	172	GWM NPNS GNTG YA	272	CTRV AWGL DYW	471	RASQ SISSY LN	510	AASS LQS	529	CQQS YSTP LTF	592
011S-C05	LRP6e1e2	FTFSS YAMH	63	SAIGT GGGT YYA	277	CAKD LGRA AAGS MDV W	335	WASQ SVRG NYVA	524	DASN RAA	536	CQHR SNWP LTF	565

[0256] 表1B提供了仅具有重链区的说明性克隆的抗体重链片段 (HC) 的序列标识符编号以及所述说明性克隆的结合特性。在某些实施例中, LRP5/6结合结构域是Fab或衍生自Fab, 因此表1B包含VH和CH1序列, 但不包含CH2或CH3序列。在某些实施例中, LRP5/6结合结构域是VHH或sdAb或衍生自VHH或sdAb, 因此表2B包含VHH结构域。针对各种Fzd受体示出了由Octet BLI确定的 K_D 数据。“确认的结合”列指示来自Octet BLI结合或BIAcore SPR的结合结果。空白条目表示与特定Fzd受体的结合尚未确定。如表1B所示, 抗LRP5/6抗体片段的Octet BLI或BIAcore SPR传感图显示了对LRP5和/或LRP6的亲合力范围。

[0257] 表1B. 克隆ID、重链 (HC) Seq ID No以及结合特性

[0258]

克隆ID	HC Seq ID NO	BLI或SPR确认的结合	Kd (nM)
001S-F11	1	LRP6e1e2	*
009S-G02	2	LRP6e1e2	*

009S-A03	3	LRP6e1e2	*
009S-D03	4	LRP6e1e2	*
009S-F03	5	LRP6e1e2	*
009S-H03	6	LRP6e1e2	*
009S-A04	7	LRP6e1e2	*
009S-B04	8	LRP6e3e4	*
009S-D04	9	LRP6e3e4	**
009S-E04	10	LRP6e3e4	*
009S-F04	11	LRP6e3e4	**
009S-G04	12	LRP6e3e4	*
009S-H04	13	LRP6e3e4	*
009S-A05	14	LRP6e3e4	**
013S-G04	15	LRP6e3e4	*
013S-H04	16	LRP6e3e4	*
013S-C05	17	LRP6e3e4	*
013S-D05	18	LRP6e3e4	*
013S-G04	19	LRP6e3e4	*
013S-H04	20	LRP6e3e4	*
013S-A05	21	LRP6e3e4	**
013S-C05	22	LRP6e3e4	*
013S-D05	23	LRP6e3e4	*
008S-D01	24	LRP5	

[0259] *指示<500nM;**指示>500nM

[0260] 表1C提供了某些克隆的另外结合特性,包含对LRP6E1E2和LRP6E3E4结构域的相对结合亲和力。条目“n.b.”指示未结合。

[0261] 表1C.克隆的亚组的LRP6结合特性

[0262]

抗原	克隆 ID	Octet 确认的结合	LRP6e1e2	LRP6e3e4
LRP6e1e2	010S-E02	LRP6e1e2	*	
LRP6e1e2	009S-G02	LRP6e1e2	*	n.b.
LRP6e1e2	009S-A03	LRP6e1e2	*	**
LRP6e1e2	010S-B03	LRP6e1e2	**	
LRP6e1e2	009S-D03	LRP6e1e2	*	n.b.
LRP6e1e2	009S-F03	LRP6e1e2	*	n.b.
LRP6e1e2	009S-H03	LRP6e1e2、LRP6e3e4	*	*
LRP6e1e2	009S-A04	LRP6e1e2	*	n.b.
LRP6e3e4	009S-B04	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	009S-D04	LRP6e1e2、LRP6e3e4	*	*
LRP6e3e4	009S-E04	LRP6e3e4		*

[0263]

LRP6e3e4	009S-F04	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	009S-G04	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	009S-H04	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	009S-A05	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	010S-G04	Lrp6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-E05	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	013S-G04	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	013S-H04	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	013S-C05	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	013S-D05	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	009S-B05	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-A07	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	009S-D05	LRP6e3e4		
LRP6e3e4	010S-E07	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	009S-F05	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-G07	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	009S-G05	LRP6e3e4		
LRP6e3e4	010S-A08	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	009S-D06	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-F08	Lrp6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-A09	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	010S-D09	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	009S-D08	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	010S-D10	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	010S-D11	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-F11	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-G11	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	010S-B12	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	010S-D12	LRP6e3e4	n.b.	**
LRP6e3e4	010S-F12	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	011S-B01	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	011S-D01	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	011S-H01	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	011S-B02	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	011S-G02	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	011S-B03	LRP6e3e4		*
LRP6e3e4	011S-C03	LRP6e3e4		**
LRP6e3e4	009S-F09	LRP6e3e4	n.b.	*
LRP6e3e4	009S-G09	LRP6e3e4		*
LRP6e1e2	011S-B05	LRP6e1e2	*	
LRP6e1e2	011S-C05	LRP6e1e2	*	

[0264] *指示<500nM;**指示>500nM

[0265] 实例2

[0266] 抗LRP6抗体片段的丙氨酸扫描突变

[0267] 选择一种抗体片段(009S-E04)用于CDR的丙氨酸扫描诱变,并且通过实例1中所描述的Octet BLI来确定各种突变体的相应LRP6结合亲和力。如表2所示,大量的突变体以与野生型抗体片段类似的亲和力结合LRP6表明LRP6抗体和其抗原结合片段可以容许CDR内的氨基酸修饰。

[0268] 表2.009S-E04丙氨酸扫描突变CDR序列和通过Octet BLI确定的与生物素化LRP6CRD的 K_D (nM)。

[0269]

克隆 ID	Kd (nM)	CDRH1	SEQ ID No.	CDRH2	SEQ ID No.	CDRH3	SEQ ID No.
WT	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWGSRDEYW	608
K1A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAARPWGSRDEYW	609
R2A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKAPWGSRDEYW	610
P3A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRAWGSRDEYW	611
W4A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPAGSRDEYW	612
G5A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWASRDEYW	613
S6A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWGSARDEYW	614
R7A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWGSADDEYW	615
D8A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWGSRAEYW	616
E9A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWGSRDAYW	617
Y10A	*	RIFAIYDIA	107	AMIRPVVTEIDYA	203	CNAKRPWGSRDEAW	618

[0270] *指示<100nM

[0271] 实例3

[0272] 293和A375 Wnt依赖性报告基因测定法中18R5SCFV-LRP VHH Wnt替代融合蛋白的表征

[0273] 包括与一种或多种Fzd结合的scFv区和与LRP5和/或LRP6结合的VHH或sdAb(或单结构域抗体,Nab)区的Wnt替代融合蛋白的能力得到了证明。将scFv形式的Fzd结合物18R5与本文公开的各种Lrp5和Lrp6结合物融合。LRP结合物是Nab,并且通过6-氨基酸接头与18R5 scFv的C端融合。含有C端多His标签的融合蛋白根据制造商的方案在expi293细胞中表达并且使用完整His标签纯化树脂和在HBS(10mM HEPES,pH 7.3,150mM NaCl)中平衡的Superdex 200 10/300GL从条件培养基中纯化。将含有单体融合物的级分合并并浓缩。

[0274] 在以下条件下,在293和A375细胞系中使用Wnt依赖性报告基因测定法测试融合蛋白诱导Wnt通路信号传导的能力。用STF Wnt报告质粒或其变体稳定转染的10,000个A375和HEK293 Wnt报告细胞在每种情况下一式三份接种在96孔板中,并且在存在或不存在25nM Fc-Rspo2的情况下用融合蛋白刺激16-20小时。测试的条件包含每种融合蛋白的各种浓度在 10^{-2} nM到 10^3 nM的范围内。用PBS洗涤细胞后,将每个孔中的细胞裂解于30 μ l被动裂解缓冲液(普洛麦格(Promega))中。使用萤火虫荧光素酶测定(Firefly Luciferase Assay)试剂盒(普洛麦格)测定每孔10 μ l的裂解物。

[0275] 结果表明,测试的许多Wnt替代物以浓度相关方式激活Wnt信号传导通路,并且其通过用Fc-Rspo2处理进一步增强(数据未示出)。

[0276] 实例4

[0277] L_{RP}6E3E4:结合物复合物的晶体结构

[0278] Lrp6(低密度脂蛋白受体相关蛋白6)是一种含有1613个氨基酸的单程膜蛋白,其在Wnt介导的 β -连环蛋白信号传导激活中起关键作用。Lrp6和相关Lrp5在它们之间共享70%的序列同一性。Lrp6和Lrp5的细胞外区域含有在此处被称为E1、E2、E3和E4结构域的四个 β 螺旋桨结构域。在此环节,描述了Lrp6E3E4结构域的结构(uniprot条目075581的631到1246位残基(<https://www.uniprot.org/uniprot/075581>))。用于结构研究的在其C端含有生物素受体肽(BAP)和八-组氨酸基序的序列Lrp6E3E4构建体如下所示:

[0279] LRP6E3E4_075581_631-1246:

[0280] EAFLLFSRRADIRRI SLETNNNNVAIPLTGKESALDFDVTNRIYWTDISLKTISR AFMNGSALEH

VVEFGLDYPEGMAVDWLGNLYWADTGTNRIEVSKLDGQHRQVLVWKDLDSPRALALDPAEGFMYWTEWGGKPKID
RAAMDGSERTTLVPNVGRANGLTIDYAKRRLYWTDLTNLISSNMLGLNREVIADDLPHPFGLTQYQDYIYWTDW
SRRSIERANKTSGQNRTIIQGHLDYVMDILVFHSSRQSGWNECASSNGHCSHLCLAVPVGGFVCGCPAHYSLNADN
RTCSAPTTFLFSQKSAINRMVIDEQQSPDIILPIHSLRNVRAIDYDPLDKQLYWIDSRQNMIRKAQEDGSQGFTV
VVSSVPSQNLEIQPYDLSIDIYSRYIYWTCEATNVINVTRLDGRSVGVVLKGEQDRPRAVVVNPEKGYMYFTNLQE
RSPKIERAALDGTREVLFFSGLSKPIALALDSRLGKLFWADSDLRRIESSDLSGANRIVLEDSNILQPVGTLTVFE
NWLYWIDKQQQMIKIDMTGREGRTKVQARIAQLSDIHAVKELNLQEYRQHPCAQDNGGCSHICLVKGDGTTTRCSC
PMHLVLLQDELSCGEPPSGSGGLNDIFEAQKIEWHEGSGSHHHHHHHH(SEQ ID NO:619)

[0281] 实例5

[0282] 用于结构研究的L_{RP}6E3E4的表达和纯化

[0283] 在具有G418选择的Expi293细胞中产生了表达Lrp6E3E4结构域的稳定细胞系。为了进行大规模表达,将表达Lrp6E3E4的冷冻小瓶Expi293细胞解冻到20mL的Expi293培养基(赛默飞世尔(ThermoFisher))中。监测细胞的存活力,并且隔天消耗细胞,直到在期望体积(通常为6L到10L)下,达到 ~ 3.0 到 4.0×10^6 个细胞/mL的密度。在此阶段,使利用2mM丙戊酸处理的细胞连续生长到更高的密度,并且在 ~ 48 小时后通过离心收获培养基。Fzd CRD_Xtal蛋白通过用在PBS(50mM磷酸二氢钠pH 8.0,300mM NaCl)中预平衡的HisComplete树脂(每L培养物1mL;罗氏(Roche))培育从培养基中纯化并且用250mM咪唑来洗脱。将洗脱物浓缩到5mL,并且在用HBS(20mM HEPES pH 7.4和150mM氯化钠)预平衡的HiLoad 16/600Superdex 200pg柱(通用电气生命科学(GE Life Sciences))上进一步精制。通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进一步分析主峰附近的级分以确认含量。在非还原条件下使用Tris-HCl 4-15%凝胶(加利福尼亚州赫拉克勒斯的伯乐公司)执行SDS-PAGE。在Laemmli样品缓冲液中制备样品并且在100℃下加热所述样品5分钟。将含有LRP6E3E4的级分浓缩到 ~ 2 mg/mL并且在10%甘油的存在下冷冻,以在-80℃下储存直至进一步使用。使用NanoDrop分光光度计(赛默科技)通过直接UV A280方法确定蛋白质浓度。基于Beer-Lambert方程 $A = \epsilon l c$,吸光度与蛋白质浓度的关系是线性的; A 是吸光度值, ϵ 是波长相关消光系数, l 是以厘米为单位的路径长度,并且 c 是蛋白质浓度。所有产生的蛋白质的消光系数通过其氨基酸序列来估算。

[0284] 实例6

[0285] VHH或sdAb或Fab结合物的表达和纯化

[0286] 遵循来自制造商(赛默飞世尔)的标准方案,将在Fab的情况下表达轻链和重链(在其C端具有六-组氨酸标签)或表达VHH结合物的质粒转染,以通常以1000mL的规模在Expi293细胞中进行表达。在细胞连续生长4天后,通过离心收获培养基,并且将所述培养基与在PBS中预平衡的Complete-His树脂(每1L培养物2.5mL;罗氏)结合并使用PBS中的250mM咪唑在重力流下洗脱。将含有Fab结合物的洗脱物浓缩到 ~ 5 mL,并且在用HBS预平衡的HiLoad 16/600Superdex 200pg柱(通用电气生命科学)上进一步精制。通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进一步分析主峰附近的级分以确认含量。在非还原条件下使用Tris-HCl 4-15%凝胶(加利福尼亚州赫拉克勒斯的伯乐公司)执行SDS-PAGE。在Laemmli样品缓冲液中制备样品并且在100℃下加热所述样品5分钟。将含有Fab或VHH结合物的级分浓缩到 ~ 3 mg/mL并且在10%甘油的存在下冷冻,以在-80℃下储存直至进一步使用。使用

NanoDrop分光光度计(赛默科技)通过直接UV A280方法确定蛋白质浓度。基于Beer-Lambert方程 $A = \epsilon l c$,吸光度与蛋白质浓度的关系是线性的; A 是吸光度值, ϵ 是波长相关消光系数, l 是以厘米为单位的路径长度,并且 c 是蛋白质浓度。所有产生的蛋白质的消光系数通过其氨基酸序列来估算。

[0287] 实例7

[0288] L_{RP}6E3E4:VHH/F_{AB}复合物形成、结晶和结构测定

[0289] 将纯化的Lrp6E3E4和VHH/Fab结合物以1.1:1的摩尔比混合(相对于较小分子量蛋白质稍微过量),并且用羧肽酶A和B以100:1的w/w比在4℃下培育过夜。通过在HBS中预平衡的SuperdexS200 Increase (10/300GL)柱上观察到单个主峰确认了复合物形成。通过SDS-PAGE进一步检查含有复合物的级分,并且将所述级分浓缩到10mg/mL到25mg/mL以用于结晶筛选。初始结晶筛选(使用可商购获得的MCSG1、MCSG2、MCSG3、MCSG4、PACT(分子尺寸))、PEG I和PEG II(凯杰)筛选以及通过网格筛选或微晶种基质筛选进行的优化[MMS;用于蛋白质结晶的优化的微晶种基质筛选:我们学到了什么?(Microseed matrix screening for optimization in protein crystallization:what have we learned?)D'Arcy,A.、Bergfors,T.、Cowan-Jacob S.W.和Marshd,M.《晶体学报(Acta Cryst.)》F70,1117-1126(2014)]。使用Mosquito(TTP LabTech)液体处理机来执行,并且在EchoTherm培育器(Torrey Pines Scientific)内于18℃下平衡。通过DiscoveryV20立体显微镜(蔡司(Zeiss))定期人工监测96孔板晶体筛选实验,并且通过在各种冷冻保护剂(通常为15%到30%v/v的甘油或乙二醇或1.1M到2.5M的丙二酸钠(sodium malanote)pH 7.0)的存在下投入液氮中来冷冻晶体以收集数据。X射线衍射数据集是在加利福尼亚州伯克利的先进光源(ALS)的伯克利结构生物学中心(the Berkeley Center for Structural Biology at the Advanced Light Source(ALS),Berkeley CA)收集的,并且用XDS[Kabsch,W.XDS.《晶体学报》D66,125-132(2010)]和xdsme[Legrand,P.XDSME:XDS Made Easier(2017)GitHub库,<https://github.com/legrandp/xdsme> DOI 10.5281/zenodo.837885]程序进行处理。Lrp6E3E4:VHH/Fa复合物的结构通过以下来测定:通过分子置换方法使用Phaser[Phaser晶体学软件.A.J.McCoy、R.W.Grosse-Kunstleve、P.D.Adams、M.D.Winn、L.C.Storoni和R.J.Read.《应用结晶学杂志(JAppl Crystallogr)》40,658-674(2007)],利用Lrp6E3E4[PDB码:4A0P;Chen S、Bubeck D、MacDonald BT、Liang WX、Mao JH、Malinauskas T、Llorca O、Aricescu AR、Siebold C、He X、Jones EY.《发育细胞(Dev.Cell)》21 848-61(2011)]以及VHH或sdAb[PDB码:6B20,链E;Gulati S、Jin H、Masuho I、Orban T、Cai Y、Pardon E、MartemyanovKA、Kiser PD、Stewart PL、Ford CP、Steyaert J、Palczewski K.《自然通讯(Nat Commun)》9 1996(2018)]的公开结构,然后通过MolProbity进行完善和验证,如在Phenix中实施的[PHENIX:用于大分子结构解决方案的基于Python的综合系统(PHENIX:acomprehensive Python-based system for macromolecular structure solution).P.D.Adams、P.V.Afonine、G.Bunkoczi、V.B.Chen、I.W.Davis、N.Echols、J.J.Headd、L.W.Hung、G.J.Kapral、R.W.Grosse-Kunstleve、A.J.McCoy、N.W.Moriarty、R.Oeffner、R.J.Read、D.C.Richardson、J.S.Richardson、T.C.Terwilliger和P.H.Zwart.《晶体学报》D66,213-221(2010);MolProbity:用于大分子晶体学的全原子结构验证(MolProbity:all-atom structure validation for macromolecular).V.B.Chen、W.B.Arendall、

J.J.Headd、D.A.Keedy、R.M.Immormino、G.J.Kapral、L.W.Murray、J.S.Richardson和D.C.Richardson.《晶体学报》D66,12-21(2010)].人工检查晶体学模型并且使用COOT[Coot的特征和发展(Features and development of Coot).P.Emsley、B.Lohkamp、W.G.Scott和K..Cowtan.《晶体学报》D66,486-501(2010)]建立所述晶体学模型。使用MOE(CCG)和PyMol(Schrodinger)执行精细晶体结构分析和图像创建。

[0290] 实例8

[0291] L_{RP}6E3E4:VHH26复合物的结构

[0292] VHH26(009S-E04)序列:

[0293] DVQLVESGGGLVQAGGSLRLACAGSGRIFAIYDIAWYRHPPGNQRELVAMIRPVVTEIDYADSVKGRFTISRNNAMKTVYLMNNLKPEDTAVYYCNAKRPWGSRDEYWGQGTQVTVSSGSGSGHHHHHHH(SEQ ID NO:620)

[0294] 通过MMS、在PACT筛中、在含有0.2M硫酸钠、0.1M bis-Tris-丙烷pH 7.5和20%(v/v)的PEG 3350的G8条件下获得Lrp6E3E4:VHH26(浓度=12.4mg/mL)的衍射质量晶体。使用27%甘油的孔溶液对晶体进行冷冻保护。Lrp6E3E4:VHH26复合物在P3121空间群($a = b = 136.64 \text{ \AA}$ 并且 $c = 104.70 \text{ \AA}$)中结晶,其中每个不对称单元具有一个复合物分子。Lrp6E3E4:VHH26复合物的结构在 2.40 \AA 的分辨率下测定并且完善到 R_{cryst} 因子和 R_{free} 因子分别为18.5%和23.0%。

[0295] Lrp6E3E4:VHH26复合物的整体结构如图1所示,其揭示了Lrp6E3E4上针对VHH26的表位(图1)位于Lrp6的E3 β 螺旋桨内。复合物的结构允许鉴定Lrp6E3E4针对VHH26的表位,所述表位具有Lrp6E3E4的限定核心相互作用位点的以下残基(Lrp6E3E4与VHH26之间的原子间距离小于或等于 5.0 \AA):

[0296] Arg639、Ala640、Lys622、Glu663、Ile681、Ser682、Lys684、Asp705、Tyr706、Glu708、Thr724、Gly725、Arg751、Trp767、Gly768、Gly769、Arg792、Leu810、Asp811、His834、Phe836、Trp850、Ser851、Arg853、Asp874、Tyr875和Met877。

[0297] 另外,Lrp6E3E4上的以下残基可以被鉴定为立即相互作用位点(Lrp6E3E4与VHH26之间的原子间距离大于 5.0 \AA 且小于或等于 8.0 \AA):

[0298] Arg638、Asp641、Val661、Ala664、Ser665、Asp680、Leu683、Thr685、Leu704、Pro707、Asp723、Thr726、Asn727、Asp748、Ser749、Pro750、Lys770、Pro771、Gly791、Asn794、Asp809、Thr812、Asn813、Pro833、Pro835、Asp849和Arg852。

[0299] Lrp6E3E4:VHH26复合物的结构允许鉴定VHH26上的以下残基为核心相互作用位点(Lrp6E3E4与VHH26之间的原子间距离小于或等于 5.0 \AA):

[0300] Gly26、Arg27、Phe29、Ala30、Ile31、Tyr32、Arg52、Pro53、Val54、Val55、Glu57、Asn74、Ala75、Lys77、Arg100、Pro101、Trp102、Gly103、Ser104、Arg105 Asp106和Tyr108。

[0301] Lrp6E3E4:VHH26复合物的结构还允许鉴定VHH26上的以下残基为核心相互作用位点(Lrp6E3E4与VHH26之间的原子间距离大于 5.0 \AA 且小于或等于 8.0 \AA):

[0302] Gly24、Ser25、Ile28、Asp33、Met50、Ile51、Thr56、Arg72、Asn73、Met76、Lys99和Glu107。

[0303] 实例9

[0304] L_{RP}6E3E4:VHH36复合物的结构

[0305] VHH36 (013S-D05) 序列:

[0306] QVKLEESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIYDMGWFRQAPGKEREFVSGIRWSGGTSYADSVKGRFTISKDNAKNTIYLMNNLKAEDTAVYYCGSRGYWGQGLTVTVSSGSGSGHHHHHH (SEQ ID NO:621)

[0307] 在含有1.6M硫酸铵和0.1M Tris pH 8.2的条件下,通过网格筛选优化获得了Lrp6E3E4:VHH36 (浓度=14.0mg/mL) 的衍射质量晶体。使用在1.6M硫酸铵中的1.1M丙二酸钠 pH 7.0和Tris pH 9.0对晶体进行冷冻保护。Lrp6E3E4:VHH36复合物在P6₅空间群 (a=b=180.61 Å 并且 c=98.63 Å) 中结晶,其中每个不对称单元具有一个复合物分子。Lrp6E3E4:VHH36复合物的结构在 2.70 Å 的分辨率下测定并且完善到R_{cryst} 因子和R_{free} 因子分别为18.6%和22.8%。

[0308] Lrp6E3E4:VHH36复合物的整体结构如图2所示,其揭示了Lrp6E3E4上针对VHH36的表位 (图2) 位于Lrp6的E3β螺旋桨内。复合物的结构允许鉴定Lrp6E3E4针对VHH36的表位,所述表位具有Lrp6E3E4的限定核心相互作用位点的以下残基 (Lrp6E3E4与VHH36之间的原子间距离小于或等于5.0 Å) :

[0309] Glu663、Ser665、Ile681、Tyr706、Glu708、Thr724、Ser749、Arg751、Trp767、Gly768、Arg792、Leu810、Asn813、Pro833、His834、Phe836、Trp850、Ser851、Arg853、Asp874、Tyr875和Met877。

[0310] 另外,Lrp6E3E4上的以下残基可以被鉴定为立即相互作用位点 (Lrp6E3E4与VHH36之间的原子间距离大于5.0 Å 且小于或等于8.0 Å) :

[0311] Ser637、Arg638、Arg639、Lys662、Ala664、Ala666、Thr679、Asp680、Ser682、Lys684、Pro707、Gly725、Asn727、Asp748、Pro750、Glu766、Gly769、Pro771、Asn794、Thr808、Asp809、Asp811、Thr812、Leu814、Leu832、Pro835、Asp849、Arg852、His872、Leu873、Val876和Asp878。

[0312] Lrp6E3E4:VHH36复合物的结构还允许鉴定VHH36上的以下残基为核心相互作用位点 (Lrp6E3E4与VHH36之间的原子间距离小于或等于5.0 Å) :

[0313] Gln1 (经修饰为焦谷氨酸盐)、Val2、Lys3、Ala24、Ser25、Gly26、Arg27、Ile28、Ser30、Ile31、Tyr32、Trp53、Asn73、Asn76、Arg98和Tyr100。

[0314] Lrp6E3E4:VHH36复合物的结构还允许鉴定VHH36上的以下残基为核心相互作用位点 (Lrp6E3E4与VHH36之间的原子间距离大于5.0 Å 且小于或等于8.0 Å) :

[0315] Leu4、Ala23、Phe29、Asp33、Arg52、Ser54、Lys71、Asp72、Ala74、Lys75、Ser97和Gly99。

[0316] 表3. 通过共晶体结构测定的LRP的抗原结合蛋白的结合特性汇总。在多特异性结合物的情况下,除了关于确定了晶体结构的LRP的结构决定的表位信息之外,还使用氨基酸单字母码列出了相关LRP5的对应残基。

[0317] 鉴于以上详细描述,可以对实施例进行这些以和其它改变。总之,在以下权利要求书中,所使用的术语不应当被解释为将权利要求书限制于本说明书和权利要求书中所公开的特定实施例,而是应当被解释为包含所有可能的实施例连同此类权利要求有权获得的等效物的整个范围。因此,权利要求书并不受本公开的限制。

[0318]

抗原结合蛋白	抗原	LRP6 上的相互作用位点 (<5 埃)	LRP6 上的相互作用位点 (5-8 埃)
VHH26 (009S-E04)	LRP6E3E4	Arg639、Ala640、 Lys662、Glu663、 Ile681、Ser682、 Lys684、Asp705、 Tyr706、Glu708、 Thr724、Gly725、 Arg751、Trp767、 Gly768、Gly769、 Arg792、Leu810、 Asp811、His834、 Phe836、Trp850、 Ser851、Arg853、 Asp874、Tyr875、 Met877。	Arg638、Asp641、Val661、 Ala664、Ser665、Asp680、 Leu683、Thr685、Leu704、 Pro707、Asp723、Thr726、 Asn727、Asp748、Ser749、 Pro750、Lys770、Pro771、 Gly791、Asn794、Asp809、 Thr812、Asn813、Pro833、 Pro835、Asp849、Arg852。

[0319]

VHH36 (013S-D05)	LPR5 上的 对应残基	Arg652、Ala653、 Lys675、Glu676、 Val694、Ser695、 Lys697、Asp718、 Tyr719、Glu721、 Thr737、Gly738、R764、 Trp780、Gly781、 Gly782、Arg805、 Leu823、Asp824、 His847、Phe849、 Trp863、Asn864、 His866、Asp887、 Phe888、M890。	Ser651、Ala654、Val674、 Ala677、Ser678、Asp693、 Leu696、Thr698、Leu717、 Pro720、Asp736、Thr739、 Asn740、Asp761、Asn762、 Pro763、Lys783、Pro784、 Gly804、Asn807、Asp822、 Thr825、Asn826、Pro846、 Pro848、Asp862、Leu865。
	LRP6E3E4	Glu663、Ser665、 Ile681、Tyr706、 Glu708、Thr724、 Ser749、Arg751、 Trp767、Gly768、 Arg792、Leu810、 Asn813、Pro833、 His834、Phe836、 Trp850、Ser851、 Arg853、Asp874、 Try875、Met877。	Ser637、Arg638、Arg639、 Lys662、Ala664、Ala666、 Thr679、Asp680、Ser682、 Lys684、Pro707、Gly725、 Asn727、Asp748、Pro750、 Glu766、Gly769、Pro771、 Asn794、Thr808、Asp809、 Asp811、Thr812、Leu814、 Leu832、Pro835、Asp849、 Arg852、His872、Leu873、 Val876、Asp878。
	LPR5 上的 对应残基	Glu676、Ser678、 Val694、Tyr719、 Glu721、Thr737、 Asn762、Arg764、 Trp780、Gly781、 Arg805、Leu823、 Asn826、Pro846、 His847、Phe849、 Trp863、Asn864、 His866、Asp887、 Phe888、M890。	Thr650、Ser651、Arg652、 Lys675、Ala677、Ala679、 Thr692、Asp693、Ser695、 Lys697、Pro720、Gly738、 Asn740、Asp761、Pro763、 Glu779、Gly782、Pro784、 Asn807、Thr821、Asp822、 Asp824、Thr825、Met827、 Leu845、Pro848、Asp862、 Leu865、His885、Leu885、 Val889、Asp891。

[0320] 可以将以上所描述的各个实施例进行组合以提供另外的实施例。在本说明书中引用的和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物以全文引用的方式并入本文中。如果需要,则可以修改实施例的方面以采用各个专利、申请和出版物的概念来提供又另外的实施例。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 瑟罗泽恩奥普瑞汀公司
[0003]	李阳 (Li, Yang)
[0004]	袁之邲 (Yuan, Tom Zhiye)
[0005]	亚伦·肯·佐藤 (Sato, Aaron Ken)
[0006]	叶文琛 (Yeh, Wen-Chen)
[0007]	帕塔萨拉蒂·桑帕库玛 (Sampathkumar, Partha)
[0008]	<120> 抗LRP5/6抗体和使用方法
[0009]	<130> SRZN-005/02W0 328202-2032
[0010]	<150> US 62/607,879
[0011]	<151> 2017-12-19
[0012]	<150> US 62/680,515
[0013]	<151> 2018-06-04
[0014]	<160> 621
[0015]	<170> PatentIn版本3.5
[0016]	<210> 1
[0017]	<211> 124
[0018]	<212> PRT
[0019]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0020]	<220>
[0021]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0022]	<400> 1
[0023]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0024]	1 5 10 15
[0025]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr
[0026]	20 25 30
[0027]	Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0028]	35 40 45
[0029]	Ala Val Ile Gly Arg Ser Gly Gly Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0030]	50 55 60
[0031]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Ile Asn Thr Val Tyr
[0032]	65 70 75 80
[0033]	Leu Gln Met Asn Asn Leu Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0034]	85 90 95
[0035]	Ala Thr Arg Arg Pro Phe Asn Ser Tyr Asn Thr Glu Gln Ser Tyr Asp
[0036]	100 105 110
[0037]	Ser Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0038]	115 120

[0039]	<210> 2
[0040]	<211> 121
[0041]	<212> PRT
[0042]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0043]	<220>
[0044]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0045]	<400> 2
[0046]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0047]	1 5 10 15
[0048]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Val Ser Gly Ser Ile Phe Ser Ile Tyr
[0049]	20 25 30
[0050]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
[0051]	35 40 45
[0052]	Ala Val Ile Thr Ser Gly Gly Lys Thr Val Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0053]	50 55 60
[0054]	Gly Arg Phe Thr Ile Thr Glu Asp Ala Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[0055]	65 70 75 80
[0056]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[0057]	85 90 95
[0058]	Ala Asp Ser Arg Ser Ser Trp Tyr Asp Glu Tyr Leu Glu His Trp Gly
[0059]	100 105 110
[0060]	Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0061]	115 120
[0062]	<210> 3
[0063]	<211> 119
[0064]	<212> PRT
[0065]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0066]	<220>
[0067]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0068]	<400> 3
[0069]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
[0070]	1 5 10 15
[0071]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Val Tyr
[0072]	20 25 30
[0073]	Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Val Val
[0074]	35 40 45
[0075]	Ala Ala Val Ser Ala Ser Gly Gly Tyr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
[0076]	50 55 60
[0077]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Ala Phe

[0078]	65	70	75	80
[0079]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Gln Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0080]		85	90	95
[0081]	Lys Ala Ala Pro Arg Trp Gly Gly Ala Thr Ala Tyr Trp Gly Gln Gly			
[0082]		100	105	110
[0083]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser			
[0084]		115		
[0085]	<210> 4			
[0086]	<211> 119			
[0087]	<212> PRT			
[0088]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0089]	<220>			
[0090]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链			
[0091]	<400> 4			
[0092]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0093]	1	5	10	15
[0094]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Ser Ile Phe Ser Asp Gly			
[0095]		20	25	30
[0096]	Ala Met Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val			
[0097]		35	40	45
[0098]	Ala Val Ile Ser Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ala Asp Phe Val Lys Gly			
[0099]		50	55	60
[0100]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Thr Val Asn Leu Gln			
[0101]	65	70	75	80
[0102]	Met Asn Arg Leu Glu Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Asn Thr			
[0103]		85	90	95
[0104]	Tyr Pro Phe Pro Ile Tyr Lys Lys Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Gln Gly			
[0105]		100	105	110
[0106]	Thr Gln Val Thr Val Ser Ser			
[0107]		115		
[0108]	<210> 5			
[0109]	<211> 124			
[0110]	<212> PRT			
[0111]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0112]	<220>			
[0113]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链			
[0114]	<400> 5			
[0115]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly			
[0116]	1	5	10	15

[0117]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Arg	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[0118]				20					25					30		
[0119]	Ala	Met	Ser	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[0120]			35					40					45			
[0121]	Ala	Val	Ile	Gly	Arg	Ser	Gly	Gly	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[0122]		50					55					60				
[0123]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Thr	Ile	Asn	Thr	Val	Tyr
[0124]	65					70					75					80
[0125]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[0126]				85						90					95	
[0127]	Ala	Thr	Arg	Arg	Pro	Phe	Asn	Ser	Tyr	Asn	Thr	Glu	Gln	Ser	Tyr	Asp
[0128]				100					105					110		
[0129]	Ser	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
[0130]			115					120								
[0131]	<210> 6															
[0132]	<211> 121															
[0133]	<212> PRT															
[0134]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0135]	<220>															
[0136]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链															
[0137]	<400> 6															
[0138]	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Glu
[0139]	1			5					10					15		
[0140]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Ser	Ile	Phe	Ser	Ile	Asn
[0141]				20					25					30		
[0142]	Thr	Met	Gly	Trp	Tyr	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Leu	Val
[0143]			35					40					45			
[0144]	Ala	Val	Ile	Thr	Ser	Gly	Gly	Lys	Thr	Val	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
[0145]		50					55					60				
[0146]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Thr	Glu	Asp	Ala	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu
[0147]	65					70					75					80
[0148]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Tyr
[0149]				85						90					95	
[0150]	Ala	Asp	Ser	Arg	Ser	Ser	Trp	Tyr	Asp	Glu	Tyr	Leu	Glu	His	Trp	Gly
[0151]				100					105					110		
[0152]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[0153]			115						120							
[0154]	<210> 7															
[0155]	<211> 122															

[0156]	<212>	PRT
[0157]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0158]	<220>	
[0159]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链
[0160]	<400>	7
[0161]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[0162]	1 5 10 15	
[0163]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Leu Ser Ala Tyr	
[0164]	20 25 30	
[0165]	Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val	
[0166]	35 40 45	
[0167]	Gly Gly Ile Arg Trp Ser Gly Gly Thr Thr Leu Tyr Pro Asp Ser Val	
[0168]	50 55 60	
[0169]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr	
[0170]	65 70 75 80	
[0171]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0172]	85 90 95	
[0173]	Tyr Ala Arg Thr Val Ile Gly Gly Phe Gly Ala Phe Arg Ala His Trp	
[0174]	100 105 110	
[0175]	Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser	
[0176]	115 120	
[0177]	<210>	8
[0178]	<211>	119
[0179]	<212>	PRT
[0180]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0181]	<220>	
[0182]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链
[0183]	<400>	8
[0184]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0185]	1 5 10 15	
[0186]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Ile Phe Met Ile Asn	
[0187]	20 25 30	
[0188]	Thr Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val	
[0189]	35 40 45	
[0190]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Ser Glu Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val	
[0191]	50 55 60	
[0192]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr	
[0193]	65 70 75 80	
[0194]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	

[0195]		85		90		95
[0196]	Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Thr Arg Asp Glu Tyr Trp Gly Gln Gly					
[0197]		100		105		110
[0198]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[0199]		115				
[0200]	<210> 9					
[0201]	<211> 122					
[0202]	<212> PRT					
[0203]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[0204]	<220>					
[0205]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链					
[0206]	<400> 9					
[0207]	Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[0208]	1	5		10		15
[0209]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Thr Ser Ala Thr Ile Val Ser Ile Tyr					
[0210]		20		25		30
[0211]	Arg Ile Asn Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Trp Val					
[0212]		35		40		45
[0213]	Ala Gly Ile Thr Ser Ser Gly Arg Thr Ile Tyr Ala Asp Ser Val Lys					
[0214]	50	55		60		
[0215]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu					
[0216]	65	70		75		80
[0217]	Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn					
[0218]		85		90		95
[0219]	Ala Ala Ser Thr Val Thr Ala Trp Pro Tyr Tyr Gly Pro Asp Tyr Trp					
[0220]		100		105		110
[0221]	Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[0222]		115		120		
[0223]	<210> 10					
[0224]	<211> 119					
[0225]	<212> PRT					
[0226]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)					
[0227]	<220>					
[0228]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链					
[0229]	<400> 10					
[0230]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly					
[0231]	1	5		10		15
[0232]	Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Gly Ser Gly Arg Ile Phe Ala Ile Tyr					
[0233]		20		25		30

[0234]	Asp	Ile	Ala	Trp	Tyr	Arg	His	Pro	Pro	Gly	Asn	Gln	Arg	Glu	Leu	Val
[0235]			35					40					45			
[0236]	Ala	Met	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Thr	Glu	Ile	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[0237]			50					55					60			
[0238]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asn	Asn	Ala	Met	Lys	Thr	Val	Tyr
[0239]	65					70					75				80	
[0240]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0241]					85					90					95	
[0242]	Asn	Ala	Lys	Arg	Pro	Trp	Gly	Ser	Arg	Asp	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
[0243]				100					105					110		
[0244]	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[0245]				115												
[0246]	<210>	11														
[0247]	<211>	124														
[0248]	<212>	PRT														
[0249]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[0250]	<220>															
[0251]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链														
[0252]	<400>	11														
[0253]	Ala	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Ala	Gly	Asp
[0254]	1			5					10					15		
[0255]	Ser	Leu	Thr	Leu	Ser	Cys	Thr	Met	Ser	Gly	Arg	Ser	Leu	Ser	Ser	Phe
[0256]				20					25					30		
[0257]	Ala	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Arg	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[0258]			35					40					45			
[0259]	Ala	Arg	Ile	Ser	Arg	Gly	Asp	Gly	Tyr	Thr	Asp	Glu	Ala	Asp	Ser	Val
[0260]		50					55					60				
[0261]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
[0262]	65					70					75				80	
[0263]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Val	Gly	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	His	Cys
[0264]					85					90					95	
[0265]	Ala	Ala	Val	Gln	Ala	Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Leu	Thr	Thr	Ala	Tyr	Asp
[0266]				100					105					110		
[0267]	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
[0268]				115					120							
[0269]	<210>	12														
[0270]	<211>	124														
[0271]	<212>	PRT														
[0272]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														

[0273]	<220>
[0274]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0275]	<400> 12
[0276]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0277]	1 5 10 15
[0278]	Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Arg Tyr
[0279]	20 25 30
[0280]	His Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0281]	35 40 45
[0282]	Ser Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Phe Val
[0283]	50 55 60
[0284]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr
[0285]	65 70 75 80
[0286]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0287]	85 90 95
[0288]	Ala Leu Thr Trp Ala Pro Thr Pro Thr Asn Arg Arg Ser Asp Tyr Ala
[0289]	100 105 110
[0290]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
[0291]	115 120
[0292]	<210> 13
[0293]	<211> 119
[0294]	<212> PRT
[0295]	<213> 人工序列(Sequence)
[0296]	<220>
[0297]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0298]	<400> 13
[0299]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0300]	1 5 10 15
[0301]	Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Gly Ser Gly Arg Ile Phe Ala Ile Tyr
[0302]	20 25 30
[0303]	Asp Met Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val
[0304]	35 40 45
[0305]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Ser Glu Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val
[0306]	50 55 60
[0307]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Asn Ala Met Lys Thr Val Tyr
[0308]	65 70 75 80
[0309]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0310]	85 90 95
[0311]	Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Thr Arg Asp Glu Tyr Trp Gly Gln Gly

[0312]	100	105	110
[0313]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0314]	115		
[0315]	<210> 14		
[0316]	<211> 126		
[0317]	<212> PRT		
[0318]	<213> 人工序列(Sequence)		
[0319]	<220>		
[0320]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链		
[0321]	<400> 14		
[0322]	Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp		
[0323]	1 5 10 15		
[0324]	Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr		
[0325]	20 25 30		
[0326]	Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
[0327]	35 40 45		
[0328]	Ala Gly Ile Ser Trp Ile Ala Asp Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Val Val		
[0329]	50 55 60		
[0330]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr		
[0331]	65 70 75 80		
[0332]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0333]	85 90 95		
[0334]	Thr Ala Gly Arg Ser Arg Tyr Leu Tyr Gly Ser Ser Leu Asn Gly Pro		
[0335]	100 105 110		
[0336]	Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
[0337]	115 120 125		
[0338]	<210> 15		
[0339]	<211> 119		
[0340]	<212> PRT		
[0341]	<213> 人工序列(Sequence)		
[0342]	<220>		
[0343]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链		
[0344]	<400> 15		
[0345]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[0346]	1 5 10 15		
[0347]	Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Gly Ser Gly Arg Ile Phe Ala Ile Tyr		
[0348]	20 25 30		
[0349]	Asp Ile Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val		
[0350]	35 40 45		

[0351]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Ser Glu Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val
[0352]	50 55 60
[0353]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Asn Ala Met Lys Thr Val Tyr
[0354]	65 70 75 80
[0355]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0356]	85 90 95
[0357]	Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Thr Arg Asp Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
[0358]	100 105 110
[0359]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0360]	115
[0361]	<210> 16
[0362]	<211> 121
[0363]	<212> PRT
[0364]	<213> 人工序列(Sequence)
[0365]	<220>
[0366]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0367]	<400> 16
[0368]	Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0369]	1 5 10 15
[0370]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Tyr
[0371]	20 25 30
[0372]	Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0373]	35 40 45
[0374]	Ala Ser Ile Arg Trp Ser Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Met
[0375]	50 55 60
[0376]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
[0377]	65 70 75 80
[0378]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0379]	85 90 95
[0380]	Tyr Ala Asn Ile Tyr Tyr Thr Arg Arg Ala Pro Glu Glu Tyr Trp Gly
[0381]	100 105 110
[0382]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0383]	115 120
[0384]	<210> 17
[0385]	<211> 119
[0386]	<212> PRT
[0387]	<213> 人工序列(Sequence)
[0388]	<220>
[0389]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链

[0390]	<400> 17
[0391]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0392]	1 5 10 15
[0393]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Arg Asn Ile Phe Pro Ile Asp
[0394]	20 25 30
[0395]	Asp Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
[0396]	35 40 45
[0397]	Ala Thr Val Thr Ser Gly Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0398]	50 55 60
[0399]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Arg Arg Thr Ile Asp Leu
[0400]	65 70 75 80
[0401]	Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn
[0402]	85 90 95
[0403]	Val Asp Arg Thr Leu Tyr Gly Lys Tyr Lys Glu Tyr Trp Gly Gln Gly
[0404]	100 105 110
[0405]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0406]	115
[0407]	<210> 18
[0408]	<211> 111
[0409]	<212> PRT
[0410]	<213> 人工序列(Sequence)
[0411]	<220>
[0412]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0413]	<400> 18
[0414]	Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
[0415]	1 5 10 15
[0416]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Tyr
[0417]	20 25 30
[0418]	Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
[0419]	35 40 45
[0420]	Ser Gly Ile Arg Trp Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0421]	50 55 60
[0422]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu
[0423]	65 70 75 80
[0424]	Gln Met Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly
[0425]	85 90 95
[0426]	Ser Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0427]	100 105 110
[0428]	<210> 19

[0429]	<211>	119
[0430]	<212>	PRT
[0431]	<213>	人工序列 (Sequence)
[0432]	<220>	
[0433]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链
[0434]	<400>	19
[0435]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[0436]	1 5 10 15	
[0437]	Ser Leu Arg Leu Ala Cys Ala Gly Ser Gly Arg Ile Phe Ala Ile Tyr	
[0438]	20 25 30	
[0439]	Asp Ile Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Asn Gln Arg Glu Leu Val	
[0440]	35 40 45	
[0441]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Ser Glu Thr Thr Tyr Ala Asp Ala Val	
[0442]	50 55 60	
[0443]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ser Asn Ala Met Lys Thr Val Tyr	
[0444]	65 70 75 80	
[0445]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[0446]	85 90 95	
[0447]	Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Thr Arg Asp Glu Tyr Trp Gly Gln Gly	
[0448]	100 105 110	
[0449]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0450]	115	
[0451]	<210>	20
[0452]	<211>	121
[0453]	<212>	PRT
[0454]	<213>	人工序列 (Sequence)
[0455]	<220>	
[0456]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链
[0457]	<400>	20
[0458]	Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly	
[0459]	1 5 10 15	
[0460]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Arg Thr Phe Ser Met Tyr	
[0461]	20 25 30	
[0462]	Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val	
[0463]	35 40 45	
[0464]	Ala Ser Ile Arg Trp Ser Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Met	
[0465]	50 55 60	
[0466]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr	
[0467]	65 70 75 80	

[0468]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0469]				85					90						95	
[0470]	Tyr	Ala	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Arg	Arg	Ala	Pro	Glu	Glu	Tyr	Trp	Gly
[0471]				100					105						110	
[0472]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[0473]				115					120							
[0474]	<210>	21														
[0475]	<211>	126														
[0476]	<212>	PRT														
[0477]	<213>	人工序列(Sequence)														
[0478]	<220>															
[0479]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链														
[0480]	<400>	21														
[0481]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly
[0482]	1			5					10						15	
[0483]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Thr	Ser	Gly	Arg	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
[0484]				20					25						30	
[0485]	Ala	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val
[0486]				35					40					45		
[0487]	Ala	Ser	Val	Ser	Trp	Arg	Tyr	Asp	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Thr	Asp	Thr	Val
[0488]				50					55					60		
[0489]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
[0490]	65					70					75					80
[0491]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[0492]				85					90						95	
[0493]	Ala	Ala	Asp	Thr	Asn	Trp	Arg	Ala	Gly	Pro	Arg	Val	Gly	Ile	Asp	Glu
[0494]				100					105						110	
[0495]	Tyr	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
[0496]				115					120						125	
[0497]	<210>	22														
[0498]	<211>	119														
[0499]	<212>	PRT														
[0500]	<213>	人工序列(Sequence)														
[0501]	<220>															
[0502]	<223>	实验室中制备-合成的可变重链														
[0503]	<400>	22														
[0504]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0505]	1			5					10						15	
[0506]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Arg	Asn	Ile	Phe	Pro	Ile	Asp

[0507]	20	25	30
[0508]	Asp Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val		
[0509]	35	40	45
[0510]	Ala Thr Val Thr Ser Gly Gly Arg Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[0511]	50	55	60
[0512]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ala Arg Arg Thr Ile Asp Leu		
[0513]	65	70	75
[0514]	Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asn		
[0515]	85	90	95
[0516]	Val Asp Arg Thr Leu Tyr Gly Lys Tyr Lys Glu Tyr Trp Gly Gln Gly		
[0517]	100	105	110
[0518]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0519]	115		
[0520]	<210> 23		
[0521]	<211> 111		
[0522]	<212> PRT		
[0523]	<213> 人工序列(Sequence)		
[0524]	<220>		
[0525]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链		
[0526]	<400> 23		
[0527]	Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly		
[0528]	1	5	10
[0529]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Tyr		
[0530]	20	25	30
[0531]	Asp Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val		
[0532]	35	40	45
[0533]	Ser Gly Ile Arg Trp Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[0534]	50	55	60
[0535]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ala Lys Asn Thr Ile Tyr Leu		
[0536]	65	70	75
[0537]	Gln Met Asn Asn Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Gly		
[0538]	85	90	95
[0539]	Ser Arg Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0540]	100	105	110
[0541]	<210> 24		
[0542]	<211> 117		
[0543]	<212> PRT		
[0544]	<213> 人工序列(Sequence)		
[0545]	<220>		

[0546]	<223> 实验室中制备-合成的可变重链
[0547]	<400> 24
[0548]	Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0549]	1 5 10 15
[0550]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ser Ser Ala Asn Ile Asn Ser Ile Glu
[0551]	20 25 30
[0552]	Thr Leu Gly Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Ile
[0553]	35 40 45
[0554]	Ala Asn Met Arg Gly Gly Gly Tyr Met Lys Tyr Ala Gly Ser Leu Lys
[0555]	50 55 60
[0556]	Gly Arg Phe Thr Met Ser Thr Glu Ser Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu
[0557]	65 70 75 80
[0558]	Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr
[0559]	85 90 95
[0560]	Val Lys Leu Arg Asp Asp Asp Tyr Val Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln
[0561]	100 105 110
[0562]	Val Thr Val Ser Ser
[0563]	115
[0564]	<210> 25
[0565]	<211> 10
[0566]	<212> PRT
[0567]	<213>
[0568]	<220>
[0569]	<223> 重链CDR1
[0570]	<400> 25
[0571]	Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Thr Leu Ser
[0572]	1 5 10
[0573]	<210> 26
[0574]	<211> 17
[0575]	<212> PRT
[0576]	<213> 人工(Artificial)
[0577]	<220>
[0578]	<223> 重链CDR2
[0579]	<400> 26
[0580]	Val Ile Ser Gly Asp Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0581]	1 5 10 15
[0582]	Gly
[0583]	<210> 27
[0584]	<211> 9

[0585] <212> PRT
[0586] <213> 人工(Artificial)
[0587] <220>
[0588] <223> 重链CDR3
[0589] <400> 27
[0590] Asn Phe Ile Lys Tyr Val Phe Ala Asn
[0591] 1 5
[0592] <210> 28
[0593] <211> 11
[0594] <212> PRT
[0595] <213> 人工(Artificial)
[0596] <220>
[0597] <223> 轻链CDR1
[0598] <400> 28
[0599] Ser Gly Asp Lys Leu Gly Lys Lys Tyr Ala Ser
[0600] 1 5 10
[0601] <210> 29
[0602] <211> 8
[0603] <212> PRT
[0604] <213> 人工(Artificial)
[0605] <220>
[0606] <223> Light chain CDR2
[0607] <400> 29
[0608] Glu Lys Asp Asn Arg Pro Ser Gly
[0609] 1 5
[0610] <210> 30
[0611] <211> 9
[0612] <212> PRT
[0613] <213> 人工(Artificial)
[0614] <220>
[0615] <223> Light chain CDR3
[0616] <400> 30
[0617] Ser Ser Phe Ala Gly Asn Ser Leu Glu
[0618] 1 5
[0619] <210> 31
[0620] <211> 11
[0621] <212> PRT
[0622] <213> 人工(Artificial)
[0623] <220>

[0624] <223> 轻链CDR1
[0625] <400> 31
[0626] Ser Gly Asp Asn Ile Gly Ser Phe Tyr Val His
[0627] 1 5 10
[0628] <210> 32
[0629] <211> 8
[0630] <212> PRT
[0631] <213> 人工(Artificial)
[0632] <220>
[0633] <223> 轻链CDR2
[0634] <400> 32
[0635] Asp Lys Ser Asn Arg Pro Ser Gly
[0636] 1 5
[0637] <210> 33
[0638] <211> 9
[0639] <212> PRT
[0640] <213> 人工(Artificial)
[0641] <220>
[0642] <223> 轻链CDR3
[0643] <400> 33
[0644] Gln Ser Tyr Ala Asn Thr Leu Ser Leu
[0645] 1 5
[0646] <210> 34
[0647] <211> 9
[0648] <212> PRT
[0649] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0650] <220>
[0651] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0652] <400> 34
[0653] Asp Thr Phe Ala Asn Tyr Gly Phe Ser
[0654] 1 5
[0655] <210> 35
[0656] <211> 9
[0657] <212> PRT
[0658] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0659] <220>
[0660] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0661] <400> 35
[0662] Phe Ala Phe Lys Asp Tyr Tyr Met Thr

[0663]	1	5
[0664]	<210>	36
[0665]	<211>	9
[0666]	<212>	PRT
[0667]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0668]	<220>	
[0669]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0670]	<400>	36
[0671]	Phe Ala Phe Ser Thr Thr Ala Met Ser	
[0672]	1	5
[0673]	<210>	37
[0674]	<211>	9
[0675]	<212>	PRT
[0676]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0677]	<220>	
[0678]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0679]	<400>	37
[0680]	Phe Ala Leu Ser Gly Tyr Tyr Met Ser	
[0681]	1	5
[0682]	<210>	38
[0683]	<211>	9
[0684]	<212>	PRT
[0685]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0686]	<220>	
[0687]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0688]	<400>	38
[0689]	Phe Pro Phe Arg Tyr Tyr Gly Met Ser	
[0690]	1	5
[0691]	<210>	39
[0692]	<211>	9
[0693]	<212>	PRT
[0694]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0695]	<220>	
[0696]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0697]	<400>	39
[0698]	Phe Pro Phe Glx Tyr Tyr Ser Met Asn	
[0699]	1	5
[0700]	<210>	40
[0701]	<211>	9

[0702] <212> PRT
[0703] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0704] <220>
[0705] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0706] <400> 40
[0707] Phe Arg Phe Ser Ile Ser Thr Met Gly
[0708] 1 5
[0709] <210> 41
[0710] <211> 9
[0711] <212> PRT
[0712] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0713] <220>
[0714] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0715] <400> 41
[0716] Phe Ser Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser
[0717] 1 5
[0718] <210> 42
[0719] <211> 9
[0720] <212> PRT
[0721] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0722] <220>
[0723] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0724] <400> 42
[0725] Phe Ser Phe Glu Thr Tyr Gly Met Ser
[0726] 1 5
[0727] <210> 43
[0728] <211> 9
[0729] <212> PRT
[0730] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0731] <220>
[0732] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0733] <400> 43
[0734] Phe Ser Phe Asn Thr Phe Gly Ile His
[0735] 1 5
[0736] <210> 44
[0737] <211> 9
[0738] <212> PRT
[0739] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0740] <220>

[0741] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0742] <400> 44
[0743] Phe Ser Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn
[0744] 1 5
[0745] <210> 45
[0746] <211> 9
[0747] <212> PRT
[0748] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0749] <220>
[0750] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0751] <400> 45
[0752] Phe Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
[0753] 1 5
[0754] <210> 46
[0755] <211> 9
[0756] <212> PRT
[0757] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0758] <220>
[0759] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0760] <400> 46
[0761] Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
[0762] 1 5
[0763] <210> 47
[0764] <211> 9
[0765] <212> PRT
[0766] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0767] <220>
[0768] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0769] <400> 47
[0770] Phe Thr Phe Asp Ala Tyr Ala Met His
[0771] 1 5
[0772] <210> 48
[0773] <211> 9
[0774] <212> PRT
[0775] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0776] <220>
[0777] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0778] <400> 48
[0779] Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser

[0780]	1	5
[0781]	<210>	49
[0782]	<211>	9
[0783]	<212>	PRT
[0784]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0785]	<220>	
[0786]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0787]	<400>	49
[0788]	Phe Thr Phe Asp Glu Tyr Ala Met His	
[0789]	1	5
[0790]	<210>	50
[0791]	<211>	9
[0792]	<212>	PRT
[0793]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0794]	<220>	
[0795]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0796]	<400>	50
[0797]	Phe Thr Phe Asn Ser Tyr Ser Met Asp	
[0798]	1	5
[0799]	<210>	51
[0800]	<211>	9
[0801]	<212>	PRT
[0802]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0803]	<220>	
[0804]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0805]	<400>	51
[0806]	Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala Ile His	
[0807]	1	5
[0808]	<210>	52
[0809]	<211>	9
[0810]	<212>	PRT
[0811]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0812]	<220>	
[0813]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0814]	<400>	52
[0815]	Phe Thr Phe Ser Ala His Gly Met His	
[0816]	1	5
[0817]	<210>	53
[0818]	<211>	9

[0819] <212> PRT
[0820] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0821] <220>
[0822] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0823] <400> 53
[0824] Phe Thr Phe Ser Asp Phe Ala Met Thr
[0825] 1 5
[0826] <210> 54
[0827] <211> 9
[0828] <212> PRT
[0829] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0830] <220>
[0831] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0832] <400> 54
[0833] Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr Met Ser
[0834] 1 5
[0835] <210> 55
[0836] <211> 9
[0837] <212> PRT
[0838] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0839] <220>
[0840] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0841] <400> 55
[0842] Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser
[0843] 1 5
[0844] <210> 56
[0845] <211> 9
[0846] <212> PRT
[0847] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0848] <220>
[0849] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0850] <400> 56
[0851] Phe Thr Phe Ser Lys Thr Asp Met His
[0852] 1 5
[0853] <210> 57
[0854] <211> 9
[0855] <212> PRT
[0856] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0857] <220>

[0858] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0859] <400> 57
[0860] Phe Thr Phe Ser Asn Ser Asp Met Asn
[0861] 1 5
[0862] <210> 58
[0863] <211> 9
[0864] <212> PRT
[0865] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0866] <220>
[0867] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0868] <400> 58
[0869] Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile His
[0870] 1 5
[0871] <210> 59
[0872] <211> 9
[0873] <212> PRT
[0874] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0875] <220>
[0876] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0877] <400> 59
[0878] Phe Thr Phe Ser Arg His Ser Met Asn
[0879] 1 5
[0880] <210> 60
[0881] <211> 9
[0882] <212> PRT
[0883] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0884] <220>
[0885] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0886] <400> 60
[0887] Phe Thr Phe Ser Ser His Ser Thr His
[0888] 1 5
[0889] <210> 61
[0890] <211> 9
[0891] <212> PRT
[0892] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0893] <220>
[0894] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0895] <400> 61
[0896] Phe Thr Phe Ser Ser Ser Ala Met His

[0897]	1	5
[0898]	<210>	62
[0899]	<211>	9
[0900]	<212>	PRT
[0901]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0902]	<220>	
[0903]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0904]	<400>	62
[0905]	Phe Thr Phe Ser Ser Ser Trp Met His	
[0906]	1	5
[0907]	<210>	63
[0908]	<211>	9
[0909]	<212>	PRT
[0910]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0911]	<220>	
[0912]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0913]	<400>	63
[0914]	Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His	
[0915]	1	5
[0916]	<210>	64
[0917]	<211>	9
[0918]	<212>	PRT
[0919]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0920]	<220>	
[0921]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0922]	<400>	64
[0923]	Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser	
[0924]	1	5
[0925]	<210>	65
[0926]	<211>	9
[0927]	<212>	PRT
[0928]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0929]	<220>	
[0930]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[0931]	<400>	65
[0932]	Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His	
[0933]	1	5
[0934]	<210>	66
[0935]	<211>	9

[0936] <212> PRT
[0937] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0938] <220>
[0939] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0940] <400> 66
[0941] Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
[0942] 1 5
[0943] <210> 67
[0944] <211> 9
[0945] <212> PRT
[0946] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0947] <220>
[0948] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0949] <400> 67
[0950] Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met His
[0951] 1 5
[0952] <210> 68
[0953] <211> 9
[0954] <212> PRT
[0955] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0956] <220>
[0957] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0958] <400> 68
[0959] Phe Thr Phe Ser Ser Glx Glx Met His
[0960] 1 5
[0961] <210> 69
[0962] <211> 9
[0963] <212> PRT
[0964] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0965] <220>
[0966] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0967] <400> 69
[0968] Phe Thr Phe Ser Thr Phe Gly Met His
[0969] 1 5
[0970] <210> 70
[0971] <211> 9
[0972] <212> PRT
[0973] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0974] <220>

[0975] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0976] <400> 70
[0977] Phe Thr Phe Ser Thr His Ala Phe His
[0978] 1 5
[0979] <210> 71
[0980] <211> 9
[0981] <212> PRT
[0982] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0983] <220>
[0984] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0985] <400> 71
[0986] Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Gly Met His
[0987] 1 5
[0988] <210> 72
[0989] <211> 9
[0990] <212> PRT
[0991] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0992] <220>
[0993] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[0994] <400> 72
[0995] Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ser Met Asn
[0996] 1 5
[0997] <210> 73
[0998] <211> 9
[0999] <212> PRT
[1000] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1001] <220>
[1002] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1003] <400> 73
[1004] Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Tyr Met Ser
[1005] 1 5
[1006] <210> 74
[1007] <211> 9
[1008] <212> PRT
[1009] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1010] <220>
[1011] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1012] <400> 74
[1013] Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Gly Leu His

[1014]	1	5
[1015]	<210>	75
[1016]	<211>	9
[1017]	<212>	PRT
[1018]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1019]	<220>	
[1020]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1021]	<400>	75
[1022]	Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala Met Gln	
[1023]	1	5
[1024]	<210>	76
[1025]	<211>	9
[1026]	<212>	PRT
[1027]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1028]	<220>	
[1029]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1030]	<400>	76
[1031]	Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala Val Gln	
[1032]	1	5
[1033]	<210>	77
[1034]	<211>	9
[1035]	<212>	PRT
[1036]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1037]	<220>	
[1038]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1039]	<400>	77
[1040]	Phe Thr Phe Glx Asn Ala Trp Met Ser	
[1041]	1	5
[1042]	<210>	78
[1043]	<211>	9
[1044]	<212>	PRT
[1045]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1046]	<220>	
[1047]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1048]	<400>	78
[1049]	Phe Thr Leu Arg Asn His Trp Leu Ser	
[1050]	1	5
[1051]	<210>	79
[1052]	<211>	9

[1053] <212> PRT
[1054] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1055] <220>
[1056] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1057] <400> 79
[1058] Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
[1059] 1 5
[1060] <210> 80
[1061] <211> 9
[1062] <212> PRT
[1063] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1064] <220>
[1065] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1066] <400> 80
[1067] Gly Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Ile Asn
[1068] 1 5
[1069] <210> 81
[1070] <211> 9
[1071] <212> PRT
[1072] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1073] <220>
[1074] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1075] <400> 81
[1076] Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Tyr Trp Ser
[1077] 1 5
[1078] <210> 82
[1079] <211> 9
[1080] <212> PRT
[1081] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1082] <220>
[1083] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1084] <400> 82
[1085] Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Thr
[1086] 1 5
[1087] <210> 83
[1088] <211> 9
[1089] <212> PRT
[1090] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1091] <220>

[1092]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1093]	<400> 83
[1094]	Gly Ser Leu Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
[1095]	1 5
[1096]	<210> 84
[1097]	<211> 9
[1098]	<212> PRT
[1099]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1100]	<220>
[1101]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1102]	<400> 84
[1103]	Gly Thr Phe His Thr Tyr Gly Leu Ser
[1104]	1 5
[1105]	<210> 85
[1106]	<211> 9
[1107]	<212> PRT
[1108]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1109]	<220>
[1110]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1111]	<400> 85
[1112]	Gly Thr Phe Asn Ser Asn Ala Ile Ser
[1113]	1 5
[1114]	<210> 86
[1115]	<211> 9
[1116]	<212> PRT
[1117]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1118]	<220>
[1119]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1120]	<400> 86
[1121]	Gly Thr Phe Asn Thr His Thr Ile Thr
[1122]	1 5
[1123]	<210> 87
[1124]	<211> 9
[1125]	<212> PRT
[1126]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1127]	<220>
[1128]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1129]	<400> 87
[1130]	Gly Thr Phe Ser His Tyr Thr Ile Ser

[1131]	1	5
[1132]	<210> 88	
[1133]	<211> 9	
[1134]	<212> PRT	
[1135]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1136]	<220>	
[1137]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1138]	<400> 88	
[1139]	Gly Thr Phe Ser Arg Tyr His Met Gly	
[1140]	1	5
[1141]	<210> 89	
[1142]	<211> 9	
[1143]	<212> PRT	
[1144]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1145]	<220>	
[1146]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1147]	<400> 89	
[1148]	Gly Thr Phe Ser Ser His Ala Ile Asn	
[1149]	1	5
[1150]	<210> 90	
[1151]	<211> 9	
[1152]	<212> PRT	
[1153]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1154]	<220>	
[1155]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1156]	<400> 90	
[1157]	Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser	
[1158]	1	5
[1159]	<210> 91	
[1160]	<211> 9	
[1161]	<212> PRT	
[1162]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1163]	<220>	
[1164]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1165]	<400> 91	
[1166]	Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Ile Ser	
[1167]	1	5
[1168]	<210> 92	
[1169]	<211> 9	

[1170] <212> PRT
[1171] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1172] <220>
[1173] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1174] <400> 92
[1175] Gly Thr Phe Ser Glx Tyr Ala Ile Ser
[1176] 1 5
[1177] <210> 93
[1178] <211> 9
[1179] <212> PRT
[1180] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1181] <220>
[1182] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1183] <400> 93
[1184] Gly Thr Ile Ser Asp Tyr Thr Val Ser
[1185] 1 5
[1186] <210> 94
[1187] <211> 9
[1188] <212> PRT
[1189] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1190] <220>
[1191] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1192] <400> 94
[1193] His Thr Phe Leu Thr Tyr Asp Ile Asn
[1194] 1 5
[1195] <210> 95
[1196] <211> 9
[1197] <212> PRT
[1198] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1199] <220>
[1200] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1201] <400> 95
[1202] His Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
[1203] 1 5
[1204] <210> 96
[1205] <211> 9
[1206] <212> PRT
[1207] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1208] <220>

[1209]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1210]	<400> 96
[1211]	Ile Ala Phe Arg Tyr Tyr Asp Met Gly
[1212]	1 5
[1213]	<210> 97
[1214]	<211> 8
[1215]	<212> PRT
[1216]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1217]	<220>
[1218]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1219]	<400> 97
[1220]	Ile Ser Ser Val Tyr Gly Met Gly
[1221]	1 5
[1222]	<210> 98
[1223]	<211> 9
[1224]	<212> PRT
[1225]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1226]	<220>
[1227]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1228]	<400> 98
[1229]	Leu Pro Phe Ser Arg Tyr Ala Met Ala
[1230]	1 5
[1231]	<210> 99
[1232]	<211> 9
[1233]	<212> PRT
[1234]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1235]	<220>
[1236]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1237]	<400> 99
[1238]	Leu Ser Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly
[1239]	1 5
[1240]	<210> 100
[1241]	<211> 13
[1242]	<212> PRT
[1243]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1244]	<220>
[1245]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1246]	<400> 100
[1247]	Leu Ser Ser Gly Arg Pro Phe Ser Ser Tyr Val Met Gly

[1248]	1	5	10
[1249]	<210> 101		
[1250]	<211> 9		
[1251]	<212> PRT		
[1252]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1253]	<220>		
[1254]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1		
[1255]	<400> 101		
[1256]	Leu Thr Phe Asp Asp His Ala Met His		
[1257]	1	5	
[1258]	<210> 102		
[1259]	<211> 9		
[1260]	<212> PRT		
[1261]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1262]	<220>		
[1263]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1		
[1264]	<400> 102		
[1265]	Leu Thr Phe Ser Asn Ala Ala Met Ala		
[1266]	1	5	
[1267]	<210> 103		
[1268]	<211> 9		
[1269]	<212> PRT		
[1270]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1271]	<220>		
[1272]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1		
[1273]	<400> 103		
[1274]	Leu Thr Phe Thr Ser His Gly Met Ser		
[1275]	1	5	
[1276]	<210> 104		
[1277]	<211> 9		
[1278]	<212> PRT		
[1279]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1280]	<220>		
[1281]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1		
[1282]	<400> 104		
[1283]	Leu Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser		
[1284]	1	5	
[1285]	<210> 105		
[1286]	<211> 9		

[1287] <212> PRT
[1288] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1289] <220>
[1290] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1291] <400> 105
[1292] Asn Ile Phe Pro Ile Asp Asp Met Ser
[1293] 1 5
[1294] <210> 106
[1295] <211> 9
[1296] <212> PRT
[1297] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1298] <220>
[1299] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1300] <400> 106
[1301] Asn Ile Asn Ser Ile Glu Thr Leu Gly
[1302] 1 5
[1303] <210> 107
[1304] <211> 9
[1305] <212> PRT
[1306] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1307] <220>
[1308] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1309] <400> 107
[1310] Arg Ile Phe Ala Ile Tyr Asp Ile Ala
[1311] 1 5
[1312] <210> 108
[1313] <211> 9
[1314] <212> PRT
[1315] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1316] <220>
[1317] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1318] <400> 108
[1319] Arg Ile Phe Ala Ile Tyr Asp Met Ala
[1320] 1 5
[1321] <210> 109
[1322] <211> 9
[1323] <212> PRT
[1324] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1325] <220>

[1326] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1327] <400> 109
[1328] Arg Ile Phe Ser Ile Tyr Asp Ile Ala
[1329] 1 5
[1330] <210> 110
[1331] <211> 9
[1332] <212> PRT
[1333] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1334] <220>
[1335] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1336] <400> 110
[1337] Arg Ile Phe Ser Ile Tyr Asp Met Gly
[1338] 1 5
[1339] <210> 111
[1340] <211> 9
[1341] <212> PRT
[1342] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1343] <220>
[1344] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1345] <400> 111
[1346] Arg Leu Leu Ser Tyr Tyr Ala Leu Ala
[1347] 1 5
[1348] <210> 112
[1349] <211> 9
[1350] <212> PRT
[1351] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1352] <220>
[1353] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1354] <400> 112
[1355] Arg Arg Phe Thr Thr Tyr Gly Met Gly
[1356] 1 5
[1357] <210> 113
[1358] <211> 9
[1359] <212> PRT
[1360] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1361] <220>
[1362] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1363] <400> 113
[1364] Arg Ser Phe Asn Ser Tyr Thr Thr Thr

[1365]	1	5
[1366]	<210>	114
[1367]	<211>	9
[1368]	<212>	PRT
[1369]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1370]	<220>	
[1371]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1372]	<400>	114
[1373]	Arg Ser Phe Asn Ser Tyr Val Ile Gly	
[1374]	1	5
[1375]	<210>	115
[1376]	<211>	9
[1377]	<212>	PRT
[1378]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1379]	<220>	
[1380]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1381]	<400>	115
[1382]	Arg Ser Phe Ser Asp Phe Phe Met Gly	
[1383]	1	5
[1384]	<210>	116
[1385]	<211>	9
[1386]	<212>	PRT
[1387]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1388]	<220>	
[1389]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1390]	<400>	116
[1391]	Arg Ser Leu Ser Ser Phe Ala Met Gly	
[1392]	1	5
[1393]	<210>	117
[1394]	<211>	9
[1395]	<212>	PRT
[1396]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1397]	<220>	
[1398]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1399]	<400>	117
[1400]	Arg Ser Val Ser Ile Tyr Pro Met Gly	
[1401]	1	5
[1402]	<210>	118
[1403]	<211>	9

[1404] <212> PRT
[1405] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1406] <220>
[1407] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1408] <400> 118
[1409] Arg Ser Val Ser Ser Tyr Asn Met Gly
[1410] 1 5
[1411] <210> 119
[1412] <211> 9
[1413] <212> PRT
[1414] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1415] <220>
[1416] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1417] <400> 119
[1418] Arg Thr Phe Gly Asn Tyr Asp Met Gly
[1419] 1 5
[1420] <210> 120
[1421] <211> 9
[1422] <212> PRT
[1423] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1424] <220>
[1425] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1426] <400> 120
[1427] Arg Thr Phe Gly Ser Asp Val Met Gly
[1428] 1 5
[1429] <210> 121
[1430] <211> 9
[1431] <212> PRT
[1432] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1433] <220>
[1434] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1435] <400> 121
[1436] Arg Thr Phe Gly Thr Tyr Pro Asn Gly
[1437] 1 5
[1438] <210> 122
[1439] <211> 9
[1440] <212> PRT
[1441] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1442] <220>

[1443] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1444] <400> 122
[1445] Arg Thr Phe Asn Ile Asp Asp Met Gly
[1446] 1 5
[1447] <210> 123
[1448] <211> 9
[1449] <212> PRT
[1450] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1451] <220>
[1452] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1453] <400> 123
[1454] Arg Thr Phe Asn Ser Gly Thr Met Gly
[1455] 1 5
[1456] <210> 124
[1457] <211> 9
[1458] <212> PRT
[1459] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1460] <220>
[1461] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1462] <400> 124
[1463] Arg Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Gly
[1464] 1 5
[1465] <210> 125
[1466] <211> 9
[1467] <212> PRT
[1468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1469] <220>
[1470] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1471] <400> 125
[1472] Arg Thr Phe Arg Arg Tyr Ala Met Gly
[1473] 1 5
[1474] <210> 126
[1475] <211> 9
[1476] <212> PRT
[1477] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1478] <220>
[1479] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1480] <400> 126
[1481] Arg Thr Phe Arg Ser Tyr Thr Met Gly

[1482]	1	5
[1483]	<210> 127	
[1484]	<211> 9	
[1485]	<212> PRT	
[1486]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1487]	<220>	
[1488]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1489]	<400> 127	
[1490]	Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Ser Met Ala	
[1491]	1	5
[1492]	<210> 128	
[1493]	<211> 9	
[1494]	<212> PRT	
[1495]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1496]	<220>	
[1497]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1498]	<400> 128	
[1499]	Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Ser Met Gly	
[1500]	1	5
[1501]	<210> 129	
[1502]	<211> 9	
[1503]	<212> PRT	
[1504]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1505]	<220>	
[1506]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1507]	<400> 129	
[1508]	Arg Thr Phe Ser Met Tyr Asp Met Gly	
[1509]	1	5
[1510]	<210> 130	
[1511]	<211> 9	
[1512]	<212> PRT	
[1513]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1514]	<220>	
[1515]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR1	
[1516]	<400> 130	
[1517]	Arg Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Val Gly	
[1518]	1	5
[1519]	<210> 131	
[1520]	<211> 9	

[1521] <212> PRT
[1522] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1523] <220>
[1524] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1525] <400> 131
[1526] Arg Thr Phe Ser Arg Tyr Ala Met Ala
[1527] 1 5
[1528] <210> 132
[1529] <211> 9
[1530] <212> PRT
[1531] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1532] <220>
[1533] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1534] <400> 132
[1535] Arg Thr Phe Ser Arg Tyr Ala Met Gly
[1536] 1 5
[1537] <210> 133
[1538] <211> 9
[1539] <212> PRT
[1540] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1541] <220>
[1542] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1543] <400> 133
[1544] Arg Thr Phe Ser Arg Tyr Val Met Gly
[1545] 1 5
[1546] <210> 134
[1547] <211> 9
[1548] <212> PRT
[1549] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1550] <220>
[1551] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1552] <400> 134
[1553] Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ala
[1554] 1 5
[1555] <210> 135
[1556] <211> 9
[1557] <212> PRT
[1558] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1559] <220>

[1560] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1561] <400> 135
[1562] Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
[1563] 1 5
[1564] <210> 136
[1565] <211> 9
[1566] <212> PRT
[1567] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1568] <220>
[1569] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1570] <400> 136
[1571] Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Val Gly
[1572] 1 5
[1573] <210> 137
[1574] <211> 9
[1575] <212> PRT
[1576] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1577] <220>
[1578] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1579] <400> 137
[1580] Arg Thr Phe Ser Val Tyr Gly Val Gly
[1581] 1 5
[1582] <210> 138
[1583] <211> 9
[1584] <212> PRT
[1585] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1586] <220>
[1587] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1588] <400> 138
[1589] Arg Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala Met Gly
[1590] 1 5
[1591] <210> 139
[1592] <211> 9
[1593] <212> PRT
[1594] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1595] <220>
[1596] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1597] <400> 139
[1598] Arg Thr Leu Ser Ala Tyr Asp Met Gly

[1599]	1	5
[1600]	<210>	140
[1601]	<211>	9
[1602]	<212>	PRT
[1603]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1604]	<220>	
[1605]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1606]	<400>	140
[1607]	Arg Thr Leu Ser Arg Tyr Ser Met Gly	
[1608]	1	5
[1609]	<210>	141
[1610]	<211>	9
[1611]	<212>	PRT
[1612]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1613]	<220>	
[1614]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1615]	<400>	141
[1616]	Arg Thr Leu Ser Ser Phe Ala Met Gly	
[1617]	1	5
[1618]	<210>	142
[1619]	<211>	9
[1620]	<212>	PRT
[1621]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1622]	<220>	
[1623]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1624]	<400>	142
[1625]	Arg Val Leu Ser Tyr Tyr Ala Met Ala	
[1626]	1	5
[1627]	<210>	143
[1628]	<211>	9
[1629]	<212>	PRT
[1630]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1631]	<220>	
[1632]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1633]	<400>	143
[1634]	Ser Ile Phe Met Ile Asn Thr Met Ala	
[1635]	1	5
[1636]	<210>	144
[1637]	<211>	9

[1638] <212> PRT
[1639] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1640] <220>
[1641] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1642] <400> 144
[1643] Ser Ile Phe Arg Leu Gly Thr Met Tyr
[1644] 1 5
[1645] <210> 145
[1646] <211> 9
[1647] <212> PRT
[1648] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1649] <220>
[1650] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1651] <400> 145
[1652] Ser Ile Phe Ser Asp Gly Ala Met Gly
[1653] 1 5
[1654] <210> 146
[1655] <211> 9
[1656] <212> PRT
[1657] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1658] <220>
[1659] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1660] <400> 146
[1661] Ser Ile Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly
[1662] 1 5
[1663] <210> 147
[1664] <211> 9
[1665] <212> PRT
[1666] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1667] <220>
[1668] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1669] <400> 147
[1670] Ser Ile Phe Ser Ile Tyr Ala Met Gly
[1671] 1 5
[1672] <210> 148
[1673] <211> 9
[1674] <212> PRT
[1675] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1676] <220>

[1677] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1678] <400> 148
[1679] Ser Ile Ser Ser Phe Asn Thr Met Gly
[1680] 1 5
[1681] <210> 149
[1682] <211> 9
[1683] <212> PRT
[1684] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1685] <220>
[1686] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1687] <400> 149
[1688] Ser Ile Val Arg Ser Leu Pro Met Ala
[1689] 1 5
[1690] <210> 150
[1691] <211> 9
[1692] <212> PRT
[1693] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1694] <220>
[1695] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1696] <400> 150
[1697] Ser Leu Phe Ser Phe Asn Ala Met Gly
[1698] 1 5
[1699] <210> 151
[1700] <211> 9
[1701] <212> PRT
[1702] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1703] <220>
[1704] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1705] <400> 151
[1706] Ser Leu Phe Ser Phe Asn Ala Val Gly
[1707] 1 5
[1708] <210> 152
[1709] <211> 9
[1710] <212> PRT
[1711] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1712] <220>
[1713] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1714] <400> 152
[1715] Ser Val Phe Thr Thr Phe Ala Lys Gly

[1716]	1	5
[1717]	<210>	153
[1718]	<211>	9
[1719]	<212>	PRT
[1720]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1721]	<220>	
[1722]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1723]	<400>	153
[1724]	Thr Ile Phe Ser Ile Asn Thr Met Gly	
[1725]	1	5
[1726]	<210>	154
[1727]	<211>	9
[1728]	<212>	PRT
[1729]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1730]	<220>	
[1731]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1732]	<400>	154
[1733]	Thr Ile Val Ser Ile Tyr Arg Ile Asn	
[1734]	1	5
[1735]	<210>	155
[1736]	<211>	9
[1737]	<212>	PRT
[1738]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1739]	<220>	
[1740]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1741]	<400>	155
[1742]	Val Ile Phe Ala Leu Tyr Asp Ile Ala	
[1743]	1	5
[1744]	<210>	156
[1745]	<211>	9
[1746]	<212>	PRT
[1747]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1748]	<220>	
[1749]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1750]	<400>	156
[1751]	Val Thr Phe Ser Arg Tyr Pro Ile Ser	
[1752]	1	5
[1753]	<210>	157
[1754]	<211>	9

[1755] <212> PRT
[1756] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1757] <220>
[1758] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1759] <400> 157
[1760] Tyr Gly Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
[1761] 1 5
[1762] <210> 158
[1763] <211> 9
[1764] <212> PRT
[1765] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1766] <220>
[1767] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1768] <400> 158
[1769] Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His
[1770] 1 5
[1771] <210> 159
[1772] <211> 9
[1773] <212> PRT
[1774] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1775] <220>
[1776] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1777] <400> 159
[1778] Tyr Ser Phe Thr Arg Thr Asp Met His
[1779] 1 5
[1780] <210> 160
[1781] <211> 9
[1782] <212> PRT
[1783] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1784] <220>
[1785] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1786] <400> 160
[1787] Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Asp Ile His
[1788] 1 5
[1789] <210> 161
[1790] <211> 9
[1791] <212> PRT
[1792] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1793] <220>

[1794] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1795] <400> 161
[1796] Tyr Thr Phe Ser Tyr Arg Tyr Leu His
[1797] 1 5
[1798] <210> 162
[1799] <211> 9
[1800] <212> PRT
[1801] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1802] <220>
[1803] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1804] <400> 162
[1805] Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Phe Met Asn
[1806] 1 5
[1807] <210> 163
[1808] <211> 9
[1809] <212> PRT
[1810] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1811] <220>
[1812] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1813] <400> 163
[1814] Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile His
[1815] 1 5
[1816] <210> 164
[1817] <211> 9
[1818] <212> PRT
[1819] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1820] <220>
[1821] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1822] <400> 164
[1823] Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
[1824] 1 5
[1825] <210> 165
[1826] <211> 9
[1827] <212> PRT
[1828] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1829] <220>
[1830] <223> 合成的分子识别单元-重CDR1
[1831] <400> 165
[1832] Tyr Thr Phe Thr Asn Asn Phe Met His

[1833]	1	5
[1834]	<210>	166
[1835]	<211>	9
[1836]	<212>	PRT
[1837]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1838]	<220>	
[1839]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1840]	<400>	166
[1841]	Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Cys Met His	
[1842]	1	5
[1843]	<210>	167
[1844]	<211>	9
[1845]	<212>	PRT
[1846]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1847]	<220>	
[1848]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1849]	<400>	167
[1850]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Asn	
[1851]	1	5
[1852]	<210>	168
[1853]	<211>	9
[1854]	<212>	PRT
[1855]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1856]	<220>	
[1857]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1858]	<400>	168
[1859]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp Ile Asn	
[1860]	1	5
[1861]	<210>	169
[1862]	<211>	9
[1863]	<212>	PRT
[1864]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1865]	<220>	
[1866]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1867]	<400>	169
[1868]	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His	
[1869]	1	5
[1870]	<210>	170
[1871]	<211>	9

[1872]	<212>	PRT
[1873]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1874]	<220>	
[1875]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1876]	<400>	170
[1877]	Tyr Thr Phe Thr Tyr Arg Tyr Leu His	
[1878]	1	5
[1879]	<210>	171
[1880]	<211>	9
[1881]	<212>	PRT
[1882]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1883]	<220>	
[1884]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1885]	<400>	171
[1886]	Tyr Thr Ile Ser Asn Tyr Tyr Ile His	
[1887]	1	5
[1888]	<210>	172
[1889]	<211>	9
[1890]	<212>	PRT
[1891]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1892]	<220>	
[1893]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR1
[1894]	<400>	172
[1895]	Tyr Glx Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His	
[1896]	1	5
[1897]	<210>	173
[1898]	<211>	13
[1899]	<212>	PRT
[1900]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1901]	<220>	
[1902]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1903]	<400>	173
[1904]	Ala Ala Ile Lys Trp Ser Gly Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala	
[1905]	1	5 10
[1906]	<210>	174
[1907]	<211>	13
[1908]	<212>	PRT
[1909]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1910]	<220>	

[1911]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1912]	<400>	174
[1913]	Ala Ala Ile Asn Trp Ser Gly Asp Ser Thr Lys Tyr Ala	
[1914]	1	5 10
[1915]	<210>	175
[1916]	<211>	13
[1917]	<212>	PRT
[1918]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1919]	<220>	
[1920]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1921]	<400>	175
[1922]	Ala Ala Ile Gln Trp Ser Ala Asp Asn Thr Phe Tyr Ala	
[1923]	1	5 10
[1924]	<210>	176
[1925]	<211>	13
[1926]	<212>	PRT
[1927]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1928]	<220>	
[1929]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1930]	<400>	176
[1931]	Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala	
[1932]	1	5 10
[1933]	<210>	177
[1934]	<211>	13
[1935]	<212>	PRT
[1936]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1937]	<220>	
[1938]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1939]	<400>	177
[1940]	Ala Ala Ile Arg Trp Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala	
[1941]	1	5 10
[1942]	<210>	178
[1943]	<211>	13
[1944]	<212>	PRT
[1945]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1946]	<220>	
[1947]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1948]	<400>	178
[1949]	Ala Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala	

[1950]	1	5	10
[1951]	<210> 179		
[1952]	<211> 13		
[1953]	<212> PRT		
[1954]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1955]	<220>		
[1956]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[1957]	<400> 179		
[1958]	Ala Ala Ile Ser Gln Ser Gly Tyr Val Arg Tyr Tyr Ala		
[1959]	1	5	10
[1960]	<210> 180		
[1961]	<211> 13		
[1962]	<212> PRT		
[1963]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1964]	<220>		
[1965]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[1966]	<400> 180		
[1967]	Ala Ala Ile Ser Arg Phe Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala		
[1968]	1	5	10
[1969]	<210> 181		
[1970]	<211> 13		
[1971]	<212> PRT		
[1972]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1973]	<220>		
[1974]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[1975]	<400> 181		
[1976]	Ala Ala Ile Ser Arg Phe Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Val		
[1977]	1	5	10
[1978]	<210> 182		
[1979]	<211> 13		
[1980]	<212> PRT		
[1981]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1982]	<220>		
[1983]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[1984]	<400> 182		
[1985]	Ala Ala Ile Ser Arg Asn Gly Asp Lys Ser His Tyr Ser		
[1986]	1	5	10
[1987]	<210> 183		
[1988]	<211> 13		

[1989]	<212>	PRT
[1990]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1991]	<220>	
[1992]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[1993]	<400>	183
[1994]	Ala Ala Ile Ser Arg Arg Gly Gly Ile Ile Glu Tyr Gly	
[1995]	1	5 10
[1996]	<210>	184
[1997]	<211>	13
[1998]	<212>	PRT
[1999]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2000]	<220>	
[2001]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2002]	<400>	184
[2003]	Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ala Asn Thr Ala Tyr Ser	
[2004]	1	5 10
[2005]	<210>	185
[2006]	<211>	13
[2007]	<212>	PRT
[2008]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2009]	<220>	
[2010]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2011]	<400>	185
[2012]	Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asp Arg Ile Tyr Tyr Ser	
[2013]	1	5 10
[2014]	<210>	186
[2015]	<211>	12
[2016]	<212>	PRT
[2017]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2018]	<220>	
[2019]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2020]	<400>	186
[2021]	Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Gly Ile Tyr Tyr Ala	
[2022]	1	5 10
[2023]	<210>	187
[2024]	<211>	13
[2025]	<212>	PRT
[2026]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2027]	<220>	

[2028]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2029]	<400>	187
[2030]	Ala Ala Ile Ser Arg Ser Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala	
[2031]	1	5 10
[2032]	<210>	188
[2033]	<211>	12
[2034]	<212>	PRT
[2035]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2036]	<220>	
[2037]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2038]	<400>	188
[2039]	Ala Ala Ile Ser Trp Gly Gly Arg Thr Ala Tyr Ala	
[2040]	1	5 10
[2041]	<210>	189
[2042]	<211>	13
[2043]	<212>	PRT
[2044]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2045]	<220>	
[2046]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2047]	<400>	189
[2048]	Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala	
[2049]	1	5 10
[2050]	<210>	190
[2051]	<211>	13
[2052]	<212>	PRT
[2053]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2054]	<220>	
[2055]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2056]	<400>	190
[2057]	Ala Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala	
[2058]	1	5 10
[2059]	<210>	191
[2060]	<211>	13
[2061]	<212>	PRT
[2062]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2063]	<220>	
[2064]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2065]	<400>	191
[2066]	Ala Ala Ile Thr Arg Ser Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala	

[2067]	1	5	10
[2068]	<210> 192		
[2069]	<211> 13		
[2070]	<212> PRT		
[2071]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2072]	<220>		
[2073]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2074]	<400> 192		
[2075]	Ala Ala Ile Thr Trp Asn Gly Arg Ser Ser Asp Tyr Ala		
[2076]	1	5	10
[2077]	<210> 193		
[2078]	<211> 13		
[2079]	<212> PRT		
[2080]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2081]	<220>		
[2082]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2083]	<400> 193		
[2084]	Ala Ala Ile Thr Trp Arg Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Ala		
[2085]	1	5	10
[2086]	<210> 194		
[2087]	<211> 13		
[2088]	<212> PRT		
[2089]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2090]	<220>		
[2091]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2092]	<400> 194		
[2093]	Ala Ala Ile Thr Trp Arg Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala		
[2094]	1	5	10
[2095]	<210> 195		
[2096]	<211> 13		
[2097]	<212> PRT		
[2098]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2099]	<220>		
[2100]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2101]	<400> 195		
[2102]	Ala Ala Val Ser Ala Ser Gly Gly Tyr Thr Trp Tyr Ala		
[2103]	1	5	10
[2104]	<210> 196		
[2105]	<211> 13		

[2106]	<212>	PRT
[2107]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2108]	<220>	
[2109]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2110]	<400>	196
[2111]	Ala Ala Val Thr Trp Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala	
[2112]	1	5 10
[2113]	<210>	197
[2114]	<211>	12
[2115]	<212>	PRT
[2116]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2117]	<220>	
[2118]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2119]	<400>	197
[2120]	Ala Gly Ile Arg Trp Ser Gly Ser Thr Leu Tyr Ala	
[2121]	1	5 10
[2122]	<210>	198
[2123]	<211>	13
[2124]	<212>	PRT
[2125]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2126]	<220>	
[2127]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2128]	<400>	198
[2129]	Ala Gly Ile Ser Trp Ile Ala Asp Asn Arg Tyr Tyr Ala	
[2130]	1	5 10
[2131]	<210>	199
[2132]	<211>	13
[2133]	<212>	PRT
[2134]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2135]	<220>	
[2136]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2137]	<400>	199
[2138]	Ala Gly Ile Thr Arg Gly Gly Ala Thr Thr Tyr Tyr Ser	
[2139]	1	5 10
[2140]	<210>	200
[2141]	<211>	12
[2142]	<212>	PRT
[2143]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2144]	<220>	

[2145]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2146]	<400>	200
[2147]	Ala Gly Ile Thr Ser Ser Gly Arg Thr Ile Tyr Ala	
[2148]	1	5 10
[2149]	<210>	201
[2150]	<211>	13
[2151]	<212>	PRT
[2152]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2153]	<220>	
[2154]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2155]	<400>	201
[2156]	Ala Gly Met Ser Gly Glu Gly Arg Asn Thr Lys Tyr Arg	
[2157]	1	5 10
[2158]	<210>	202
[2159]	<211>	14
[2160]	<212>	PRT
[2161]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2162]	<220>	
[2163]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2164]	<400>	202
[2165]	Ala Leu Thr Gly Trp Gly Asp Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Glu	
[2166]	1	5 10
[2167]	<210>	203
[2168]	<211>	13
[2169]	<212>	PRT
[2170]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2171]	<220>	
[2172]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2173]	<400>	203
[2174]	Ala Met Ile Arg Pro Val Val Thr Glu Ile Asp Tyr Ala	
[2175]	1	5 10
[2176]	<210>	204
[2177]	<211>	12
[2178]	<212>	PRT
[2179]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2180]	<220>	
[2181]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2182]	<400>	204
[2183]	Ala Asn Met Arg Gly Gly Gly Tyr Met Lys Tyr Ala	

[2184]	1	5	10
[2185]	<210> 205		
[2186]	<211> 13		
[2187]	<212> PRT		
[2188]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2189]	<220>		
[2190]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2191]	<400> 205		
[2192]	Ala Arg Ile Gly Trp Asn Gly Gly Ser Ile Val Tyr Ala		
[2193]	1	5	10
[2194]	<210> 206		
[2195]	<211> 13		
[2196]	<212> PRT		
[2197]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2198]	<220>		
[2199]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2200]	<400> 206		
[2201]	Ala Arg Ile Ser Arg Gly Asp Gly Tyr Thr Asp Glu Ala		
[2202]	1	5	10
[2203]	<210> 207		
[2204]	<211> 12		
[2205]	<212> PRT		
[2206]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2207]	<220>		
[2208]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2209]	<400> 207		
[2210]	Ala Ser Ile Gly Lys Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala		
[2211]	1	5	10
[2212]	<210> 208		
[2213]	<211> 13		
[2214]	<212> PRT		
[2215]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2216]	<220>		
[2217]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2218]	<400> 208		
[2219]	Ala Ser Ile Arg Trp Ser Gly Gln Ser Pro Tyr Tyr Ala		
[2220]	1	5	10
[2221]	<210> 209		
[2222]	<211> 13		

[2223] <212> PRT
[2224] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2225] <220>
[2226] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2227] <400> 209
[2228] Ala Ser Ile Arg Trp Ser Ser Gly Asn Thr Trp Tyr Ala
[2229] 1 5 10
[2230] <210> 210
[2231] <211> 12
[2232] <212> PRT
[2233] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2234] <220>
[2235] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2236] <400> 210
[2237] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Arg Thr Asn Tyr Ala
[2238] 1 5 10
[2239] <210> 211
[2240] <211> 12
[2241] <212> PRT
[2242] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2243] <220>
[2244] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2245] <400> 211
[2246] Ala Ser Ile Ser Ser Gly Ser Arg Thr Asn Tyr Ala
[2247] 1 5 10
[2248] <210> 212
[2249] <211> 13
[2250] <212> PRT
[2251] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2252] <220>
[2253] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2254] <400> 212
[2255] Ala Ser Ile Ser Ser Thr Ser Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala
[2256] 1 5 10
[2257] <210> 213
[2258] <211> 13
[2259] <212> PRT
[2260] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2261] <220>

[2262]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2263]	<400>	213
[2264]	Ala Ser Ile Thr Ala Ser Ser Asp Arg Thr Phe Tyr Ala	
[2265]	1	5 10
[2266]	<210>	214
[2267]	<211>	13
[2268]	<212>	PRT
[2269]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2270]	<220>	
[2271]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2272]	<400>	214
[2273]	Ala Ser Val Ser Trp Arg Tyr Asp Arg Thr Tyr Tyr Thr	
[2274]	1	5 10
[2275]	<210>	215
[2276]	<211>	11
[2277]	<212>	PRT
[2278]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2279]	<220>	
[2280]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2281]	<400>	215
[2282]	Ala Thr Ile Asn Asp Ala Gln Arg Tyr Tyr Ala	
[2283]	1	5 10
[2284]	<210>	216
[2285]	<211>	13
[2286]	<212>	PRT
[2287]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2288]	<220>	
[2289]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2290]	<400>	216
[2291]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Ser Glu Thr Thr Tyr Ala	
[2292]	1	5 10
[2293]	<210>	217
[2294]	<211>	13
[2295]	<212>	PRT
[2296]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2297]	<220>	
[2298]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2299]	<400>	217
[2300]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Thr Glu Thr Asp Tyr Ala	

[2301]	1	5	10
[2302]	<210> 218		
[2303]	<211> 13		
[2304]	<212> PRT		
[2305]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2306]	<220>		
[2307]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2308]	<400> 218		
[2309]	Ala Thr Ile Arg Pro Val Val Thr Gln Ile Asp Tyr Ala		
[2310]	1	5	10
[2311]	<210> 219		
[2312]	<211> 13		
[2313]	<212> PRT		
[2314]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2315]	<220>		
[2316]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2317]	<400> 219		
[2318]	Ala Thr Ile Ser Ala Ser Gly Gly Asn Thr Ala Tyr Ala		
[2319]	1	5	10
[2320]	<210> 220		
[2321]	<211> 13		
[2322]	<212> PRT		
[2323]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2324]	<220>		
[2325]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2326]	<400> 220		
[2327]	Ala Thr Ile Ser Arg Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala		
[2328]	1	5	10
[2329]	<210> 221		
[2330]	<211> 13		
[2331]	<212> PRT		
[2332]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2333]	<220>		
[2334]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2335]	<400> 221		
[2336]	Ala Thr Ile Ser Trp Ser Gly Ser Ser Ala Asn Tyr Glu		
[2337]	1	5	10
[2338]	<210> 222		
[2339]	<211> 12		

[2340]	<212>	PRT
[2341]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2342]	<220>	
[2343]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2344]	<400>	222
[2345]	Ala Thr Met Thr Ser Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala	
[2346]	1	5 10
[2347]	<210>	223
[2348]	<211>	12
[2349]	<212>	PRT
[2350]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2351]	<220>	
[2352]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2353]	<400>	223
[2354]	Ala Thr Val Thr Ser Gly Gly Arg Ile Asn Tyr Ala	
[2355]	1	5 10
[2356]	<210>	224
[2357]	<211>	13
[2358]	<212>	PRT
[2359]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2360]	<220>	
[2361]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2362]	<400>	224
[2363]	Ala Val Ile Gly Arg Ser Gly Gly Ile Lys Tyr Tyr Ala	
[2364]	1	5 10
[2365]	<210>	225
[2366]	<211>	11
[2367]	<212>	PRT
[2368]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2369]	<220>	
[2370]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2371]	<400>	225
[2372]	Ala Val Ile Ser Gly Gly Arg Thr Gly Tyr Ala	
[2373]	1	5 10
[2374]	<210>	226
[2375]	<211>	13
[2376]	<212>	PRT
[2377]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2378]	<220>	

[2379]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2380]	<400>	226
[2381]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala	
[2382]	1	5 10
[2383]	<210>	227
[2384]	<211>	12
[2385]	<212>	PRT
[2386]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2387]	<220>	
[2388]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2389]	<400>	227
[2390]	Ala Val Ile Thr Ser Gly Gly Lys Thr Val Tyr Ala	
[2391]	1	5 10
[2392]	<210>	228
[2393]	<211>	12
[2394]	<212>	PRT
[2395]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2396]	<220>	
[2397]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2398]	<400>	228
[2399]	Ala Val Ile Thr Thr Gly Gly Asp Thr Ser Tyr Ser	
[2400]	1	5 10
[2401]	<210>	229
[2402]	<211>	13
[2403]	<212>	PRT
[2404]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2405]	<220>	
[2406]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2407]	<400>	229
[2408]	Ala Val Thr Ser Tyr Asp Gly Gly Lys Lys Asn Tyr Ala	
[2409]	1	5 10
[2410]	<210>	230
[2411]	<211>	12
[2412]	<212>	PRT
[2413]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2414]	<220>	
[2415]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2416]	<400>	230
[2417]	Ala Tyr Ile Thr Gly Gly Gly Arg Thr Met Asp Gly	

[2418]	1	5	10
[2419]	<210> 231		
[2420]	<211> 13		
[2421]	<212> PRT		
[2422]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2423]	<220>		
[2424]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2425]	<400> 231		
[2426]	Gly Ala Ile Ser Arg Ser Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Ala		
[2427]	1	5	10
[2428]	<210> 232		
[2429]	<211> 12		
[2430]	<212> PRT		
[2431]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2432]	<220>		
[2433]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2434]	<400> 232		
[2435]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ala Thr Asn Tyr Asn		
[2436]	1	5	10
[2437]	<210> 233		
[2438]	<211> 12		
[2439]	<212> PRT		
[2440]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2441]	<220>		
[2442]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2443]	<400> 233		
[2444]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn		
[2445]	1	5	10
[2446]	<210> 234		
[2447]	<211> 13		
[2448]	<212> PRT		
[2449]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2450]	<220>		
[2451]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2452]	<400> 234		
[2453]	Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala		
[2454]	1	5	10
[2455]	<210> 235		
[2456]	<211> 13		

[2457] <212> PRT
[2458] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2459] <220>
[2460] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2461] <400> 235
[2462] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala
[2463] 1 5 10
[2464] <210> 236
[2465] <211> 13
[2466] <212> PRT
[2467] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2468] <220>
[2469] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2470] <400> 236
[2471] Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala
[2472] 1 5 10
[2473] <210> 237
[2474] <211> 13
[2475] <212> PRT
[2476] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2477] <220>
[2478] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2479] <400> 237
[2480] Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala
[2481] 1 5 10
[2482] <210> 238
[2483] <211> 13
[2484] <212> PRT
[2485] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2486] <220>
[2487] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2488] <400> 238
[2489] Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala
[2490] 1 5 10
[2491] <210> 239
[2492] <211> 13
[2493] <212> PRT
[2494] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2495] <220>

[2496]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2497]	<400>	239
[2498]	Gly Gly Ile Ile Pro Val Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala	
[2499]	1	5 10
[2500]	<210>	240
[2501]	<211>	13
[2502]	<212>	PRT
[2503]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2504]	<220>	
[2505]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2506]	<400>	240
[2507]	Gly Gly Ile Arg Trp Ser Gly Gly Thr Thr Leu Tyr Pro	
[2508]	1	5 10
[2509]	<210>	241
[2510]	<211>	13
[2511]	<212>	PRT
[2512]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2513]	<220>	
[2514]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2515]	<400>	241
[2516]	Gly Gly Ile Val Pro Ala Tyr Arg Arg Ala Asn Tyr Ala	
[2517]	1	5 10
[2518]	<210>	242
[2519]	<211>	13
[2520]	<212>	PRT
[2521]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2522]	<220>	
[2523]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2524]	<400>	242
[2525]	Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asp Tyr Ala	
[2526]	1	5 10
[2527]	<210>	243
[2528]	<211>	13
[2529]	<212>	PRT
[2530]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2531]	<220>	
[2532]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2533]	<400>	243
[2534]	Gly His Val Asp Pro Gly Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala	

[2535]	1	5	10
[2536]	<210> 244		
[2537]	<211> 13		
[2538]	<212> PRT		
[2539]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2540]	<220>		
[2541]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2542]	<400> 244		
[2543]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Asp Gly Ser Thr Ser His Ala		
[2544]	1	5	10
[2545]	<210> 245		
[2546]	<211> 13		
[2547]	<212> PRT		
[2548]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2549]	<220>		
[2550]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2551]	<400> 245		
[2552]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Asp Ser Thr Arg Phe Ala		
[2553]	1	5	10
[2554]	<210> 246		
[2555]	<211> 13		
[2556]	<212> PRT		
[2557]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2558]	<220>		
[2559]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2560]	<400> 246		
[2561]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ala		
[2562]	1	5	10
[2563]	<210> 247		
[2564]	<211> 13		
[2565]	<212> PRT		
[2566]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2567]	<220>		
[2568]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2569]	<400> 247		
[2570]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala		
[2571]	1	5	10
[2572]	<210> 248		
[2573]	<211> 13		

[2574]	<212>	PRT
[2575]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2576]	<220>	
[2577]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2578]	<400>	248
[2579]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala	
[2580]	1	5 10
[2581]	<210>	249
[2582]	<211>	13
[2583]	<212>	PRT
[2584]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2585]	<220>	
[2586]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2587]	<400>	249
[2588]	Gly Met Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Thr Tyr Ala	
[2589]	1	5 10
[2590]	<210>	250
[2591]	<211>	13
[2592]	<212>	PRT
[2593]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2594]	<220>	
[2595]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2596]	<400>	250
[2597]	Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala	
[2598]	1	5 10
[2599]	<210>	251
[2600]	<211>	13
[2601]	<212>	PRT
[2602]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2603]	<220>	
[2604]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2605]	<400>	251
[2606]	Gly Arg Ile Ile Pro Ile His Gly Ile Ala Asn Tyr Ala	
[2607]	1	5 10
[2608]	<210>	252
[2609]	<211>	13
[2610]	<212>	PRT
[2611]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2612]	<220>	

[2613]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2614]	<400>	252
[2615]	Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Arg Ala Asn Tyr Ala	
[2616]	1	5 10
[2617]	<210>	253
[2618]	<211>	13
[2619]	<212>	PRT
[2620]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2621]	<220>	
[2622]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2623]	<400>	253
[2624]	Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Arg Thr Asn Tyr Ala	
[2625]	1	5 10
[2626]	<210>	254
[2627]	<211>	13
[2628]	<212>	PRT
[2629]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2630]	<220>	
[2631]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2632]	<400>	254
[2633]	Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ser Thr Asn Tyr Ala	
[2634]	1	5 10
[2635]	<210>	255
[2636]	<211>	13
[2637]	<212>	PRT
[2638]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2639]	<220>	
[2640]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2641]	<400>	255
[2642]	Gly Arg Ile Ile Pro Val Leu Lys Ile Thr Asn Tyr Ala	
[2643]	1	5 10
[2644]	<210>	256
[2645]	<211>	13
[2646]	<212>	PRT
[2647]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2648]	<220>	
[2649]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2
[2650]	<400>	256
[2651]	Gly Arg Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala	

[2652]	1	5	10
[2653]	<210> 257		
[2654]	<211> 13		
[2655]	<212> PRT		
[2656]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2657]	<220>		
[2658]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2659]	<400> 257		
[2660]	Gly Arg Ile Thr Pro Arg Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala		
[2661]	1	5	10
[2662]	<210> 258		
[2663]	<211> 13		
[2664]	<212> PRT		
[2665]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2666]	<220>		
[2667]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2668]	<400> 258		
[2669]	Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser		
[2670]	1	5	10
[2671]	<210> 259		
[2672]	<211> 13		
[2673]	<212> PRT		
[2674]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2675]	<220>		
[2676]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2677]	<400> 259		
[2678]	Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Thr Tyr Ala		
[2679]	1	5	10
[2680]	<210> 260		
[2681]	<211> 13		
[2682]	<212> PRT		
[2683]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2684]	<220>		
[2685]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2		
[2686]	<400> 260		
[2687]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ala		
[2688]	1	5	10
[2689]	<210> 261		
[2690]	<400> 261		

[2691]	000
[2692]	<210> 262
[2693]	<400> 262
[2694]	000
[2695]	<210> 263
[2696]	<400> 263
[2697]	000
[2698]	<210> 264
[2699]	<400> 264
[2700]	000
[2701]	<210> 265
[2702]	<400> 265
[2703]	000
[2704]	<210> 266
[2705]	<400> 266
[2706]	000
[2707]	<210> 267
[2708]	<400> 267
[2709]	000
[2710]	<210> 268
[2711]	<400> 268
[2712]	000
[2713]	<210> 269
[2714]	<400> 269
[2715]	000
[2716]	<210> 270
[2717]	<211> 13
[2718]	<212> PRT
[2719]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2720]	<220>
[2721]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2722]	<400> 270
[2723]	Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala
[2724]	1 5 10
[2725]	<210> 271
[2726]	<211> 13
[2727]	<212> PRT
[2728]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2729]	<220>

[2730] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2731] <400> 271
[2732] Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly Asn Thr Asp Tyr Ala
[2733] 1 5 10
[2734] <210> 272
[2735] <211> 13
[2736] <212> PRT
[2737] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2738] <220>
[2739] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2740] <400> 272
[2741] Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala
[2742] 1 5 10
[2743] <210> 273
[2744] <211> 13
[2745] <212> PRT
[2746] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2747] <220>
[2748] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2749] <220>
[2750] <221> misc_feature
[2751] <222> (2) .. (2)
[2752] <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸
[2753] <400> 273
[2754] Gly Xaa Val Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Thr Tyr Ala
[2755] 1 5 10
[2756] <210> 274
[2757] <211> 13
[2758] <212> PRT
[2759] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2760] <220>
[2761] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2762] <400> 274
[2763] Gly Tyr Ile Ser Ala Tyr Thr Gly His Thr Ser Tyr Ala
[2764] 1 5 10
[2765] <210> 275
[2766] <211> 12
[2767] <212> PRT
[2768] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2769] <220>
[2770] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2771] <400> 275
[2772] Ser Ala Ile Gly Ala Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala
[2773] 1 5 10
[2774] <210> 276
[2775] <211> 12
[2776] <212> PRT
[2777] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2778] <220>
[2779] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2780] <400> 276
[2781] Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala
[2782] 1 5 10
[2783] <210> 277
[2784] <211> 12
[2785] <212> PRT
[2786] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2787] <220>
[2788] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2789] <400> 277
[2790] Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala
[2791] 1 5 10
[2792] <210> 278
[2793] <211> 13
[2794] <212> PRT
[2795] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2796] <220>
[2797] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2798] <400> 278
[2799] Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Glu Arg Thr Tyr Tyr Ala
[2800] 1 5 10
[2801] <210> 279
[2802] <211> 13
[2803] <212> PRT
[2804] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2805] <220>
[2806] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2807] <400> 279

[2808]	Ser Ala Ile Ser Gly Arg Asp Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala
[2809]	1 5 10
[2810]	<210> 280
[2811]	<211> 13
[2812]	<212> PRT
[2813]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2814]	<220>
[2815]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2816]	<400> 280
[2817]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
[2818]	1 5 10
[2819]	<210> 281
[2820]	<211> 13
[2821]	<212> PRT
[2822]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2823]	<220>
[2824]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2825]	<400> 281
[2826]	Ser Ala Ile Ser Ser Gly Ser Asp Arg Thr Tyr Tyr Ala
[2827]	1 5 10
[2828]	<210> 282
[2829]	<211> 13
[2830]	<212> PRT
[2831]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2832]	<220>
[2833]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2834]	<400> 282
[2835]	Ser Ala Ile Thr Trp Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala
[2836]	1 5 10
[2837]	<210> 283
[2838]	<211> 12
[2839]	<212> PRT
[2840]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2841]	<220>
[2842]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2843]	<400> 283
[2844]	Ser Gly Ile Arg Trp Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala
[2845]	1 5 10
[2846]	<210> 284

[2847] <211> 13
[2848] <212> PRT
[2849] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2850] <220>
[2851] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2852] <400> 284
[2853] Ser Gly Ile Ser Glu Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala
[2854] 1 5 10
[2855] <210> 285
[2856] <211> 13
[2857] <212> PRT
[2858] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2859] <220>
[2860] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2861] <400> 285
[2862] Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala
[2863] 1 5 10
[2864] <210> 286
[2865] <211> 13
[2866] <212> PRT
[2867] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2868] <220>
[2869] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2870] <400> 286
[2871] Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
[2872] 1 5 10
[2873] <210> 287
[2874] <211> 13
[2875] <212> PRT
[2876] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2877] <220>
[2878] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2879] <400> 287
[2880] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His Tyr Val
[2881] 1 5 10
[2882] <210> 288
[2883] <211> 13
[2884] <212> PRT
[2885] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2886] <220>
[2887] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2888] <400> 288
[2889] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala
[2890] 1 5 10
[2891] <210> 289
[2892] <211> 13
[2893] <212> PRT
[2894] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2895] <220>
[2896] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2897] <400> 289
[2898] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala
[2899] 1 5 10
[2900] <210> 290
[2901] <211> 13
[2902] <212> PRT
[2903] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2904] <220>
[2905] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2906] <400> 290
[2907] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Thr Thr Gly Tyr Ser
[2908] 1 5 10
[2909] <210> 291
[2910] <211> 13
[2911] <212> PRT
[2912] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2913] <220>
[2914] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2915] <400> 291
[2916] Ser Gly Ile Thr Ser Asn Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala
[2917] 1 5 10
[2918] <210> 292
[2919] <211> 13
[2920] <212> PRT
[2921] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2922] <220>
[2923] <223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2924] <400> 292

[2925]	Ser Gly Val Ser Trp Asn Gly Ser Arg Thr His Tyr Ala
[2926]	1 5 10
[2927]	<210> 293
[2928]	<211> 13
[2929]	<212> PRT
[2930]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2931]	<220>
[2932]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2933]	<400> 293
[2934]	Ser Met Ile Ser Tyr Asn Gly Gly Arg Ala Phe Tyr Ala
[2935]	1 5 10
[2936]	<210> 294
[2937]	<211> 13
[2938]	<212> PRT
[2939]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2940]	<220>
[2941]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2942]	<400> 294
[2943]	Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Val Thr Tyr Tyr Ala
[2944]	1 5 10
[2945]	<210> 295
[2946]	<211> 13
[2947]	<212> PRT
[2948]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2949]	<220>
[2950]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2951]	<400> 295
[2952]	Ser Ser Ile Ser Pro Arg Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
[2953]	1 5 10
[2954]	<210> 296
[2955]	<211> 13
[2956]	<212> PRT
[2957]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2958]	<220>
[2959]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[2960]	<400> 296
[2961]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Ile Arg Tyr Ala
[2962]	1 5 10
[2963]	<210> 297

[2964]	<211>	13	
[2965]	<212>	PRT	
[2966]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[2967]	<220>		
[2968]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2	
[2969]	<400>	297	
[2970]		Ser Ser Ile Ser Val Ser Ser Gly Thr Thr His Tyr Ala	
[2971]	1	5	10
[2972]	<210>	298	
[2973]	<211>	13	
[2974]	<212>	PRT	
[2975]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[2976]	<220>		
[2977]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2	
[2978]	<400>	298	
[2979]		Ser Thr Ile Asn Pro Gly Gly Leu Ser Lys Ser Tyr Ala	
[2980]	1	5	10
[2981]	<210>	299	
[2982]	<211>	13	
[2983]	<212>	PRT	
[2984]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[2985]	<220>		
[2986]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2	
[2987]	<400>	299	
[2988]		Ser Thr Ile Ser Asp Thr Asn Ser Gly Thr Tyr Tyr Ala	
[2989]	1	5	10
[2990]	<210>	300	
[2991]	<211>	13	
[2992]	<212>	PRT	
[2993]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[2994]	<220>		
[2995]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2	
[2996]	<400>	300	
[2997]		Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala	
[2998]	1	5	10
[2999]	<210>	301	
[3000]	<211>	13	
[3001]	<212>	PRT	
[3002]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	

[3003]	<220>
[3004]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3005]	<400> 301
[3006]	Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
[3007]	1 5 10
[3008]	<210> 302
[3009]	<211> 13
[3010]	<212> PRT
[3011]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3012]	<220>
[3013]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3014]	<400> 302
[3015]	Ser Thr Ile Thr Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
[3016]	1 5 10
[3017]	<210> 303
[3018]	<211> 13
[3019]	<212> PRT
[3020]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3021]	<220>
[3022]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3023]	<400> 303
[3024]	Ser Thr Ile Thr Thr Asp Ser Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala
[3025]	1 5 10
[3026]	<210> 304
[3027]	<211> 13
[3028]	<212> PRT
[3029]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3030]	<220>
[3031]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3032]	<400> 304
[3033]	Ser Thr Leu Ser Gly Asp Ala Asn Asn Ala Tyr Tyr Ala
[3034]	1 5 10
[3035]	<210> 305
[3036]	<211> 12
[3037]	<212> PRT
[3038]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3039]	<220>
[3040]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3041]	<400> 305

[3042]	Ser Val Ile Ser Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Tyr Ala
[3043]	1 5 10
[3044]	<210> 306
[3045]	<211> 13
[3046]	<212> PRT
[3047]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3048]	<220>
[3049]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3050]	<400> 306
[3051]	Ser Tyr Ile Ser Gly Asp Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
[3052]	1 5 10
[3053]	<210> 307
[3054]	<211> 13
[3055]	<212> PRT
[3056]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3057]	<220>
[3058]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3059]	<400> 307
[3060]	Ser Tyr Ile Ser Gly Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
[3061]	1 5 10
[3062]	<210> 308
[3063]	<211> 13
[3064]	<212> PRT
[3065]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3066]	<220>
[3067]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3068]	<400> 308
[3069]	Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Arg Thr Ile Phe Tyr Ala
[3070]	1 5 10
[3071]	<210> 309
[3072]	<211> 13
[3073]	<212> PRT
[3074]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3075]	<220>
[3076]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR2
[3077]	<400> 309
[3078]	Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala
[3079]	1 5 10
[3080]	<210> 310

[3081]	<211>	13		
[3082]	<212>	PRT		
[3083]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[3084]	<220>			
[3085]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2		
[3086]	<400>	310		
[3087]	Ser Tyr Ser Ser Gly Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala			
[3088]	1	5	10	
[3089]	<210>	311		
[3090]	<211>	13		
[3091]	<212>	PRT		
[3092]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[3093]	<220>			
[3094]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2		
[3095]	<400>	311		
[3096]	Ser Tyr Val Ser Asp Ser Gly Ser Ser Val Tyr Tyr Ala			
[3097]	1	5	10	
[3098]	<210>	312		
[3099]	<211>	13		
[3100]	<212>	PRT		
[3101]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[3102]	<220>			
[3103]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR2		
[3104]	<400>	312		
[3105]	Glx His Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala			
[3106]	1	5	10	
[3107]	<210>	313		
[3108]	<211>	24		
[3109]	<212>	PRT		
[3110]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[3111]	<220>			
[3112]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3		
[3113]	<400>	313		
[3114]	Cys Ala Ala Ala Arg Arg Ser Gly Thr Tyr Asp Ile Gly Gln Tyr Leu			
[3115]	1	5	10	15
[3116]	Arg Glu Ser Ala Tyr Val Phe Trp			
[3117]		20		
[3118]	<210>	314		
[3119]	<211>	17		

[3120]	<212>	PRT
[3121]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3122]	<220>	
[3123]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3124]	<400>	314
[3125]	Cys Ala Ala Ala Tyr Ser Tyr Ser Gln Tyr Gly Ser Ser Tyr Ser Tyr	
[3126]	1	5 10 15
[3127]	Trp	
[3128]	<210>	315
[3129]	<211>	13
[3130]	<212>	PRT
[3131]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3132]	<220>	
[3133]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3134]	<400>	315
[3135]	Cys Ala Ala Asp Asp Leu Gly Leu Glu Leu His Tyr Trp	
[3136]	1	5 10
[3137]	<210>	316
[3138]	<211>	19
[3139]	<212>	PRT
[3140]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3141]	<220>	
[3142]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3143]	<400>	316
[3144]	Cys Ala Ala Asp Pro Arg Gly Val Thr Leu Pro Arg Ala Thr Ala Tyr	
[3145]	1	5 10 15
[3146]	Glu Tyr Trp	
[3147]	<210>	317
[3148]	<211>	22
[3149]	<212>	PRT
[3150]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3151]	<220>	
[3152]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3153]	<400>	317
[3154]	Cys Ala Ala Asp Arg Ile Glu Asn Tyr Leu Gly Arg Tyr Tyr Asp Pro	
[3155]	1	5 10 15
[3156]	Ser Glu Tyr Glu Tyr Trp	
[3157]	20	
[3158]	<210>	318

[3159]	<211>	21
[3160]	<212>	PRT
[3161]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3162]	<220>	
[3163]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3164]	<400>	318
[3165]	Cys Ala Ala Asp Thr Asn Trp Arg Ala Gly Pro Arg Val Gly Ile Asp	
[3166]	1 5 10 15	
[3167]	Glu Tyr Ala Tyr Trp	
[3168]	20	
[3169]	<210>	319
[3170]	<211>	17
[3171]	<212>	PRT
[3172]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3173]	<220>	
[3174]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3175]	<400>	319
[3176]	Cys Ala Ala Gly Pro Asn Trp Ser Thr Arg Asn Arg Glu Tyr Asp Tyr	
[3177]	1 5 10 15	
[3178]	Trp	
[3179]	<210>	320
[3180]	<211>	14
[3181]	<212>	PRT
[3182]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3183]	<220>	
[3184]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3185]	<400>	320
[3186]	Cys Ala Ala Gly Ser Thr Val Val Ala Glu Phe Asn Tyr Trp	
[3187]	1 5 10	
[3188]	<210>	321
[3189]	<211>	18
[3190]	<212>	PRT
[3191]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3192]	<220>	
[3193]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3194]	<400>	321
[3195]	Cys Ala Ala Lys Phe Gly Val Leu Ala Thr Thr Glu Ser Arg His Asp	
[3196]	1 5 10 15	
[3197]	Tyr Trp	

[3198]	<210>	322
[3199]	<211>	20
[3200]	<212>	PRT
[3201]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3202]	<220>	
[3203]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3204]	<400>	322
[3205]	Cys Ala Ala Gln Phe Arg Asn Asp Tyr Gly Leu Arg Tyr Gln Ser Thr	
[3206]	1 5 10 15	
[3207]	Asn Asn Tyr Trp	
[3208]	20	
[3209]	<210>	323
[3210]	<211>	21
[3211]	<212>	PRT
[3212]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3213]	<220>	
[3214]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3215]	<400>	323
[3216]	Cys Ala Ala Arg Thr Ser Gly Gly Leu Phe His Tyr Arg Arg Ser Asp	
[3217]	1 5 10 15	
[3218]	His Trp Asp Thr Trp	
[3219]	20	
[3220]	<210>	324
[3221]	<211>	22
[3222]	<212>	PRT
[3223]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3224]	<220>	
[3225]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3226]	<400>	324
[3227]	Cys Ala Ala Ser Met Glu Ala Met Asn Ser Leu Arg Val Asn Lys Glu	
[3228]	1 5 10 15	
[3229]	Arg Tyr Tyr Gln Ser Trp	
[3230]	20	
[3231]	<210>	325
[3232]	<211>	17
[3233]	<212>	PRT
[3234]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3235]	<220>	
[3236]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3

[3237]	<400> 325
[3238]	Cys Ala Ala Ser Val Tyr Ile Ser Arg Arg Asp Ser Asp Tyr Gly Tyr
[3239]	1 5 10 15
[3240]	Trp
[3241]	<210> 326
[3242]	<211> 21
[3243]	<212> PRT
[3244]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3245]	<220>
[3246]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3247]	<400> 326
[3248]	Cys Ala Ala Val Phe Thr Gly Arg Phe Tyr Gly Arg Pro Pro Arg Glu
[3249]	1 5 10 15
[3250]	Lys Tyr Asp Tyr Trp
[3251]	20
[3252]	<210> 327
[3253]	<211> 19
[3254]	<212> PRT
[3255]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3256]	<220>
[3257]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3258]	<400> 327
[3259]	Cys Ala Ala Val Gln Ala Val Ile Gly Gly Thr Leu Thr Thr Ala Tyr
[3260]	1 5 10 15
[3261]	Asp Tyr Trp
[3262]	<210> 328
[3263]	<211> 19
[3264]	<212> PRT
[3265]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3266]	<220>
[3267]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3268]	<400> 328
[3269]	Cys Ala Ala Tyr Ser Thr Phe Asn Thr Asp Val Ala Ser Met Lys Pro
[3270]	1 5 10 15
[3271]	Asp Tyr Trp
[3272]	<210> 329
[3273]	<211> 21
[3274]	<212> PRT
[3275]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3276]	<220>
[3277]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3278]	<400> 329
[3279]	Cys Ala Gly Asp Arg Ser Arg Tyr Leu Tyr Gly Asp Ser Leu Arg Gly
[3280]	1 5 10 15
[3281]	Pro Tyr Gly Tyr Trp
[3282]	20
[3283]	<210> 330
[3284]	<211> 14
[3285]	<212> PRT
[3286]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3287]	<220>
[3288]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3289]	<400> 330
[3290]	Cys Ala Ile Val Arg Gly Lys Lys Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
[3291]	1 5 10
[3292]	<210> 331
[3293]	<211> 18
[3294]	<212> PRT
[3295]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3296]	<220>
[3297]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3298]	<400> 331
[3299]	Cys Ala Lys Ala Gln Ala Thr Gly Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Phe Asp
[3300]	1 5 10 15
[3301]	Tyr Trp
[3302]	<210> 332
[3303]	<211> 14
[3304]	<212> PRT
[3305]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3306]	<220>
[3307]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3308]	<400> 332
[3309]	Cys Ala Lys Asp Asp Phe Ser Leu Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3310]	1 5 10
[3311]	<210> 333
[3312]	<211> 13
[3313]	<212> PRT
[3314]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3315]	<220>
[3316]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3317]	<400> 333
[3318]	Cys Ala Lys Asp Gly Thr Asp Gly Arg Phe Asp Pro Trp
[3319]	1 5 10
[3320]	<210> 334
[3321]	<211> 17
[3322]	<212> PRT
[3323]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3324]	<220>
[3325]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3326]	<400> 334
[3327]	Cys Ala Lys Asp Leu Gly Ile Gln Leu Pro Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3328]	1 5 10 15
[3329]	Trp
[3330]	<210> 335
[3331]	<211> 16
[3332]	<212> PRT
[3333]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3334]	<220>
[3335]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3336]	<400> 335
[3337]	Cys Ala Lys Asp Leu Gly Arg Ala Ala Ala Gly Ser Met Asp Val Trp
[3338]	1 5 10 15
[3339]	<210> 336
[3340]	<211> 17
[3341]	<212> PRT
[3342]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3343]	<220>
[3344]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3345]	<400> 336
[3346]	Cys Ala Lys Asp Met Val His Leu Ile Val Ala Leu Ala Ile Asp Tyr
[3347]	1 5 10 15
[3348]	Trp
[3349]	<210> 337
[3350]	<211> 8
[3351]	<212> PRT
[3352]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3353]	<220>

- [3354] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3355] <400> 337
[3356] Cys Ala Lys Asp Ser Gly Leu Val
[3357] 1 5
[3358] <210> 338
[3359] <211> 16
[3360] <212> PRT
[3361] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3362] <220>
[3363] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3364] <400> 338
[3365] Cys Ala Lys Asp Ser Gly Asn Tyr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3366] 1 5 10 15
[3367] <210> 339
[3368] <211> 19
[3369] <212> PRT
[3370] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3371] <220>
[3372] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3373] <400> 339
[3374] Cys Ala Lys Glu Asp Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Phe
[3375] 1 5 10 15
[3376] Gln His Trp
[3377] <210> 340
[3378] <211> 17
[3379] <212> PRT
[3380] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3381] <220>
[3382] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3383] <400> 340
[3384] Cys Ala Lys Gly Gly Asp Tyr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3385] 1 5 10 15
[3386] Trp
[3387] <210> 341
[3388] <211> 17
[3389] <212> PRT
[3390] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3391] <220>
[3392] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3

[3393]	<400> 341
[3394]	Cys Ala Lys Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3395]	1 5 10 15
[3396]	Trp
[3397]	<210> 342
[3398]	<211> 16
[3399]	<212> PRT
[3400]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3401]	<220>
[3402]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3403]	<400> 342
[3404]	Cys Ala Lys Gly Gly Arg Asp Gly Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
[3405]	1 5 10 15
[3406]	<210> 343
[3407]	<211> 12
[3408]	<212> PRT
[3409]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3410]	<220>
[3411]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3412]	<400> 343
[3413]	Cys Ala Lys Gly Gly Ser Leu Asp Met Asp Val Trp
[3414]	1 5 10
[3415]	<210> 344
[3416]	<211> 11
[3417]	<212> PRT
[3418]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3419]	<220>
[3420]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3421]	<400> 344
[3422]	Cys Ala Lys Gly Gly Tyr Glu Leu Asp Tyr Trp
[3423]	1 5 10
[3424]	<210> 345
[3425]	<211> 11
[3426]	<212> PRT
[3427]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3428]	<220>
[3429]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3430]	<400> 345
[3431]	Cys Ala Lys Gly Trp Leu Asp Phe Asp Tyr Trp

[3432]	1	5	10
[3433]	<210> 346		
[3434]	<211> 18		
[3435]	<212> PRT		
[3436]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3437]	<220>		
[3438]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[3439]	<400> 346		
[3440]	Cys Ala Lys Ser Ile Ala Ala Ala Gly Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp		
[3441]	1	5	10 15
[3442]	Val Trp		
[3443]	<210> 347		
[3444]	<211> 18		
[3445]	<212> PRT		
[3446]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3447]	<220>		
[3448]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[3449]	<400> 347		
[3450]	Cys Ala Lys Thr Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Phe Asp		
[3451]	1	5	10 15
[3452]	Tyr Trp		
[3453]	<210> 348		
[3454]	<211> 15		
[3455]	<212> PRT		
[3456]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3457]	<220>		
[3458]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[3459]	<400> 348		
[3460]	Cys Ala Lys Val Ala Ser Gly Trp Ser Trp Pro Phe Asp Ile Trp		
[3461]	1	5	10 15
[3462]	<210> 349		
[3463]	<211> 19		
[3464]	<212> PRT		
[3465]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3466]	<220>		
[3467]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[3468]	<400> 349		
[3469]	Cys Ala Leu Thr Trp Ala Pro Thr Pro Thr Asn Arg Arg Ser Asp Tyr		
[3470]	1	5	10 15

[3471]	Ala Tyr Trp
[3472]	<210> 350
[3473]	<211> 14
[3474]	<212> PRT
[3475]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3476]	<220>
[3477]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3478]	<400> 350
[3479]	Cys Ala Asn Gly Leu Glu Asp Ala Tyr Ala Phe Asp Ile Trp
[3480]	1 5 10
[3481]	<210> 351
[3482]	<211> 14
[3483]	<212> PRT
[3484]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3485]	<220>
[3486]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3487]	<400> 351
[3488]	Cys Ala Pro Ala Leu Thr Asp Ala Gly Ser Phe Asp Tyr Trp
[3489]	1 5 10
[3490]	<210> 352
[3491]	<211> 20
[3492]	<212> PRT
[3493]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3494]	<220>
[3495]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3496]	<400> 352
[3497]	Cys Ala Pro Tyr Tyr Tyr Asp Lys Ser Ala Lys Pro Leu Arg Ser Tyr
[3498]	1 5 10 15
[3499]	Phe Asp His Trp
[3500]	20
[3501]	<210> 353
[3502]	<211> 18
[3503]	<212> PRT
[3504]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3505]	<220>
[3506]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3507]	<400> 353
[3508]	Cys Ala Arg Ala Ala Gly Asn Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr Phe Asp
[3509]	1 5 10 15

[3510]	Tyr Trp
[3511]	<210> 354
[3512]	<211> 21
[3513]	<212> PRT
[3514]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3515]	<220>
[3516]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3517]	<400> 354
[3518]	Cys Ala Arg Ala Gly Ile Ala Ala Ala Pro Gly Ser Arg Asn Tyr Tyr
[3519]	1 5 10 15
[3520]	Gly Met Asp Val Trp
[3521]	20
[3522]	<210> 355
[3523]	<211> 16
[3524]	<212> PRT
[3525]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3526]	<220>
[3527]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3528]	<400> 355
[3529]	Cys Ala Arg Ala Gly Thr Asn Trp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
[3530]	1 5 10 15
[3531]	<210> 356
[3532]	<211> 16
[3533]	<212> PRT
[3534]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3535]	<220>
[3536]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3537]	<400> 356
[3538]	Cys Ala Arg Ala Gly Tyr Gly Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3539]	1 5 10 15
[3540]	<210> 357
[3541]	<211> 18
[3542]	<212> PRT
[3543]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3544]	<220>
[3545]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3546]	<400> 357
[3547]	Cys Ala Arg Ala Gly Tyr Trp Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp
[3548]	1 5 10 15

[3549]	Val Trp
[3550]	<210> 358
[3551]	<211> 18
[3552]	<212> PRT
[3553]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3554]	<220>
[3555]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3556]	<400> 358
[3557]	Cys Ala Arg Ala Gly Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Ala Phe Asp
[3558]	1 5 10 15
[3559]	Ile Trp
[3560]	<210> 359
[3561]	<211> 16
[3562]	<212> PRT
[3563]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3564]	<220>
[3565]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3566]	<400> 359
[3567]	Cys Ala Arg Ala Thr Gly Ser Gly Trp Tyr Thr Asp Leu Gly Tyr Trp
[3568]	1 5 10 15
[3569]	<210> 360
[3570]	<211> 12
[3571]	<212> PRT
[3572]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3573]	<220>
[3574]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3575]	<400> 360
[3576]	Cys Ala Arg Asp Ala Gly Gly Asp Tyr Asp Tyr Trp
[3577]	1 5 10
[3578]	<210> 361
[3579]	<211> 18
[3580]	<212> PRT
[3581]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3582]	<220>
[3583]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3584]	<400> 361
[3585]	Cys Ala Arg Asp Ala Ser Gly Gly Ser Thr Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp
[3586]	1 5 10 15
[3587]	Ser Trp

[3588]	<210>	362	
[3589]	<211>	13	
[3590]	<212>	PRT	
[3591]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3592]	<220>		
[3593]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3594]	<400>	362	
[3595]	Cys Ala Arg Asp Asp Gly Leu Gly Gly Met Asp Val Trp		
[3596]	1	5	10
[3597]	<210>	363	
[3598]	<211>	13	
[3599]	<212>	PRT	
[3600]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3601]	<220>		
[3602]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3603]	<400>	363	
[3604]	Cys Ala Arg Asp Asp Ser Met Gly Ala Phe Asp Ile Trp		
[3605]	1	5	10
[3606]	<210>	364	
[3607]	<211>	13	
[3608]	<212>	PRT	
[3609]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3610]	<220>		
[3611]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3612]	<400>	364	
[3613]	Cys Ala Arg Asp Glu Val Glu Gly Gly Met Asp Val Trp		
[3614]	1	5	10
[3615]	<210>	365	
[3616]	<211>	13	
[3617]	<212>	PRT	
[3618]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3619]	<220>		
[3620]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3621]	<400>	365	
[3622]	Cys Ala Arg Asp Phe Leu Gly Ser Thr Gly Asp Tyr Trp		
[3623]	1	5	10
[3624]	<210>	366	
[3625]	<211>	13	
[3626]	<212>	PRT	

- [3627] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3628] <220>
[3629] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3630] <400> 366
[3631] Cys Ala Arg Asp Gly Gly Ile Arg Asp Phe Asp Tyr Trp
[3632] 1 5 10
[3633] <210> 367
[3634] <211> 16
[3635] <212> PRT
[3636] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3637] <220>
[3638] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3639] <400> 367
[3640] Cys Ala Arg Asp His Ser Ser Gly Trp Arg His Tyr Phe Asp Tyr Trp
[3641] 1 5 10 15
[3642] <210> 368
[3643] <211> 12
[3644] <212> PRT
[3645] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3646] <220>
[3647] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3648] <400> 368
[3649] Cys Ala Arg Asp Lys Gly Tyr Ala Phe Asp Ile Trp
[3650] 1 5 10
[3651] <210> 369
[3652] <211> 8
[3653] <212> PRT
[3654] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3655] <220>
[3656] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3657] <400> 369
[3658] Cys Ala Arg Asp Leu Asp Tyr Trp
[3659] 1 5
[3660] <210> 370
[3661] <211> 12
[3662] <212> PRT
[3663] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3664] <220>
[3665] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3

[3666]	<400> 370
[3667]	Cys Ala Arg Asp Leu Gly Gly Thr Ala Asp Tyr Trp
[3668]	1 5 10
[3669]	<210> 371
[3670]	<211> 18
[3671]	<212> PRT
[3672]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3673]	<220>
[3674]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3675]	<400> 371
[3676]	Cys Ala Arg Asp Leu Arg Asn Trp Gly Ser Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp
[3677]	1 5 10 15
[3678]	Leu Trp
[3679]	<210> 372
[3680]	<211> 20
[3681]	<212> PRT
[3682]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3683]	<220>
[3684]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3685]	<400> 372
[3686]	Cys Ala Arg Asp Gln Asp Tyr Gly Asp Tyr Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly
[3687]	1 5 10 15
[3688]	Met Asp Val Trp
[3689]	20
[3690]	<210> 373
[3691]	<211> 13
[3692]	<212> PRT
[3693]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3694]	<220>
[3695]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3696]	<400> 373
[3697]	Cys Ala Arg Asp Arg Glu Gln Gln Ile Leu Asp Tyr Trp
[3698]	1 5 10
[3699]	<210> 374
[3700]	<211> 13
[3701]	<212> PRT
[3702]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3703]	<220>
[3704]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3

[3705]	<400> 374
[3706]	Cys Ala Arg Asp Ser Asp Trp Gly Val Val Asp Pro Trp
[3707]	1 5 10
[3708]	<210> 375
[3709]	<211> 11
[3710]	<212> PRT
[3711]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3712]	<220>
[3713]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3714]	<400> 375
[3715]	Cys Ala Arg Asp Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp
[3716]	1 5 10
[3717]	<210> 376
[3718]	<211> 13
[3719]	<212> PRT
[3720]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3721]	<220>
[3722]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3723]	<400> 376
[3724]	Cys Ala Arg Asp Trp Glu Leu Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3725]	1 5 10
[3726]	<210> 377
[3727]	<211> 21
[3728]	<212> PRT
[3729]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3730]	<220>
[3731]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3732]	<400> 377
[3733]	Cys Ala Arg Asp Trp Gly Ile Ala Ala Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
[3734]	1 5 10 15
[3735]	Gly Met Asp Val Trp
[3736]	20
[3737]	<210> 378
[3738]	<211> 14
[3739]	<212> PRT
[3740]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3741]	<220>
[3742]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3743]	<400> 378

[3744]	Cys Ala Arg Asp Tyr Ser Asp Arg Ser Gly Ile Asp Tyr Trp
[3745]	1 5 10
[3746]	<210> 379
[3747]	<211> 18
[3748]	<212> PRT
[3749]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3750]	<220>
[3751]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3752]	<400> 379
[3753]	Cys Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Asn Tyr Gly Met Asp
[3754]	1 5 10 15
[3755]	Val Trp
[3756]	<210> 380
[3757]	<211> 16
[3758]	<212> PRT
[3759]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3760]	<220>
[3761]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3762]	<400> 380
[3763]	Cys Ala Arg Glu Ala Ala Glu Ile Pro Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp
[3764]	1 5 10 15
[3765]	<210> 381
[3766]	<211> 15
[3767]	<212> PRT
[3768]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3769]	<220>
[3770]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3771]	<400> 381
[3772]	Cys Ala Arg Glu Ala Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3773]	1 5 10 15
[3774]	<210> 382
[3775]	<211> 13
[3776]	<212> PRT
[3777]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3778]	<220>
[3779]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3780]	<400> 382
[3781]	Cys Ala Arg Glu Glu Gly Val Gly Gly Met Asp Val Trp
[3782]	1 5 10

[3822]	<210>	387	
[3823]	<211>	13	
[3824]	<212>	PRT	
[3825]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3826]	<220>		
[3827]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3828]	<400>	387	
[3829]		Cys Ala Arg Glu Tyr Ser Tyr Gly Tyr Phe Arg Tyr Trp	
[3830]	1	5	10
[3831]	<210>	388	
[3832]	<211>	11	
[3833]	<212>	PRT	
[3834]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3835]	<220>		
[3836]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3837]	<400>	388	
[3838]		Cys Ala Arg Gly Asp Leu Glu Phe Asp Tyr Trp	
[3839]	1	5	10
[3840]	<210>	389	
[3841]	<211>	15	
[3842]	<212>	PRT	
[3843]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3844]	<220>		
[3845]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3846]	<400>	389	
[3847]		Cys Ala Arg Gly Glu Gln Trp Leu Val Trp Gly Phe Asp Pro Trp	
[3848]	1	5	10 15
[3849]	<210>	390	
[3850]	<211>	10	
[3851]	<212>	PRT	
[3852]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3853]	<220>		
[3854]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3	
[3855]	<400>	390	
[3856]		Cys Ala Arg Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Trp	
[3857]	1	5	10
[3858]	<210>	391	
[3859]	<211>	18	
[3860]	<212>	PRT	

[3861]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3862]	<220>	
[3863]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3864]	<400>	391
[3865]	Cys Ala Arg Gly Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Ala Phe Asp	
[3866]	1 5 10 15	
[3867]	Ile Trp	
[3868]	<210>	392
[3869]	<211>	17
[3870]	<212>	PRT
[3871]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3872]	<220>	
[3873]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3874]	<400>	392
[3875]	Cys Ala Arg Gly Gly Gly Pro Asn Glu His Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr	
[3876]	1 5 10 15	
[3877]	Trp	
[3878]	<210>	393
[3879]	<211>	17
[3880]	<212>	PRT
[3881]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3882]	<220>	
[3883]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3884]	<400>	393
[3885]	Cys Ala Arg Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[3886]	1 5 10 15	
[3887]	Trp	
[3888]	<210>	394
[3889]	<211>	16
[3890]	<212>	PRT
[3891]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3892]	<220>	
[3893]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3894]	<400>	394
[3895]	Cys Ala Arg Gly Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Ala Phe Asp Ile Trp	
[3896]	1 5 10 15	
[3897]	<210>	395
[3898]	<211>	17
[3899]	<212>	PRT

[3900] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3901] <220>
[3902] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3903] <400> 395
[3904] Cys Ala Arg Gly Gly Ser Gly Trp Ser Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3905] 1 5 10 15
[3906] Trp
[3907] <210> 396
[3908] <211> 12
[3909] <212> PRT
[3910] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3911] <220>
[3912] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3913] <400> 396
[3914] Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Ser Thr Leu Asp Tyr Trp
[3915] 1 5 10
[3916] <210> 397
[3917] <211> 18
[3918] <212> PRT
[3919] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3920] <220>
[3921] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3922] <400> 397
[3923] Cys Ala Arg Gly Leu Tyr Lys Arg Tyr Ser Tyr Gly Tyr Gly Met Asp
[3924] 1 5 10 15
[3925] Val Trp
[3926] <210> 398
[3927] <211> 11
[3928] <212> PRT
[3929] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3930] <220>
[3931] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3932] <400> 398
[3933] Cys Ala Arg Gly Asn Leu Asp Phe Asp Tyr Trp
[3934] 1 5 10
[3935] <210> 399
[3936] <211> 12
[3937] <212> PRT
[3938] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3939] <220>
[3940] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3941] <400> 399
[3942] Cys Ala Arg Gly Asn Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
[3943] 1 5 10
[3944] <210> 400
[3945] <211> 17
[3946] <212> PRT
[3947] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3948] <220>
[3949] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3950] <400> 400
[3951] Cys Ala Arg Gly Pro Ala Ala Ile Gly Ile Leu Gly Trp Phe Asp Pro
[3952] 1 5 10 15
[3953] Trp
[3954] <210> 401
[3955] <211> 11
[3956] <212> PRT
[3957] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3958] <220>
[3959] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3960] <400> 401
[3961] Cys Ala Arg Gly Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
[3962] 1 5 10
[3963] <210> 402
[3964] <211> 17
[3965] <212> PRT
[3966] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3967] <220>
[3968] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[3969] <400> 402
[3970] Cys Ala Arg Gly Arg Gly Lys Lys Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3971] 1 5 10 15
[3972] Trp
[3973] <210> 403
[3974] <211> 17
[3975] <212> PRT
[3976] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3977] <220>

[3978]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3979]	<400>	403
[3980]	Cys Ala Arg Gly Arg Gly Tyr Ser Tyr Gly Tyr Tyr Ala Phe Asp Ile	
[3981]	1	5 10 15
[3982]	Trp	
[3983]	<210>	404
[3984]	<211>	19
[3985]	<212>	PRT
[3986]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3987]	<220>	
[3988]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3989]	<400>	404
[3990]	Cys Ala Arg Gly Ser Asp Cys Ser Gly Gly Ser Cys Tyr Tyr Ser Phe	
[3991]	1	5 10 15
[3992]	Asp Tyr Trp	
[3993]	<210>	405
[3994]	<211>	13
[3995]	<212>	PRT
[3996]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3997]	<220>	
[3998]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[3999]	<400>	405
[4000]	Cys Ala Arg Gly Ser Gly Trp Ser Gly Leu Asp Tyr Trp	
[4001]	1	5 10
[4002]	<210>	406
[4003]	<211>	18
[4004]	<212>	PRT
[4005]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4006]	<220>	
[4007]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4008]	<400>	406
[4009]	Cys Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Tyr Gly Pro Gly Tyr Tyr Gly Met Asp	
[4010]	1	5 10 15
[4011]	Val Trp	
[4012]	<210>	407
[4013]	<211>	11
[4014]	<212>	PRT
[4015]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4016]	<220>	

[4017]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4018]	<400>	407
[4019]	Cys Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp	
[4020]	1	5 10
[4021]	<210>	408
[4022]	<211>	18
[4023]	<212>	PRT
[4024]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4025]	<220>	
[4026]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4027]	<400>	408
[4028]	Cys Ala Arg Gly Thr Thr Gly Lys Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp	
[4029]	1	5 10 15
[4030]	Val Trp	
[4031]	<210>	409
[4032]	<211>	18
[4033]	<212>	PRT
[4034]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4035]	<220>	
[4036]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4037]	<400>	409
[4038]	Cys Ala Arg Gly Val Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp	
[4039]	1	5 10 15
[4040]	Val Trp	
[4041]	<210>	410
[4042]	<211>	11
[4043]	<212>	PRT
[4044]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4045]	<220>	
[4046]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4047]	<400>	410
[4048]	Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Asp Leu Trp	
[4049]	1	5 10
[4050]	<210>	411
[4051]	<211>	11
[4052]	<212>	PRT
[4053]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4054]	<220>	
[4055]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3

[4056]	<400> 411
[4057]	Cys Ala Arg Gly Tyr Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp
[4058]	1 5 10
[4059]	<210> 412
[4060]	<211> 18
[4061]	<212> PRT
[4062]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4063]	<220>
[4064]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4065]	<400> 412
[4066]	Cys Ala Arg His Leu Ser Ser Gly Tyr Leu Ser Tyr Tyr Gly Met Asp
[4067]	1 5 10 15
[4068]	Val Trp
[4069]	<210> 413
[4070]	<211> 24
[4071]	<212> PRT
[4072]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4073]	<220>
[4074]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4075]	<400> 413
[4076]	Cys Ala Arg His Pro Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Ser Tyr Ala Trp Tyr
[4077]	1 5 10 15
[4078]	Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[4079]	20
[4080]	<210> 414
[4081]	<211> 15
[4082]	<212> PRT
[4083]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4084]	<220>
[4085]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4086]	<400> 414
[4087]	Cys Ala Arg Leu Asp Tyr Gly Glu Thr Glu Gly Asn Gly Asp Trp
[4088]	1 5 10 15
[4089]	<210> 415
[4090]	<211> 19
[4091]	<212> PRT
[4092]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4093]	<220>
[4094]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3

[4095]	<400> 415
[4096]	Cys Ala Arg Leu Gly Ser Tyr Gly Ser Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
[4097]	1 5 10 15
[4098]	Asp Val Trp
[4099]	<210> 416
[4100]	<211> 18
[4101]	<212> PRT
[4102]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4103]	<220>
[4104]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4105]	<400> 416
[4106]	Cys Ala Arg Leu Gly Ser Tyr Pro Gly Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
[4107]	1 5 10 15
[4108]	Val Trp
[4109]	<210> 417
[4110]	<211> 20
[4111]	<212> PRT
[4112]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4113]	<220>
[4114]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4115]	<400> 417
[4116]	Cys Ala Arg Arg Gly Gly Asp Val Thr Val Pro Ala Ala Tyr Tyr Ala
[4117]	1 5 10 15
[4118]	Met Asp Val Trp
[4119]	20
[4120]	<210> 418
[4121]	<211> 18
[4122]	<212> PRT
[4123]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4124]	<220>
[4125]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4126]	<400> 418
[4127]	Cys Ala Arg Thr Leu Ser Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Val Phe Asp
[4128]	1 5 10 15
[4129]	Tyr Trp
[4130]	<210> 419
[4131]	<211> 12
[4132]	<212> PRT
[4133]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4134]	<220>
[4135]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4136]	<400> 419
[4137]	Cys Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp
[4138]	1 5 10
[4139]	<210> 420
[4140]	<211> 10
[4141]	<212> PRT
[4142]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4143]	<220>
[4144]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4145]	<400> 420
[4146]	Cys Ala Ser Ala Ala Asp Phe Asp Tyr Trp
[4147]	1 5 10
[4148]	<210> 421
[4149]	<211> 18
[4150]	<212> PRT
[4151]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4152]	<220>
[4153]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4154]	<400> 421
[4155]	Cys Ala Ser Ala Lys Asn Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Phe Ala Phe Asp
[4156]	1 5 10 15
[4157]	Tyr Trp
[4158]	<210> 422
[4159]	<211> 14
[4160]	<212> PRT
[4161]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4162]	<220>
[4163]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4164]	<400> 422
[4165]	Cys Ala Ser Asp Ile Val Val Asp Asp Ala Phe Asp Thr Trp
[4166]	1 5 10
[4167]	<210> 423
[4168]	<211> 15
[4169]	<212> PRT
[4170]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4171]	<220>
[4172]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3

[4173]	<400> 423
[4174]	Cys Ala Ser Gly Asp Thr Tyr Asp Leu Tyr Ser Leu Asp Val Trp
[4175]	1 5 10 15
[4176]	<210> 424
[4177]	<211> 13
[4178]	<212> PRT
[4179]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4180]	<220>
[4181]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4182]	<400> 424
[4183]	Cys Ala Ser Gly Ser Tyr Tyr Ser Asp Phe Asp Tyr Trp
[4184]	1 5 10
[4185]	<210> 425
[4186]	<211> 17
[4187]	<212> PRT
[4188]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4189]	<220>
[4190]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4191]	<400> 425
[4192]	Cys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Leu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[4193]	1 5 10 15
[4194]	Trp
[4195]	<210> 426
[4196]	<211> 19
[4197]	<212> PRT
[4198]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4199]	<220>
[4200]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4201]	<400> 426
[4202]	Cys Ala Ser Ser Val Val Pro Ala Gly Pro Ala Gly Val Tyr Ala Phe
[4203]	1 5 10 15
[4204]	Asp Ile Trp
[4205]	<210> 427
[4206]	<211> 13
[4207]	<212> PRT
[4208]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4209]	<220>
[4210]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4211]	<400> 427

[4212]	Cys Ala Ser Thr Val Thr Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp
[4213]	1 5 10
[4214]	<210> 428
[4215]	<211> 11
[4216]	<212> PRT
[4217]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4218]	<220>
[4219]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4220]	<400> 428
[4221]	Cys Ala Ser Tyr Phe Gly Val Met Asp Val Trp
[4222]	1 5 10
[4223]	<210> 429
[4224]	<211> 15
[4225]	<212> PRT
[4226]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4227]	<220>
[4228]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4229]	<400> 429
[4230]	Cys Ala Thr Ala Tyr Gly Ser Ser Ser Leu Asn Ile Asp Tyr Trp
[4231]	1 5 10 15
[4232]	<210> 430
[4233]	<211> 15
[4234]	<212> PRT
[4235]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4236]	<220>
[4237]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4238]	<400> 430
[4239]	Cys Ala Thr Asp Glu Tyr Ser Ser Ser Tyr Ala Phe Asp Ile Trp
[4240]	1 5 10 15
[4241]	<210> 431
[4242]	<211> 15
[4243]	<212> PRT
[4244]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4245]	<220>
[4246]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4247]	<400> 431
[4248]	Cys Ala Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[4249]	1 5 10 15
[4250]	<210> 432

[4251]	<211> 13
[4252]	<212> PRT
[4253]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4254]	<220>
[4255]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4256]	<400> 432
[4257]	Cys Ala Thr Glu Ala Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp
[4258]	1 5 10
[4259]	<210> 433
[4260]	<211> 9
[4261]	<212> PRT
[4262]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4263]	<220>
[4264]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4265]	<400> 433
[4266]	Cys Ala Thr Gly Pro Asn Ser Ile Tyr
[4267]	1 5
[4268]	<210> 434
[4269]	<211> 19
[4270]	<212> PRT
[4271]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4272]	<220>
[4273]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4274]	<400> 434
[4275]	Cys Ala Thr Arg Arg Pro Phe Asn Ser Tyr Asn Thr Glu Gln Ser Tyr
[4276]	1 5 10 15
[4277]	Asp Ser Trp
[4278]	<210> 435
[4279]	<211> 19
[4280]	<212> PRT
[4281]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4282]	<220>
[4283]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4284]	<400> 435
[4285]	Cys Ala Thr Arg Thr Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asn Phe Trp Ala Phe
[4286]	1 5 10 15
[4287]	Asp Ile Trp
[4288]	<210> 436
[4289]	<211> 14

[4290]	<212>	PRT
[4291]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4292]	<220>	
[4293]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4294]	<400>	436
[4295]	Cys Ala Thr Ser Pro Tyr Gly Val Phe Thr Leu Asp Tyr Trp	
[4296]	1	5 10
[4297]	<210>	437
[4298]	<211>	16
[4299]	<212>	PRT
[4300]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4301]	<220>	
[4302]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4303]	<400>	437
[4304]	Cys Ala Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ser Ala Gly Ala Phe Asp Ile Trp	
[4305]	1	5 10 15
[4306]	<210>	438
[4307]	<211>	11
[4308]	<212>	PRT
[4309]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4310]	<220>	
[4311]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4312]	<400>	438
[4313]	Cys Ala Val Val Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp	
[4314]	1	5 10
[4315]	<210>	439
[4316]	<211>	7
[4317]	<212>	PRT
[4318]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4319]	<220>	
[4320]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4321]	<400>	439
[4322]	Cys Gly Ser Arg Gly Tyr Trp	
[4323]	1	5
[4324]	<210>	440
[4325]	<211>	15
[4326]	<212>	PRT
[4327]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4328]	<220>	

[4368]	1	5	10
[4369]	<210> 445		
[4370]	<211> 19		
[4371]	<212> PRT		
[4372]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4373]	<220>		
[4374]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[4375]	<400> 445		
[4376]	Cys Lys Leu Gln Val Arg Pro Ile Gly Tyr Ser Ser Ala Tyr Ser Arg		
[4377]	1	5	10 15
[4378]	Asn Tyr Trp		
[4379]	<210> 446		
[4380]	<211> 9		
[4381]	<212> PRT		
[4382]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4383]	<220>		
[4384]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[4385]	<400> 446		
[4386]	Cys Lys Gln His Pro Asn Gly Tyr Arg		
[4387]	1	5	
[4388]	<210> 447		
[4389]	<211> 18		
[4390]	<212> PRT		
[4391]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4392]	<220>		
[4393]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[4394]	<400> 447		
[4395]	Cys Asn Ala Ala Ser Thr Val Thr Ala Trp Pro Tyr Tyr Gly Pro Asp		
[4396]	1	5	10 15
[4397]	Tyr Trp		
[4398]	<210> 448		
[4399]	<211> 19		
[4400]	<212> PRT		
[4401]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4402]	<220>		
[4403]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[4404]	<400> 448		
[4405]	Cys Asn Ala Asp Gly Tyr Ser Trp Asp Gly Arg Ser Gly Arg Arg Leu		
[4406]	1	5	10 15

[4407]	Glu Leu Trp
[4408]	<210> 449
[4409]	<211> 17
[4410]	<212> PRT
[4411]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4412]	<220>
[4413]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4414]	<400> 449
[4415]	Cys Asn Ala Asp Ile Lys Thr Thr Thr Tyr Ser Pro Leu Arg Asn Tyr
[4416]	1 5 10 15
[4417]	Trp
[4418]	<210> 450
[4419]	<211> 12
[4420]	<212> PRT
[4421]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4422]	<220>
[4423]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4424]	<400> 450
[4425]	Cys Asn Ala Glu Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Ile Trp
[4426]	1 5 10
[4427]	<210> 451
[4428]	<211> 16
[4429]	<212> PRT
[4430]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4431]	<220>
[4432]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4433]	<400> 451
[4434]	Cys Asn Ala Phe Val Arg Ser Asp Phe Asp Arg Tyr Tyr Asp Tyr Trp
[4435]	1 5 10 15
[4436]	<210> 452
[4437]	<211> 14
[4438]	<212> PRT
[4439]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4440]	<220>
[4441]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4442]	<400> 452
[4443]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ser Arg Asp Glu Tyr Trp
[4444]	1 5 10
[4445]	<210> 453

[4446] <211> 11
[4447] <212> PRT
[4448] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4449] <220>
[4450] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4451] <400> 453
[4452] Cys Asn Ala Asn Tyr Arg Gly Asn Arg Tyr Trp
[4453] 1 5 10
[4454] <210> 454
[4455] <211> 13
[4456] <212> PRT
[4457] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4458] <220>
[4459] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4460] <400> 454
[4461] Cys Asn Ala Pro Ala Trp Leu Tyr Asp Asp Asp Tyr Trp
[4462] 1 5 10
[4463] <210> 455
[4464] <211> 12
[4465] <212> PRT
[4466] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4467] <220>
[4468] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4469] <400> 455
[4470] Cys Asn Ala Val Thr Phe Gly Gly Asn Thr Ile Arg
[4471] 1 5 10
[4472] <210> 456
[4473] <211> 9
[4474] <212> PRT
[4475] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4476] <220>
[4477] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4478] <400> 456
[4479] Cys Asn Ala Val Thr Tyr Asp Gly Tyr
[4480] 1 5
[4481] <210> 457
[4482] <211> 12
[4483] <212> PRT
[4484] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4485]	<220>
[4486]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4487]	<400> 457
[4488]	Cys Asn Ala Val Thr Tyr Asn Gly Tyr Thr Ile Arg
[4489]	1 5 10
[4490]	<210> 458
[4491]	<211> 16
[4492]	<212> PRT
[4493]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4494]	<220>
[4495]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4496]	<400> 458
[4497]	Cys Asn Ala Val Val Val Gly Leu Ser Arg Arg Ile Asp Asn Ile Trp
[4498]	1 5 10 15
[4499]	<210> 459
[4500]	<211> 10
[4501]	<212> PRT
[4502]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4503]	<220>
[4504]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4505]	<400> 459
[4506]	Cys Asn Lys Val Asn Ala Ile Thr Lys Leu
[4507]	1 5 10
[4508]	<210> 460
[4509]	<211> 14
[4510]	<212> PRT
[4511]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4512]	<220>
[4513]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4514]	<400> 460
[4515]	Cys Asn Leu Arg Glu Trp Asn Asn Ser Gly Ala Gly Tyr Trp
[4516]	1 5 10
[4517]	<210> 461
[4518]	<211> 11
[4519]	<212> PRT
[4520]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4521]	<220>
[4522]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4523]	<400> 461

[4524]	Cys Asn Thr Ser Pro Tyr Met His Asp Val Trp
[4525]	1 5 10
[4526]	<210> 462
[4527]	<211> 10
[4528]	<212> PRT
[4529]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4530]	<220>
[4531]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4532]	<400> 462
[4533]	Cys Asn Thr Val Arg Pro Leu Trp Ala Trp
[4534]	1 5 10
[4535]	<210> 463
[4536]	<211> 16
[4537]	<212> PRT
[4538]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4539]	<220>
[4540]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4541]	<400> 463
[4542]	Cys Asn Thr Tyr Pro Phe Pro Ile Tyr Lys Lys Gly Tyr Pro Phe Trp
[4543]	1 5 10 15
[4544]	<210> 464
[4545]	<211> 15
[4546]	<212> PRT
[4547]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4548]	<220>
[4549]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4550]	<400> 464
[4551]	Cys Asn Val Asp Arg Thr Leu Tyr Gly Lys Tyr Lys Glu Tyr Trp
[4552]	1 5 10 15
[4553]	<210> 465
[4554]	<211> 16
[4555]	<212> PRT
[4556]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4557]	<220>
[4558]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4559]	<400> 465
[4560]	Cys Ser Lys Gly Gly Val Tyr Gly Gly Thr Tyr Val Pro Asp Ser Trp
[4561]	1 5 10 15
[4562]	<210> 466

[4563]	<211>	7
[4564]	<212>	PRT
[4565]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4566]	<220>	
[4567]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4568]	<400>	466
[4569]	Cys Ser Ser Arg Gly Tyr Trp	
[4570]	1	5
[4571]	<210>	467
[4572]	<211>	21
[4573]	<212>	PRT
[4574]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4575]	<220>	
[4576]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4577]	<400>	467
[4578]	Cys Thr Ala Gly Arg Ser Arg Tyr Leu Tyr Gly Ser Ser Leu Asn Gly	
[4579]	1	5 10 15
[4580]	Pro Tyr Asp Tyr Trp	
[4581]		20
[4582]	<210>	468
[4583]	<211>	7
[4584]	<212>	PRT
[4585]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4586]	<220>	
[4587]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4588]	<400>	468
[4589]	Cys Thr Lys Gly Gly Ile Gln	
[4590]	1	5
[4591]	<210>	469
[4592]	<211>	11
[4593]	<212>	PRT
[4594]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4595]	<220>	
[4596]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[4597]	<400>	469
[4598]	Cys Thr Leu Val Asn Glu Ile Lys Thr Trp Trp	
[4599]	1	5 10
[4600]	<210>	470
[4601]	<211>	15

[4602] <212> PRT
[4603] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4604] <220>
[4605] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4606] <400> 470
[4607] Cys Thr Arg Glu His Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[4608] 1 5 10 15
[4609] <210> 471
[4610] <211> 11
[4611] <212> PRT
[4612] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4613] <220>
[4614] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4615] <400> 471
[4616] Cys Thr Arg Val Ala Trp Gly Leu Asp Tyr Trp
[4617] 1 5 10
[4618] <210> 472
[4619] <211> 23
[4620] <212> PRT
[4621] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4622] <220>
[4623] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4624] <400> 472
[4625] Cys Thr Thr Ala Gly Tyr Lys Ala Ala Arg Arg Ser Val Tyr Pro Arg
[4626] 1 5 10 15
[4627] Ile Phe Asn Phe Asp Tyr Trp
[4628] 20
[4629] <210> 473
[4630] <211> 15
[4631] <212> PRT
[4632] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4633] <220>
[4634] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4635] <400> 473
[4636] Cys Thr Thr Asp Asp Tyr Gly Asp Leu Thr His Leu Asp Tyr Trp
[4637] 1 5 10 15
[4638] <210> 474
[4639] <211> 15
[4640] <212> PRT

- [4641] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [4642] <220>
- [4643] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
- [4644] <400> 474
- [4645] Cys Thr Thr Asp Asp Tyr Gly Asp Gln Tyr Gly Met Asp Val Trp
- [4646] 1 5 10 15
- [4647] <210> 475
- [4648] <211> 9
- [4649] <212> PRT
- [4650] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [4651] <220>
- [4652] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
- [4653] <400> 475
- [4654] Cys Thr Thr Asp Leu Trp Asp Tyr Trp
- [4655] 1 5
- [4656] <210> 476
- [4657] <211> 17
- [4658] <212> PRT
- [4659] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [4660] <220>
- [4661] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
- [4662] <400> 476
- [4663] Cys Val Lys Asp Gly Gly Ser Phe Pro Leu Ala Tyr Ala Phe Asp Ile
- [4664] 1 5 10 15
- [4665] Trp
- [4666] <210> 477
- [4667] <211> 18
- [4668] <212> PRT
- [4669] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [4670] <220>
- [4671] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
- [4672] <400> 477
- [4673] Cys Val Arg Gly Asp Ser Gly Trp Gly Ile Leu Tyr Tyr Val Met Asp
- [4674] 1 5 10 15
- [4675] Val Trp
- [4676] <210> 478
- [4677] <211> 12
- [4678] <212> PRT
- [4679] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4680] <220>
 [4681] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
 [4682] <400> 478
 [4683] Cys Val Arg Tyr Ala Trp Pro Glu Phe Asp His Trp
 [4684] 1 5 10
 [4685] <210> 479
 [4686] <211> 10
 [4687] <212> PRT
 [4688] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [4689] <220>
 [4690] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
 [4691] <400> 479
 [4692] Cys Val Tyr Gly Arg Asp Phe Asp Tyr Trp
 [4693] 1 5 10
 [4694] <210> 480
 [4695] <211> 17
 [4696] <212> PRT
 [4697] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [4698] <220>
 [4699] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
 [4700] <400> 480
 [4701] Cys Tyr Ala Asp Ser Arg Ser Ser Trp Tyr Asp Glu Tyr Leu Glu His
 [4702] 1 5 10 15
 [4703] Trp
 [4704] <210> 481
 [4705] <211> 16
 [4706] <212> PRT
 [4707] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [4708] <220>
 [4709] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
 [4710] <400> 481
 [4711] Cys Tyr Ala Asn Ile Tyr Tyr Thr Arg Arg Ala Pro Glu Glu Tyr Trp
 [4712] 1 5 10 15
 [4713] <210> 482
 [4714] <211> 15
 [4715] <212> PRT
 [4716] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [4717] <220>
 [4718] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3

[4719]	<400> 482
[4720]	Cys Tyr Ala Arg Thr Gln Arg Met Gly Val Val Asn Ser Tyr Trp
[4721]	1 5 10 15
[4722]	<210> 483
[4723]	<211> 17
[4724]	<212> PRT
[4725]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4726]	<220>
[4727]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4728]	<400> 483
[4729]	Cys Tyr Ala Arg Thr Val Ile Gly Gly Phe Gly Ala Phe Arg Ala His
[4730]	1 5 10 15
[4731]	Trp
[4732]	<210> 484
[4733]	<211> 18
[4734]	<212> PRT
[4735]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4736]	<220>
[4737]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4738]	<400> 484
[4739]	Cys Tyr Arg Arg Gln Trp Ala Ser Ser Trp Gly Ala Arg Asn Tyr Glu
[4740]	1 5 10 15
[4741]	Tyr Trp
[4742]	<210> 485
[4743]	<211> 13
[4744]	<212> PRT
[4745]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4746]	<220>
[4747]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[4748]	<400> 485
[4749]	Cys Tyr Val Lys Leu Arg Asp Asp Asp Tyr Val Tyr Arg
[4750]	1 5 10
[4751]	<210> 486
[4752]	<211> 12
[4753]	<212> PRT
[4754]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4755]	<220>
[4756]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4757]	<400> 486

[4758]	Gly Ala Ser Gln Ser Val Pro Arg Asn Ser Leu Ala
[4759]	1 5 10
[4760]	<210> 487
[4761]	<211> 11
[4762]	<212> PRT
[4763]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4764]	<220>
[4765]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4766]	<400> 487
[4767]	His Gly Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[4768]	1 5 10
[4769]	<210> 488
[4770]	<211> 17
[4771]	<212> PRT
[4772]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4773]	<220>
[4774]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4775]	<400> 488
[4776]	Lys Ser Ser His Ser Leu Leu Ser Thr Ser Thr Asn Arg Asn His Leu
[4777]	1 5 10 15
[4778]	Ala
[4779]	<210> 489
[4780]	<211> 17
[4781]	<212> PRT
[4782]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4783]	<220>
[4784]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4785]	<400> 489
[4786]	Lys Ser Ser His Ser Leu Leu Ser Thr Ser Thr Asn Arg Asn Gln Leu
[4787]	1 5 10 15
[4788]	Ala
[4789]	<210> 490
[4790]	<211> 17
[4791]	<212> PRT
[4792]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4793]	<220>
[4794]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4795]	<400> 490
[4796]	Lys Ser Ser His Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asp Asn Lys Asn Tyr Leu

[4797]	1	5	10	15
[4798]	Ala			
[4799]	<210> 491			
[4800]	<211> 17			
[4801]	<212> PRT			
[4802]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4803]	<220>			
[4804]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1			
[4805]	<400> 491			
[4806]	Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Ser Ser Ser Ser Asn Arg Asp Ser Leu			
[4807]	1	5	10	15
[4808]	Ala			
[4809]	<210> 492			
[4810]	<211> 17			
[4811]	<212> PRT			
[4812]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4813]	<220>			
[4814]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1			
[4815]	<400> 492			
[4816]	Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Thr Thr Thr Asn Arg Asn His Ile			
[4817]	1	5	10	15
[4818]	Ala			
[4819]	<210> 493			
[4820]	<211> 11			
[4821]	<212> PRT			
[4822]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4823]	<220>			
[4824]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1			
[4825]	<400> 493			
[4826]	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Tyr Leu Asn			
[4827]	1	5	10	
[4828]	<210> 494			
[4829]	<211> 11			
[4830]	<212> PRT			
[4831]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4832]	<220>			
[4833]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1			
[4834]	<400> 494			
[4835]	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala			

[4836]	1	5	10
[4837]	<210> 495		
[4838]	<211> 11		
[4839]	<212> PRT		
[4840]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4841]	<220>		
[4842]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4843]	<400> 495		
[4844]	Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn		
[4845]	1	5	10
[4846]	<210> 496		
[4847]	<211> 11		
[4848]	<212> PRT		
[4849]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4850]	<220>		
[4851]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4852]	<400> 496		
[4853]	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Ala		
[4854]	1	5	10
[4855]	<210> 497		
[4856]	<211> 11		
[4857]	<212> PRT		
[4858]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4859]	<220>		
[4860]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4861]	<400> 497		
[4862]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Tyr Leu Ala		
[4863]	1	5	10
[4864]	<210> 498		
[4865]	<211> 11		
[4866]	<212> PRT		
[4867]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4868]	<220>		
[4869]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4870]	<400> 498		
[4871]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Asn Leu Asn		
[4872]	1	5	10
[4873]	<210> 499		
[4874]	<211> 11		

[4875] <212> PRT
[4876] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4877] <220>
[4878] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4879] <400> 499
[4880] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
[4881] 1 5 10
[4882] <210> 500
[4883] <211> 11
[4884] <212> PRT
[4885] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4886] <220>
[4887] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4888] <400> 500
[4889] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[4890] 1 5 10
[4891] <210> 501
[4892] <211> 11
[4893] <212> PRT
[4894] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4895] <220>
[4896] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4897] <400> 501
[4898] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Asp Leu Ala
[4899] 1 5 10
[4900] <210> 502
[4901] <211> 11
[4902] <212> PRT
[4903] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4904] <220>
[4905] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4906] <400> 502
[4907] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
[4908] 1 5 10
[4909] <210> 503
[4910] <211> 11
[4911] <212> PRT
[4912] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4913] <220>

[4914] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4915] <400> 503
[4916] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
[4917] 1 5 10
[4918] <210> 504
[4919] <211> 11
[4920] <212> PRT
[4921] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4922] <220>
[4923] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4924] <400> 504
[4925] Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Leu Tyr Leu Asn
[4926] 1 5 10
[4927] <210> 505
[4928] <211> 11
[4929] <212> PRT
[4930] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4931] <220>
[4932] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4933] <400> 505
[4934] Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Asn Tyr Leu Asn
[4935] 1 5 10
[4936] <210> 506
[4937] <211> 11
[4938] <212> PRT
[4939] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4940] <220>
[4941] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4942] <400> 506
[4943] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[4944] 1 5 10
[4945] <210> 507
[4946] <211> 11
[4947] <212> PRT
[4948] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4949] <220>
[4950] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR1
[4951] <400> 507
[4952] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp Leu Ala

[4953]	1	5	10
[4954]	<210> 508		
[4955]	<211> 11		
[4956]	<212> PRT		
[4957]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4958]	<220>		
[4959]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4960]	<400> 508		
[4961]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn		
[4962]	1	5	10
[4963]	<210> 509		
[4964]	<211> 11		
[4965]	<212> PRT		
[4966]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4967]	<220>		
[4968]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4969]	<400> 509		
[4970]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Ala		
[4971]	1	5	10
[4972]	<210> 510		
[4973]	<211> 11		
[4974]	<212> PRT		
[4975]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4976]	<220>		
[4977]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4978]	<400> 510		
[4979]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn		
[4980]	1	5	10
[4981]	<210> 511		
[4982]	<211> 11		
[4983]	<212> PRT		
[4984]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4985]	<220>		
[4986]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[4987]	<400> 511		
[4988]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Glx Asn Tyr Leu Asn		
[4989]	1	5	10
[4990]	<210> 512		
[4991]	<211> 12		

[4992]	<212>	PRT
[4993]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4994]	<220>	
[4995]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[4996]	<400>	512
[4997]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Ser Asp Leu Ala	
[4998]	1	5 10
[4999]	<210>	513
[5000]	<211>	11
[5001]	<212>	PRT
[5002]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5003]	<220>	
[5004]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5005]	<400>	513
[5006]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala	
[5007]	1	5 10
[5008]	<210>	514
[5009]	<211>	11
[5010]	<212>	PRT
[5011]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5012]	<220>	
[5013]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5014]	<400>	514
[5015]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn Leu Ala	
[5016]	1	5 10
[5017]	<210>	515
[5018]	<211>	11
[5019]	<212>	PRT
[5020]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5021]	<220>	
[5022]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5023]	<400>	515
[5024]	Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Asn Tyr Leu Asn	
[5025]	1	5 10
[5026]	<210>	516
[5027]	<211>	11
[5028]	<212>	PRT
[5029]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5030]	<220>	

[5031]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5032]	<400>	516
[5033]	Arg Ala Ser Arg Asn Ile Asn Arg Tyr Leu Asn	
[5034]	1	5 10
[5035]	<210>	517
[5036]	<211>	11
[5037]	<212>	PRT
[5038]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5039]	<220>	
[5040]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5041]	<400>	517
[5042]	Arg Pro Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp Leu Ala	
[5043]	1	5 10
[5044]	<210>	518
[5045]	<211>	16
[5046]	<212>	PRT
[5047]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5048]	<220>	
[5049]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5050]	<400>	518
[5051]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Thr Tyr Leu Tyr	
[5052]	1	5 10 15
[5053]	<210>	519
[5054]	<211>	16
[5055]	<212>	PRT
[5056]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5057]	<220>	
[5058]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5059]	<400>	519
[5060]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp	
[5061]	1	5 10 15
[5062]	<210>	520
[5063]	<211>	11
[5064]	<212>	PRT
[5065]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5066]	<220>	
[5067]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR1
[5068]	<400>	520
[5069]	Arg Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Asn	

[5070]	1	5	10
[5071]	<210> 521		
[5072]	<211> 11		
[5073]	<212> PRT		
[5074]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5075]	<220>		
[5076]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[5077]	<400> 521		
[5078]	Arg Val Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn		
[5079]	1	5	10
[5080]	<210> 522		
[5081]	<211> 11		
[5082]	<212> PRT		
[5083]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5084]	<220>		
[5085]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[5086]	<400> 522		
[5087]	Arg Glx Ser Gln Ser Glx Ser Glx Tyr Leu Asn		
[5088]	1	5	10
[5089]	<210> 523		
[5090]	<211> 13		
[5091]	<212> PRT		
[5092]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5093]	<220>		
[5094]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[5095]	<400> 523		
[5096]	Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Tyr Val Ser		
[5097]	1	5	10
[5098]	<210> 524		
[5099]	<211> 12		
[5100]	<212> PRT		
[5101]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5102]	<220>		
[5103]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR1		
[5104]	<400> 524		
[5105]	Trp Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Asn Tyr Val Ala		
[5106]	1	5	10
[5107]	<210> 525		
[5108]	<211> 7		

[5109] <212> PRT
[5110] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5111] <220>
[5112] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5113] <400> 525
[5114] Ala Ala Ser Ile Leu Gln Ser
[5115] 1 5
[5116] <210> 526
[5117] <211> 7
[5118] <212> PRT
[5119] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5120] <220>
[5121] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5122] <400> 526
[5123] Ala Ala Ser Ser Leu His Ser
[5124] 1 5
[5125] <210> 527
[5126] <211> 7
[5127] <212> PRT
[5128] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5129] <220>
[5130] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5131] <400> 527
[5132] Ala Ala Ser Ser Leu Leu Ser
[5133] 1 5
[5134] <210> 528
[5135] <211> 7
[5136] <212> PRT
[5137] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5138] <220>
[5139] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5140] <400> 528
[5141] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly
[5142] 1 5
[5143] <210> 529
[5144] <211> 7
[5145] <212> PRT
[5146] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5147] <220>

[5148] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5149] <400> 529
[5150] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[5151] 1 5
[5152] <210> 530
[5153] <211> 7
[5154] <212> PRT
[5155] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5156] <220>
[5157] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5158] <400> 530
[5159] Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
[5160] 1 5
[5161] <210> 531
[5162] <211> 7
[5163] <212> PRT
[5164] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5165] <220>
[5166] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5167] <400> 531
[5168] Ala Ala Ser Thr Leu Gln Arg
[5169] 1 5
[5170] <210> 532
[5171] <211> 7
[5172] <212> PRT
[5173] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5174] <220>
[5175] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5176] <400> 532
[5177] Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
[5178] 1 5
[5179] <210> 533
[5180] <211> 7
[5181] <212> PRT
[5182] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5183] <220>
[5184] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5185] <400> 533
[5186] Asp Ala Lys Gly Leu His Pro

[5187]	1	5
[5188]	<210>	534
[5189]	<211>	7
[5190]	<212>	PRT
[5191]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5192]	<220>	
[5193]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5194]	<400>	534
[5195]	Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr	
[5196]	1	5
[5197]	<210>	535
[5198]	<211>	7
[5199]	<212>	PRT
[5200]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5201]	<220>	
[5202]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5203]	<400>	535
[5204]	Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser	
[5205]	1	5
[5206]	<210>	536
[5207]	<211>	7
[5208]	<212>	PRT
[5209]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5210]	<220>	
[5211]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5212]	<400>	536
[5213]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ala	
[5214]	1	5
[5215]	<210>	537
[5216]	<211>	7
[5217]	<212>	PRT
[5218]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5219]	<220>	
[5220]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5221]	<400>	537
[5222]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Gly	
[5223]	1	5
[5224]	<210>	538
[5225]	<211>	7

[5226] <212> PRT
[5227] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5228] <220>
[5229] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5230] <400> 538
[5231] Asp Ala Ser Asn Arg Gln Ser
[5232] 1 5
[5233] <210> 539
[5234] <211> 7
[5235] <212> PRT
[5236] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5237] <220>
[5238] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5239] <400> 539
[5240] Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
[5241] 1 5
[5242] <210> 540
[5243] <211> 7
[5244] <212> PRT
[5245] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5246] <220>
[5247] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5248] <400> 540
[5249] Asp Ala Ser Ser Leu Gln Arg
[5250] 1 5
[5251] <210> 541
[5252] <211> 7
[5253] <212> PRT
[5254] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5255] <220>
[5256] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5257] <400> 541
[5258] Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser
[5259] 1 5
[5260] <210> 542
[5261] <211> 7
[5262] <212> PRT
[5263] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5264] <220>

[5265] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5266] <400> 542
[5267] Asp Thr Ser Asn Arg Ala Thr
[5268] 1 5
[5269] <210> 543
[5270] <211> 7
[5271] <212> PRT
[5272] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5273] <220>
[5274] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5275] <400> 543
[5276] Gly Ala Ser Gln Arg Ala Thr
[5277] 1 5
[5278] <210> 544
[5279] <211> 7
[5280] <212> PRT
[5281] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5282] <220>
[5283] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5284] <400> 544
[5285] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[5286] 1 5
[5287] <210> 545
[5288] <211> 7
[5289] <212> PRT
[5290] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5291] <220>
[5292] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5293] <400> 545
[5294] Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
[5295] 1 5
[5296] <210> 546
[5297] <211> 7
[5298] <212> PRT
[5299] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5300] <220>
[5301] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5302] <400> 546
[5303] Gly Ser Ser Thr Leu Gln Ser

[5304]	1	5
[5305]	<210>	547
[5306]	<211>	7
[5307]	<212>	PRT
[5308]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5309]	<220>	
[5310]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5311]	<400>	547
[5312]	Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser	
[5313]	1	5
[5314]	<210>	548
[5315]	<211>	7
[5316]	<212>	PRT
[5317]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5318]	<220>	
[5319]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5320]	<400>	548
[5321]	Gly Thr Ser Ser Leu His Thr	
[5322]	1	5
[5323]	<210>	549
[5324]	<211>	7
[5325]	<212>	PRT
[5326]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5327]	<220>	
[5328]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5329]	<400>	549
[5330]	Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser	
[5331]	1	5
[5332]	<210>	550
[5333]	<211>	7
[5334]	<212>	PRT
[5335]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5336]	<220>	
[5337]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR2
[5338]	<400>	550
[5339]	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser	
[5340]	1	5
[5341]	<210>	551
[5342]	<211>	7

[5343] <212> PRT
[5344] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5345] <220>
[5346] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5347] <400> 551
[5348] Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[5349] 1 5
[5350] <210> 552
[5351] <211> 7
[5352] <212> PRT
[5353] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5354] <220>
[5355] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5356] <400> 552
[5357] Ser Ala Ser Thr Leu Gln Ser
[5358] 1 5
[5359] <210> 553
[5360] <211> 7
[5361] <212> PRT
[5362] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5363] <220>
[5364] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5365] <400> 553
[5366] Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
[5367] 1 5
[5368] <210> 554
[5369] <211> 7
[5370] <212> PRT
[5371] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5372] <220>
[5373] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5374] <400> 554
[5375] Trp Ala Ser Ser Arg Lys Ser
[5376] 1 5
[5377] <210> 555
[5378] <211> 7
[5379] <212> PRT
[5380] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5381] <220>

[5382] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5383] <400> 555
[5384] Glx Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[5385] 1 5
[5386] <210> 556
[5387] <211> 7
[5388] <212> PRT
[5389] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5390] <220>
[5391] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR2
[5392] <400> 556
[5393] Glx Ala Ser Thr Leu Glu Ser
[5394] 1 5
[5395] <210> 557
[5396] <211> 13
[5397] <212> PRT
[5398] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5399] <220>
[5400] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5401] <400> 557
[5402] Cys Glu Ser Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ser Glu Val Phe
[5403] 1 5 10
[5404] <210> 558
[5405] <211> 11
[5406] <212> PRT
[5407] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5408] <220>
[5409] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5410] <400> 558
[5411] Cys Leu Gln Asp Phe Ser Phe Pro Trp Thr Phe
[5412] 1 5 10
[5413] <210> 559
[5414] <211> 11
[5415] <212> PRT
[5416] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5417] <220>
[5418] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5419] <400> 559
[5420] Cys Leu Gln Asp Tyr Ser Tyr Pro Arg Thr Phe

[5421]	1	5	10
[5422]	<210> 560		
[5423]	<211> 11		
[5424]	<212> PRT		
[5425]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5426]	<220>		
[5427]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5428]	<400> 560		
[5429]	Cys Leu Gln Asp Tyr Thr Asp Pro Phe Thr Phe		
[5430]	1	5	10
[5431]	<210> 561		
[5432]	<211> 11		
[5433]	<212> PRT		
[5434]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5435]	<220>		
[5436]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5437]	<400> 561		
[5438]	Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe Thr Phe		
[5439]	1	5	10
[5440]	<210> 562		
[5441]	<211> 11		
[5442]	<212> PRT		
[5443]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5444]	<220>		
[5445]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5446]	<400> 562		
[5447]	Cys Met Gln Ala Leu Glu Ala Leu Phe Thr Phe		
[5448]	1	5	10
[5449]	<210> 563		
[5450]	<211> 11		
[5451]	<212> PRT		
[5452]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5453]	<220>		
[5454]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5455]	<400> 563		
[5456]	Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe		
[5457]	1	5	10
[5458]	<210> 564		
[5459]	<211> 11		

[5460]	<212>	PRT
[5461]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5462]	<220>	
[5463]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5464]	<400>	564
[5465]	Cys Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr Phe	
[5466]	1	5 10
[5467]	<210>	565
[5468]	<211>	11
[5469]	<212>	PRT
[5470]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5471]	<220>	
[5472]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5473]	<400>	565
[5474]	Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr Phe	
[5475]	1	5 10
[5476]	<210>	566
[5477]	<211>	11
[5478]	<212>	PRT
[5479]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5480]	<220>	
[5481]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5482]	<400>	566
[5483]	Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe	
[5484]	1	5 10
[5485]	<210>	567
[5486]	<211>	10
[5487]	<212>	PRT
[5488]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5489]	<220>	
[5490]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5491]	<400>	567
[5492]	Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Phe Thr Phe	
[5493]	1	5 10
[5494]	<210>	568
[5495]	<211>	11
[5496]	<212>	PRT
[5497]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5498]	<220>	

[5499]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5500]	<400>	568
[5501]	Cys Gln Gln Ala Tyr Ser Phe Pro Trp Thr Phe	
[5502]	1	5 10
[5503]	<210>	569
[5504]	<211>	11
[5505]	<212>	PRT
[5506]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5507]	<220>	
[5508]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5509]	<400>	569
[5510]	Cys Gln Gln Phe Asp Arg Ser Pro Leu Thr Phe	
[5511]	1	5 10
[5512]	<210>	570
[5513]	<211>	11
[5514]	<212>	PRT
[5515]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5516]	<220>	
[5517]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5518]	<400>	570
[5519]	Cys Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Tyr Thr Phe	
[5520]	1	5 10
[5521]	<210>	571
[5522]	<211>	11
[5523]	<212>	PRT
[5524]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5525]	<220>	
[5526]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5527]	<400>	571
[5528]	Cys Gln Gln Gly Tyr Gly Thr Pro Pro Met Phe	
[5529]	1	5 10
[5530]	<210>	572
[5531]	<211>	11
[5532]	<212>	PRT
[5533]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5534]	<220>	
[5535]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5536]	<400>	572
[5537]	Cys Gln Gln Gly Tyr Asn Thr Pro Arg Thr Phe	

[5538]	1	5	10
[5539]	<210> 573		
[5540]	<211> 11		
[5541]	<212> PRT		
[5542]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5543]	<220>		
[5544]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5545]	<400> 573		
[5546]	Cys Gln Gln Ile His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe		
[5547]	1	5	10
[5548]	<210> 574		
[5549]	<211> 11		
[5550]	<212> PRT		
[5551]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5552]	<220>		
[5553]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5554]	<400> 574		
[5555]	Cys Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Arg Thr Phe		
[5556]	1	5	10
[5557]	<210> 575		
[5558]	<211> 11		
[5559]	<212> PRT		
[5560]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5561]	<220>		
[5562]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5563]	<400> 575		
[5564]	Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Tyr Thr Phe		
[5565]	1	5	10
[5566]	<210> 576		
[5567]	<211> 11		
[5568]	<212> PRT		
[5569]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5570]	<220>		
[5571]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5572]	<400> 576		
[5573]	Cys Gln Gln Ser Ser Ser Thr Pro Tyr Thr Phe		
[5574]	1	5	10
[5575]	<210> 577		
[5576]	<211> 11		

[5577] <212> PRT
[5578] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5579] <220>
[5580] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5581] <400> 577
[5582] Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Trp Thr Phe
[5583] 1 5 10
[5584] <210> 578
[5585] <211> 11
[5586] <212> PRT
[5587] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5588] <220>
[5589] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5590] <400> 578
[5591] Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Thr Pro Leu Thr Phe
[5592] 1 5 10
[5593] <210> 579
[5594] <211> 11
[5595] <212> PRT
[5596] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5597] <220>
[5598] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5599] <400> 579
[5600] Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Thr Pro Arg Thr Phe
[5601] 1 5 10
[5602] <210> 580
[5603] <211> 11
[5604] <212> PRT
[5605] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5606] <220>
[5607] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5608] <400> 580
[5609] Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Val Pro Phe Thr Phe
[5610] 1 5 10
[5611] <210> 581
[5612] <211> 11
[5613] <212> PRT
[5614] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5615] <220>

[5616]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5617]	<400>	581
[5618]	Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Ile His Trp Thr Phe	
[5619]	1	5 10
[5620]	<210>	582
[5621]	<211>	11
[5622]	<212>	PRT
[5623]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5624]	<220>	
[5625]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5626]	<400>	582
[5627]	Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Thr Pro Leu Thr Phe	
[5628]	1	5 10
[5629]	<210>	583
[5630]	<211>	10
[5631]	<212>	PRT
[5632]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5633]	<220>	
[5634]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5635]	<400>	583
[5636]	Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Tyr Pro Thr Phe	
[5637]	1	5 10
[5638]	<210>	584
[5639]	<211>	11
[5640]	<212>	PRT
[5641]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5642]	<220>	
[5643]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5644]	<400>	584
[5645]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Ser Phe	
[5646]	1	5 10
[5647]	<210>	585
[5648]	<211>	11
[5649]	<212>	PRT
[5650]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5651]	<220>	
[5652]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5653]	<400>	585
[5654]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Thr Phe	

[5655]	1	5	10
[5656]	<210> 586		
[5657]	<211> 12		
[5658]	<212> PRT		
[5659]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5660]	<220>		
[5661]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5662]	<400> 586		
[5663]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Pro Phe Thr Phe		
[5664]	1	5	10
[5665]	<210> 587		
[5666]	<211> 11		
[5667]	<212> PRT		
[5668]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5669]	<220>		
[5670]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5671]	<400> 587		
[5672]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ile Pro Phe Thr Phe		
[5673]	1	5	10
[5674]	<210> 588		
[5675]	<211> 11		
[5676]	<212> PRT		
[5677]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5678]	<220>		
[5679]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5680]	<400> 588		
[5681]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Leu Pro Leu Thr Phe		
[5682]	1	5	10
[5683]	<210> 589		
[5684]	<211> 11		
[5685]	<212> PRT		
[5686]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5687]	<220>		
[5688]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5689]	<400> 589		
[5690]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Pro Leu Thr Phe		
[5691]	1	5	10
[5692]	<210> 590		
[5693]	<211> 11		

[5694]	<212>	PRT
[5695]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5696]	<220>	
[5697]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5698]	<400>	590
[5699]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Phe Thr Phe	
[5700]	1	5 10
[5701]	<210>	591
[5702]	<211>	11
[5703]	<212>	PRT
[5704]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5705]	<220>	
[5706]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5707]	<400>	591
[5708]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe	
[5709]	1	5 10
[5710]	<210>	592
[5711]	<211>	11
[5712]	<212>	PRT
[5713]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5714]	<220>	
[5715]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5716]	<400>	592
[5717]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe	
[5718]	1	5 10
[5719]	<210>	593
[5720]	<211>	11
[5721]	<212>	PRT
[5722]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5723]	<220>	
[5724]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5725]	<400>	593
[5726]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe	
[5727]	1	5 10
[5728]	<210>	594
[5729]	<211>	11
[5730]	<212>	PRT
[5731]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5732]	<220>	

[5733]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5734]	<400>	594
[5735]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe	
[5736]	1	5 10
[5737]	<210>	595
[5738]	<211>	11
[5739]	<212>	PRT
[5740]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5741]	<220>	
[5742]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5743]	<400>	595
[5744]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Ser Ile Thr Phe	
[5745]	1	5 10
[5746]	<210>	596
[5747]	<211>	11
[5748]	<212>	PRT
[5749]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5750]	<220>	
[5751]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5752]	<400>	596
[5753]	Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr Thr Phe	
[5754]	1	5 10
[5755]	<210>	597
[5756]	<211>	11
[5757]	<212>	PRT
[5758]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5759]	<220>	
[5760]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5761]	<400>	597
[5762]	Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Ser Arg Leu Thr Phe	
[5763]	1	5 10
[5764]	<210>	598
[5765]	<211>	11
[5766]	<212>	PRT
[5767]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5768]	<220>	
[5769]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5770]	<400>	598
[5771]	Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Phe Thr Phe	

[5772]	1	5	10
[5773]	<210> 599		
[5774]	<211> 11		
[5775]	<212> PRT		
[5776]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5777]	<220>		
[5778]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5779]	<400> 599		
[5780]	Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Ile Pro Pro Thr Phe		
[5781]	1	5	10
[5782]	<210> 600		
[5783]	<211> 11		
[5784]	<212> PRT		
[5785]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5786]	<220>		
[5787]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5788]	<400> 600		
[5789]	Cys Gln Gln Thr Tyr Thr Ile Pro Phe Thr Phe		
[5790]	1	5	10
[5791]	<210> 601		
[5792]	<211> 12		
[5793]	<212> PRT		
[5794]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5795]	<220>		
[5796]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5797]	<400> 601		
[5798]	Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Arg Tyr Ser Phe		
[5799]	1	5	10
[5800]	<210> 602		
[5801]	<211> 13		
[5802]	<212> PRT		
[5803]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5804]	<220>		
[5805]	<223> 合成的分子识别单元-轻CDR3		
[5806]	<400> 602		
[5807]	Cys Gln Gln Tyr His Asn Trp Pro Pro Glu Tyr Thr Phe		
[5808]	1	5	10
[5809]	<210> 603		
[5810]	<211> 12		

[5811]	<212>	PRT
[5812]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5813]	<220>	
[5814]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5815]	<400>	603
[5816]	Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Ile Thr Phe	
[5817]	1	5 10
[5818]	<210>	604
[5819]	<211>	11
[5820]	<212>	PRT
[5821]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5822]	<220>	
[5823]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5824]	<400>	604
[5825]	Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Tyr Thr Phe	
[5826]	1	5 10
[5827]	<210>	605
[5828]	<211>	11
[5829]	<212>	PRT
[5830]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5831]	<220>	
[5832]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5833]	<400>	605
[5834]	Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Ile Pro Tyr Ser Phe	
[5835]	1	5 10
[5836]	<210>	606
[5837]	<211>	11
[5838]	<212>	PRT
[5839]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5840]	<220>	
[5841]	<223>	合成的分子识别单元-轻CDR3
[5842]	<400>	606
[5843]	Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Gln Thr Phe	
[5844]	1	5 10
[5845]	<210>	607
[5846]	<211>	11
[5847]	<212>	PRT
[5848]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5849]	<220>	

[5850] <223> 合成的分子识别单元-轻CDR3
[5851] <400> 607
[5852] Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr Phe
[5853] 1 5 10
[5854] <210> 608
[5855] <211> 14
[5856] <212> PRT
[5857] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5858] <220>
[5859] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[5860] <400> 608
[5861] Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ser Arg Asp Glu Tyr Trp
[5862] 1 5 10
[5863] <210> 609
[5864] <211> 14
[5865] <212> PRT
[5866] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5867] <220>
[5868] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[5869] <400> 609
[5870] Cys Asn Ala Ala Arg Pro Trp Gly Ser Arg Asp Glu Tyr Trp
[5871] 1 5 10
[5872] <210> 610
[5873] <211> 14
[5874] <212> PRT
[5875] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5876] <220>
[5877] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[5878] <400> 610
[5879] Cys Asn Ala Lys Ala Pro Trp Gly Ser Arg Asp Glu Tyr Trp
[5880] 1 5 10
[5881] <210> 611
[5882] <211> 14
[5883] <212> PRT
[5884] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5885] <220>
[5886] <223> 合成的分子识别单元-重CDR3
[5887] <400> 611
[5888] Cys Asn Ala Lys Arg Ala Trp Gly Ser Arg Asp Glu Tyr Trp

[5889]	1	5	10
[5890]	<210> 612		
[5891]	<211> 14		
[5892]	<212> PRT		
[5893]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5894]	<220>		
[5895]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[5896]	<400> 612		
[5897]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Ala Gly Ser Arg Asp Glu Tyr Trp		
[5898]	1	5	10
[5899]	<210> 613		
[5900]	<211> 14		
[5901]	<212> PRT		
[5902]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5903]	<220>		
[5904]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[5905]	<400> 613		
[5906]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Ala Ser Arg Asp Glu Tyr Trp		
[5907]	1	5	10
[5908]	<210> 614		
[5909]	<211> 14		
[5910]	<212> PRT		
[5911]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5912]	<220>		
[5913]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[5914]	<400> 614		
[5915]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ala Arg Asp Glu Tyr Trp		
[5916]	1	5	10
[5917]	<210> 615		
[5918]	<211> 14		
[5919]	<212> PRT		
[5920]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5921]	<220>		
[5922]	<223> 合成的分子识别单元-重CDR3		
[5923]	<400> 615		
[5924]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ser Ala Asp Glu Tyr Trp		
[5925]	1	5	10
[5926]	<210> 616		
[5927]	<211> 14		

[5928]	<212>	PRT
[5929]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5930]	<220>	
[5931]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[5932]	<400>	616
[5933]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ser Arg Ala Glu Tyr Trp	
[5934]	1	5 10
[5935]	<210>	617
[5936]	<211>	14
[5937]	<212>	PRT
[5938]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5939]	<220>	
[5940]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[5941]	<400>	617
[5942]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ser Arg Asp Ala Tyr Trp	
[5943]	1	5 10
[5944]	<210>	618
[5945]	<211>	14
[5946]	<212>	PRT
[5947]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5948]	<220>	
[5949]	<223>	合成的分子识别单元-重CDR3
[5950]	<400>	618
[5951]	Cys Asn Ala Lys Arg Pro Trp Gly Ser Arg Asp Glu Ala Trp	
[5952]	1	5 10
[5953]	<210>	619
[5954]	<211>	648
[5955]	<212>	PRT
[5956]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5957]	<220>	
[5958]	<223>	实验室中制备- LRP6E3E4_075581构建体
[5959]	<400>	619
[5960]	Glu Ala Phe Leu Leu Phe Ser Arg Arg Ala Asp Ile Arg Arg Ile Ser	
[5961]	1	5 10 15
[5962]	Leu Glu Thr Asn Asn Asn Asn Val Ala Ile Pro Leu Thr Gly Val Lys	
[5963]	20	25 30
[5964]	Glu Ala Ser Ala Leu Asp Phe Asp Val Thr Asp Asn Arg Ile Tyr Trp	
[5965]	35	40 45
[5966]	Thr Asp Ile Ser Leu Lys Thr Ile Ser Arg Ala Phe Met Asn Gly Ser	

[5967]	50	55	60
[5968]	Ala Leu Glu His Val Val Glu Phe Gly Leu Asp Tyr Pro Glu Gly Met		
[5969]	65	70	75
[5970]	Ala Val Asp Trp Leu Gly Lys Asn Leu Tyr Trp Ala Asp Thr Gly Thr		
[5971]	85	90	95
[5972]	Asn Arg Ile Glu Val Ser Lys Leu Asp Gly Gln His Arg Gln Val Leu		
[5973]	100	105	110
[5974]	Val Trp Lys Asp Leu Asp Ser Pro Arg Ala Leu Ala Leu Asp Pro Ala		
[5975]	115	120	125
[5976]	Glu Gly Phe Met Tyr Trp Thr Glu Trp Gly Gly Lys Pro Lys Ile Asp		
[5977]	130	135	140
[5978]	Arg Ala Ala Met Asp Gly Ser Glu Arg Thr Thr Leu Val Pro Asn Val		
[5979]	145	150	155
[5980]	Gly Arg Ala Asn Gly Leu Thr Ile Asp Tyr Ala Lys Arg Arg Leu Tyr		
[5981]	165	170	175
[5982]	Trp Thr Asp Leu Asp Thr Asn Leu Ile Glu Ser Ser Asn Met Leu Gly		
[5983]	180	185	190
[5984]	Leu Asn Arg Glu Val Ile Ala Asp Asp Leu Pro His Pro Phe Gly Leu		
[5985]	195	200	205
[5986]	Thr Gln Tyr Gln Asp Tyr Ile Tyr Trp Thr Asp Trp Ser Arg Arg Ser		
[5987]	210	215	220
[5988]	Ile Glu Arg Ala Asn Lys Thr Ser Gly Gln Asn Arg Thr Ile Ile Gln		
[5989]	225	230	235
[5990]	Gly His Leu Asp Tyr Val Met Asp Ile Leu Val Phe His Ser Ser Arg		
[5991]	245	250	255
[5992]	Gln Ser Gly Trp Asn Glu Cys Ala Ser Ser Asn Gly His Cys Ser His		
[5993]	260	265	270
[5994]	Leu Cys Leu Ala Val Pro Val Gly Gly Phe Val Cys Gly Cys Pro Ala		
[5995]	275	280	285
[5996]	His Tyr Ser Leu Asn Ala Asp Asn Arg Thr Cys Ser Ala Pro Thr Thr		
[5997]	290	295	300
[5998]	Phe Leu Leu Phe Ser Gln Lys Ser Ala Ile Asn Arg Met Val Ile Asp		
[5999]	305	310	315
[6000]	Glu Gln Gln Ser Pro Asp Ile Ile Leu Pro Ile His Ser Leu Arg Asn		
[6001]	325	330	335
[6002]	Val Arg Ala Ile Asp Tyr Asp Pro Leu Asp Lys Gln Leu Tyr Trp Ile		
[6003]	340	345	350
[6004]	Asp Ser Arg Gln Asn Met Ile Arg Lys Ala Gln Glu Asp Gly Ser Gln		
[6005]	355	360	365

[6006]	Gly Phe Thr Val Val Val Ser Ser Val Pro Ser Gln Asn Leu Glu Ile
[6007]	370 375 380
[6008]	Gln Pro Tyr Asp Leu Ser Ile Asp Ile Tyr Ser Arg Tyr Ile Tyr Trp
[6009]	385 390 395 400
[6010]	Thr Cys Glu Ala Thr Asn Val Ile Asn Val Thr Arg Leu Asp Gly Arg
[6011]	405 410 415
[6012]	Ser Val Gly Val Val Leu Lys Gly Glu Gln Asp Arg Pro Arg Ala Val
[6013]	420 425 430
[6014]	Val Val Asn Pro Glu Lys Gly Tyr Met Tyr Phe Thr Asn Leu Gln Glu
[6015]	435 440 445
[6016]	Arg Ser Pro Lys Ile Glu Arg Ala Ala Leu Asp Gly Thr Glu Arg Glu
[6017]	450 455 460
[6018]	Val Leu Phe Phe Ser Gly Leu Ser Lys Pro Ile Ala Leu Ala Leu Asp
[6019]	465 470 475 480
[6020]	Ser Arg Leu Gly Lys Leu Phe Trp Ala Asp Ser Asp Leu Arg Arg Ile
[6021]	485 490 495
[6022]	Glu Ser Ser Asp Leu Ser Gly Ala Asn Arg Ile Val Leu Glu Asp Ser
[6023]	500 505 510
[6024]	Asn Ile Leu Gln Pro Val Gly Leu Thr Val Phe Glu Asn Trp Leu Tyr
[6025]	515 520 525
[6026]	Trp Ile Asp Lys Gln Gln Gln Met Ile Glu Lys Ile Asp Met Thr Gly
[6027]	530 535 540
[6028]	Arg Glu Gly Arg Thr Lys Val Gln Ala Arg Ile Ala Gln Leu Ser Asp
[6029]	545 550 555 560
[6030]	Ile His Ala Val Lys Glu Leu Asn Leu Gln Glu Tyr Arg Gln His Pro
[6031]	565 570 575
[6032]	Cys Ala Gln Asp Asn Gly Gly Cys Ser His Ile Cys Leu Val Lys Gly
[6033]	580 585 590
[6034]	Asp Gly Thr Thr Arg Cys Ser Cys Pro Met His Leu Val Leu Leu Gln
[6035]	595 600 605
[6036]	Asp Glu Leu Ser Cys Gly Glu Pro Pro Ser Gly Ser Gly Gly Leu Asn
[6037]	610 615 620
[6038]	Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Gly Ser
[6039]	625 630 635 640
[6040]	His His His His His His His His
[6041]	645
[6042]	<210> 620
[6043]	<211> 130
[6044]	<212> PRT

[6045]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
[6046]	<220>																
[6047]	<223> 实验室中制备- Lrp6E3E4:VHH26复合物																
[6048]	<400> 620																
[6049]	Asp	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly	
[6050]	1				5					10					15		
[6051]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ala	Cys	Ala	Gly	Ser	Gly	Arg	Ile	Phe	Ala	Ile	Tyr	
[6052]				20					25					30			
[6053]	Asp	Ile	Ala	Trp	Tyr	Arg	His	Pro	Pro	Gly	Asn	Gln	Arg	Glu	Leu	Val	
[6054]			35					40					45				
[6055]	Ala	Met	Ile	Arg	Pro	Val	Val	Thr	Glu	Ile	Asp	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
[6056]		50					55				60						
[6057]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asn	Asn	Ala	Met	Lys	Thr	Val	Tyr	
[6058]	65					70				75					80		
[6059]	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[6060]				85					90					95			
[6061]	Asn	Ala	Lys	Arg	Pro	Trp	Gly	Ser	Arg	Asp	Glu	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
[6062]			100					105					110				
[6063]	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	His	His	His	His	
[6064]			115					120					125				
[6065]	His	His															
[6066]		130															
[6067]	<210> 621																
[6068]	<211> 122																
[6069]	<212> PRT																
[6070]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
[6071]	<220>																
[6072]	<223> 实验室中制备- Lrp6E3E4:VHH36复合物																
[6073]	<400> 621																
[6074]	Gln	Val	Lys	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Ala	Gly	Gly	
[6075]	1				5					10					15		
[6076]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Arg	Ile	Phe	Ser	Ile	Tyr	
[6077]				20					25					30			
[6078]	Asp	Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	
[6079]			35					40					45				
[6080]	Ser	Gly	Ile	Arg	Trp	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	
[6081]		50					55					60					
[6082]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Ile	Tyr	Leu	
[6083]	65					70				75						80	

[6084]	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Lys	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gly
[6085]					85					90					95	
[6086]	Ser	Arg	Gly	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly
[6087]					100					105					110	
[6088]	Ser	Gly	Ser	Gly	His	His	His	His	His	His						
[6089]					115					120						

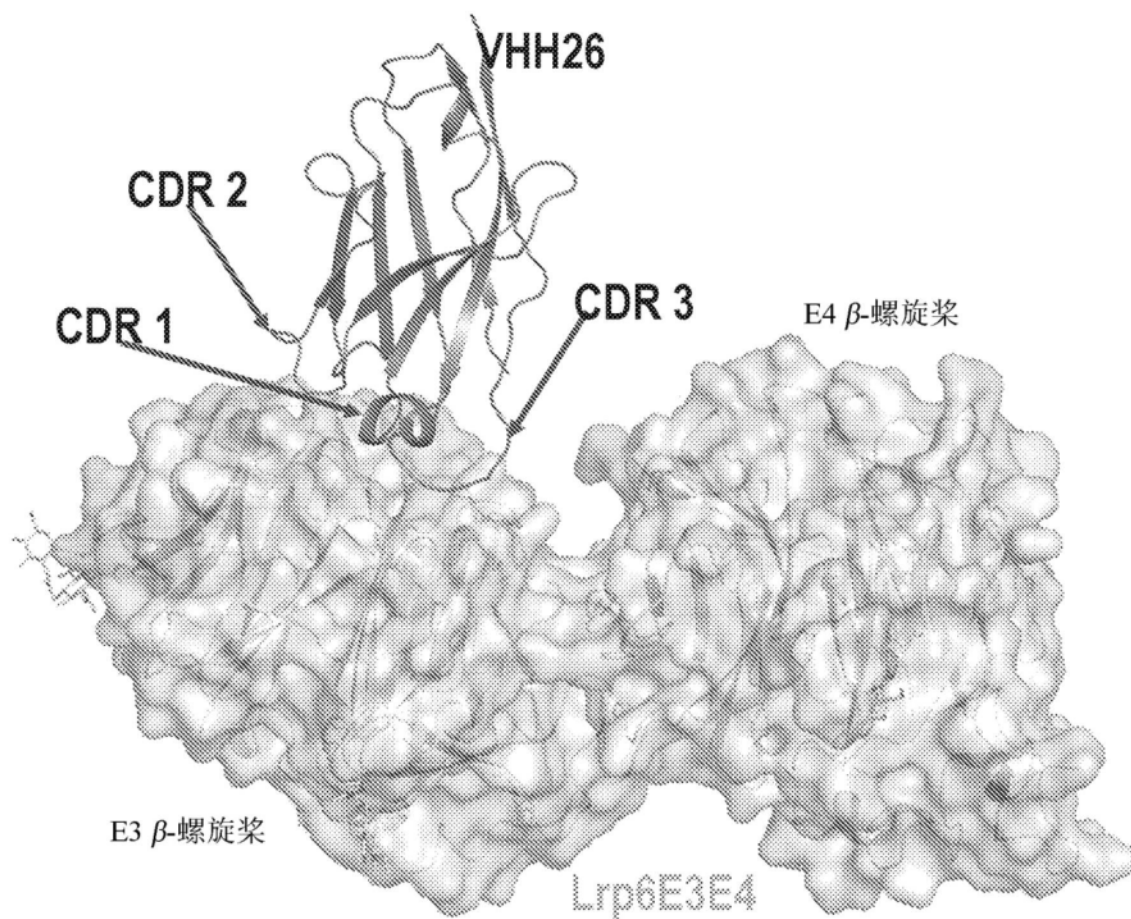


图1

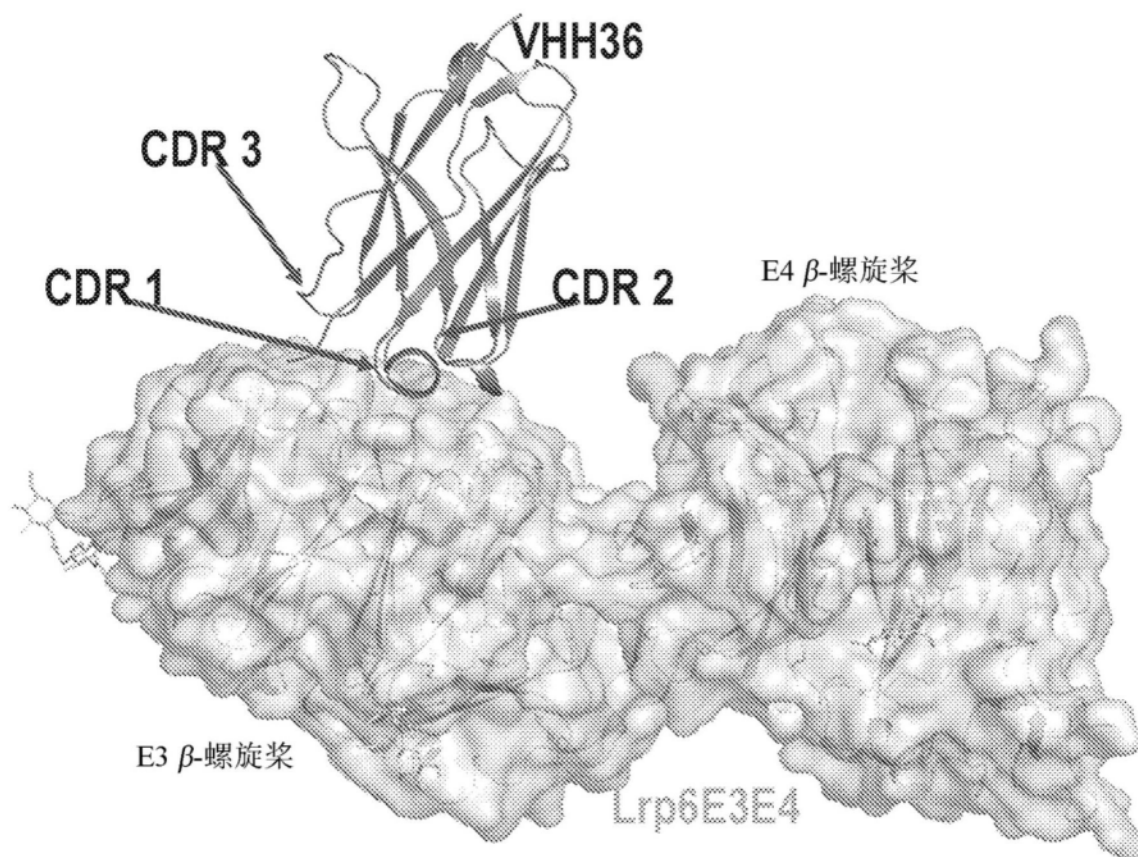


图2

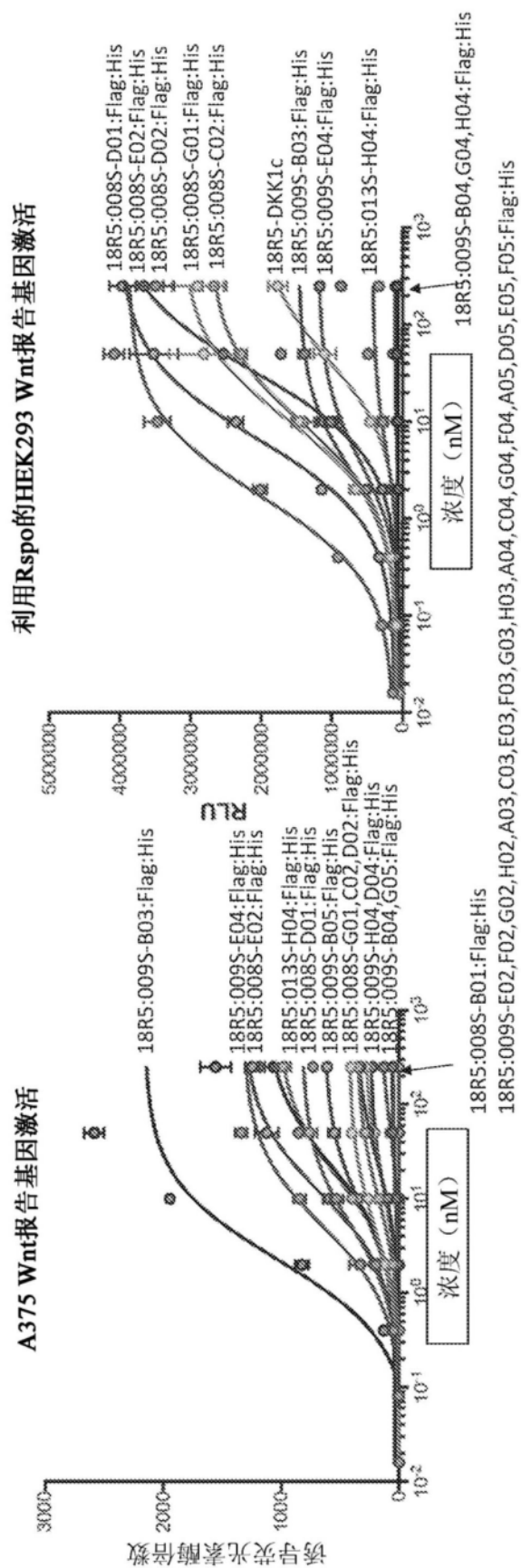


图 3B

图 3A