(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120076831 A
(43)申请公布日 2025.05.30

(21)申请号 202380062644.0

(22)申请日 2023.06.30

(30)优先权数据
63/357,442 2022.06.30 US
63/389,741 2022.07.15 US
63/382,262 2022.11.03 US
63/487,706 2023.03.01 US
63/489,926 2023.03.13 US
63/495,635 2023.04.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.02.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/026769 2023.06.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/006542 EN 2024.01.04

(71)申请人 苏特罗生物制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 阿曼迪普·加卡尔 阿比盖尔·余 瑞恩·斯塔福德 杰弗里·汉森 爱丽丝·任 克里希纳·巴朱里 安德烈亚斯·马德纳 克里斯蒂娜·亚伯拉罕斯 李晓凡 殷钢 温淼 克里斯汀·贝达德 丹尼尔·卡拉雷斯 海伦娜·基费尔

(74)专利代理机构 深圳鹰翅知识产权代理有限公司 44658
专利代理师 黄幸兒 王怡瑾

(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

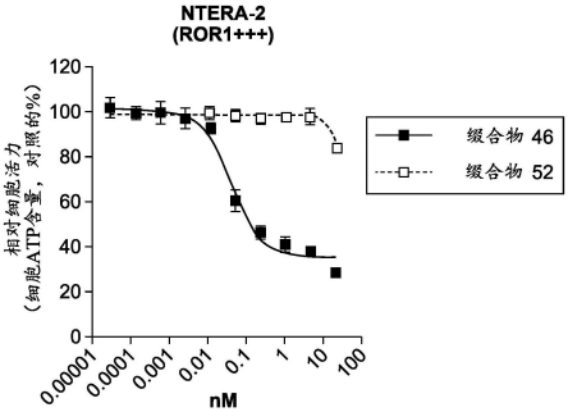
权利要求书68页 说明书383页 附图64页

(54)发明名称

抗ROR1抗体和抗体缀合物、包含抗ROR1抗体或抗体缀合物的组合物、以及制备和使用抗ROR1抗体和抗体缀合物的方法

(57)摘要

本披露涉及对受体酪氨酸激酶孤儿受体1(ROR1)及其同种型和同系物具有结合特异性的抗体和抗体缀合物,例如抗体药物缀合物,并且涉及包含所述抗体或抗体缀合物的组合物,包括药物组合物。还提供了产生所述抗体和抗体缀合物及其组合物的方法以及使用所述抗体和抗体缀合物及其组合物的方法,例如在治疗方法和诊断方法中。



CN 120076831 A

1.一种抗体缀合物,其包含特异性结合受体酪氨酸激酶孤儿受体1(ROR1)的抗体,所述抗体与至少一个有效载荷部分位点特异性连接,其中所述抗体包含一个或多个非天然氨基酸。

2.如权利要求1所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸位于所述抗体的除氨基末端外的抗体氨基酸位点处。

3.如权利要求1所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸位于所述抗体的除羧基末端外的抗体氨基酸位点处。

4.如权利要求1-3中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含一个或多个选自由以下组成的组的非天然氨基酸:HC-F404、HC-K121、HC-Y180、HC-F241、HC-221、LC-T22、LC-S7、LC-N152、LC-K42、LC-E161、LC-D170、HC-S136、HC-S25、HC-A40、HC-S119、HC-S190、HC-K222、HC-R19、HC-Y52和HC-S70,根据Kabat、Chothia或EU编号方案。

5.如权利要求4所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含一个或多个选自由以下组成的组的非天然氨基酸:HC-F404、HC-Y180、HC-F241、LC-K42和LC-E161,根据Kabat、Chothia或EU编号方案。

6.如权利要求4所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含一个或多个在选自由以下组成的组的位点处的非天然氨基酸:HC-F404、HC-Y180、LC-K42和LC-E161,根据Kabat或Kabat的EU编号方案。

7.如权利要求4所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含一个或多个在选自由以下组成的组的位点处的非天然氨基酸:HC-F404、HC-Y180、HC-F241和LC-K42,根据Kabat或Kabat的EU编号方案。

8.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸的残基通过水解稳定的接头连接至所述有效载荷部分。

9.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸的残基通过可切割的接头连接至所述有效载荷部分。

10.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸选自由以下组成的组:对乙酰基-L-苯丙氨酸、O-甲基-L-酪氨酸、-3-(2-萘基)丙氨酸、3-甲基-苯丙氨酸、O-4-烯丙基-L-酪氨酸、4-丙基-L-酪氨酸、三-O-乙酰基-GlcNAcβ-丝氨酸、L-多巴、氟化的苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸、化合物56、对酰基-L-苯丙氨酸、对苯甲酰基-L-苯丙氨酸、L-磷酸丝氨酸、膦酰基丝氨酸、膦酰基酪氨酸、对碘苯丙氨酸、对溴苯丙氨酸、对氨基-L-苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸和对炔丙基氧基-苯丙氨酸。

11.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸的残基是化合物(30)或化合物(56)的残基。

12.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸是对叠氮基甲基苯丙氨酸。

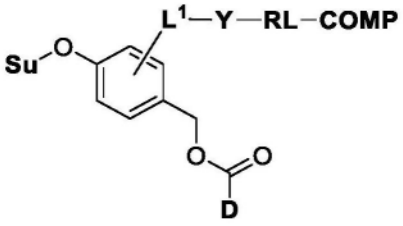
13.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述一个或多个非天然氨基酸是对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸。

14.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述有效载荷部分选自由以下组成的组:美登素类、哈米特林类、鹅膏蕈素类、喜树碱类、依喜替康类、蒽环类、吡咯并苯并

二氮杂萜类和奥瑞他汀类。

15.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述有效载荷部分选自由以下组成的组:DM1、哈米特林、鹅膏蕈碱、喜树碱、依喜替康、依喜替康衍生物(Dxd)、SN-38、PNU-159862、PNU衍生物(PNU-EDA)、吡咯并苯并二氮杂萜、MMAF和MMAE。

16.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其根据式I的结构:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中

COMP是抗ROR1抗体的残基;

L^1是-C_{1-6}亚烷基-;

Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-[X^1]$_p$-、-X^1-C_{2-6}亚烯基-[X^1-C_{2-6}亚烯基]$_n$-[X^1]$_p$-、-X^1-C_{2-6}亚炔基-[X^1-C_{2-6}亚炔基]$_n$-[X^1]$_p$-,其中Y中的至少一个亚烷基、亚烯基或亚炔基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代;并且

其中Y中的亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地经一个或多个选自R^{51}的取代基取代;

R^{50}是-C_{1-6}亚烷基-X^2-[C_{1-6}亚烷基]$_m$-POLY、-C_{2-6}亚烯基-X^2-[C_{2-6}亚烯基]$_m$-POLY,或-C_{2-6}亚炔基-X^2-[C_{2-6}亚炔基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

R^{51}独立地选自卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

X^1和X^2独立地选自-C(O)-和-N(R^{10})C(O)-;

R^{10}在每次出现时独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3-12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

POLY是水溶性聚合物;

n是选自0、1、2和3的整数;

m是选自0和1的整数;

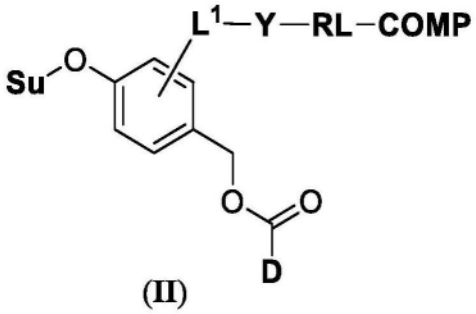
p是选自0和1的整数;

Su是单糖的己糖形式;

D是药物部分;并且

RL是反应性基团残基。

17.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其根据式II的结构:



(II)

或其药学上可接受的盐,其中

COMP是ROR1抗体的残基;

L^1是-C_{1-6}亚烷基-;

Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-X^1-、-X^1-C_{2-6}亚烯基-[X^1-C_{2-6}亚烯基]$_n$-X^1-、-X^1-C_{2-6}亚炔基-[X^1-C_{2-6}亚炔基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基、亚烯基或亚炔基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代;

R^{50}是-C_{1-6}亚烷基-X^2-[C_{1-6}亚烷基]$_m$-POLY、-C_{2-6}亚烯基-X^2-[C_{2-6}亚烯基]$_m$-POLY或-C_{2-6}亚炔基-X^2-[C_{2-6}亚炔基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O$CH_2C_6H_5$、-NHC(O)O$CH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

X^1和X^2独立地选自-C(O)-和-N(R^{10})C(O)-;

R^{10}在每次出现时独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3-12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

POLY是水溶性聚合物;

n是选自0、1、2和3的整数;

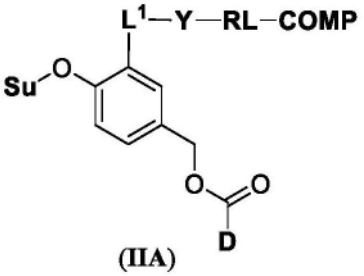
m是选自0和1的整数;

Su是单糖的己糖形式;

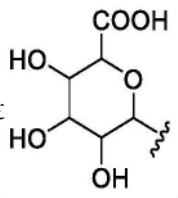
D是药物部分;并且

RL是反应性基团残基。

18.如权利要求17所述的缀合物,其中所述式(II)的化合物根据式(IIA)

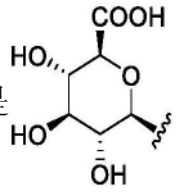


(IIA)。

19.如权利要求16至18中任一项所述的缀合物,其中Su是 

,其中~表示与所

述化合物的其余部分的附接。

20.如权利要求16至19中任一项所述的缀合物,其中Su是  其中~表示与所述化合物的其余部分的附接。

21.如权利要求16至20中任一项所述的缀合物,其中D是细胞毒性有效载荷。

22.如权利要求21所述的缀合物,其中所述细胞毒性有效载荷是微管蛋白抑制剂、DNA拓扑异构酶I抑制剂或DNA拓扑异构酶II抑制剂。

23.如权利要求16至20中任一项所述的缀合物,其中D选自由以下组成的组:哈米特林类、喜树碱类、蒽环类、PNU-159682和EDA PNU-159682衍生物。

24.如权利要求16至20中任一项所述的缀合物,其中D是哈米特林、依喜替康、PNU-159682或EDA PNU-159682衍生物。

25.如权利要求16至24中任一项所述的缀合物,其中L^1是-C_{1-3}亚烷基-。

26.如权利要求16至25中任一项所述的缀合物,其中Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。

27.如权利要求16至26中任一项所述的缀合物,其中Y是-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。

28.如权利要求16至26中任一项所述的缀合物,其中Y是-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。

29.如权利要求16至28中任一项所述的缀合物,其中R^{50}是-C_{1-6}亚烷基-X^2-[C_{1-6}亚烷基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O$CH_2C_6H_5$、-NHC(O)O$CH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基。

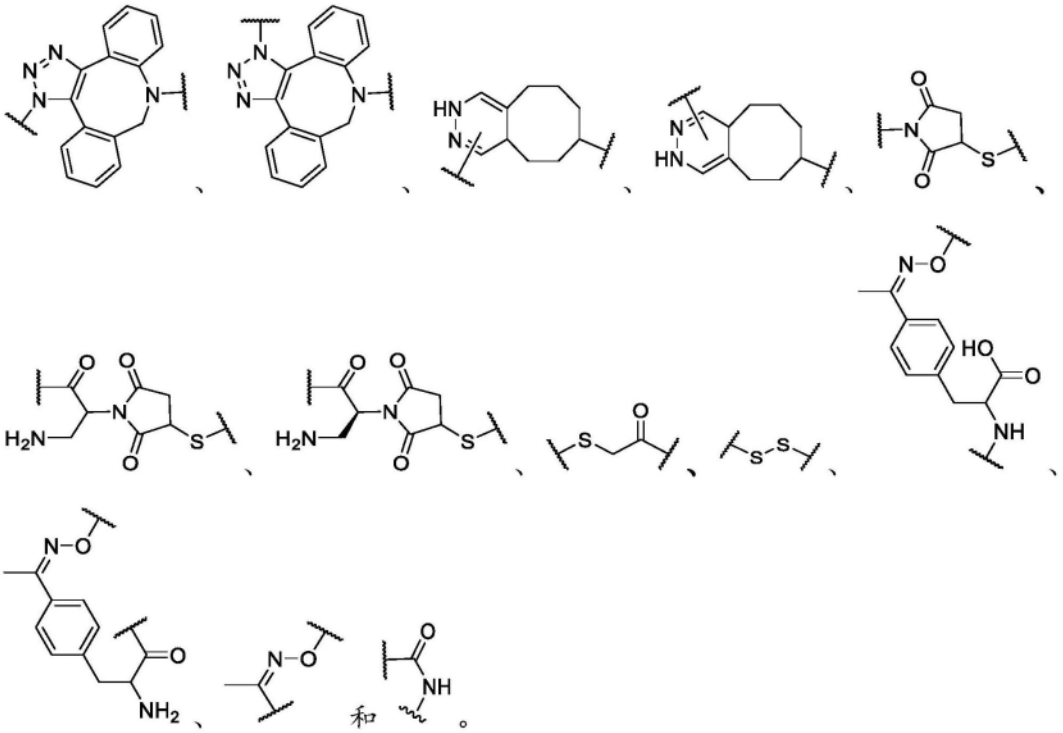
30.如权利要求16至29中任一项所述的缀合物,其中m是1。

31.如权利要求16至30中任一项所述的缀合物,其中POLY是聚乙二醇(PEG)、甲氧基聚乙二醇(mPEG)、聚(丙二醇)(PPG)、乙二醇和丙二醇的共聚物、聚(氧基乙基化多元醇)、聚(烯属醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)、聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)、聚(糖)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯基醇)、聚磷腈、聚噁唑啉(POZ)、聚(N-丙烯酰基吗啉)、聚肌氨酸或其组合。

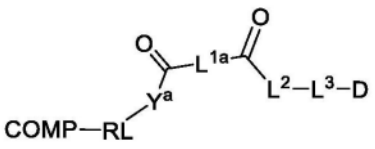
32.如权利要求16至31中任一项所述的缀合物,其中POLY包含聚乙二醇(PEG)或甲氧基聚乙二醇(mPEG)。

33.如权利要求16至32中任一项所述的缀合物,其中RL包含炔烃、环辛炔、应变烯烃、四嗪、硫醇、对乙酰基-苯丙氨酸残基、氧基胺、胺、马来酰亚胺或叠氮化物。

34.如权利要求16至33中任一项所述的缀合物,其中RL选自由以下组成的组:



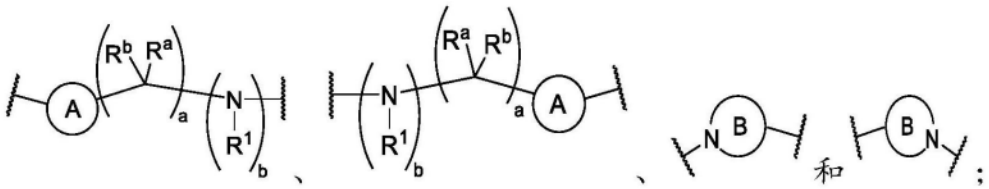
35.如权利要求1-15中任一项所述的缀合物,其根据式III:



(III)

或其药学上可接受的盐;

其中

L^{1a}选自  ;

环A是任选取代的桥连、稠合或螺环双环碳环,或任选取代的桥连、稠合或螺环双环杂环,其中环A的所述碳环或所述杂环任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、-C(O)-、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

环B是任选取代的N-连接的桥连、稠合或螺环双环杂环,其中环B任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、-C(O)-、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

R^a和R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

a是独立地选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

b是选自0或1的整数；

R^1是氢或任选地经一个或多个选自以下的取代基取代的烷基:环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、芳基和杂芳基；

R^2和R^3独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_c$-NH-或*-C(O)-$(CR^aR^b)_c$-,其中*表示其中Y^a与RL结合；

c是选自1、2、3、4、5或6的整数；

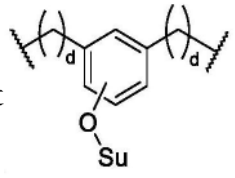
RL是反应性基团残基；

L^2是不存在、或是包含亲水聚合物残基的接头；

L^3是不存在、-C(O)-AA-、-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-、-C(O)-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-Z-L^4-OC(O)-、-Z-AA-、-AA-、-C(O)-、-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-、-AA-C(O)-、-C(O)-$(CR_aR_b)_a$-Z-(CR_aR_b)-Z-AA-C(O)-、-C(O)O-L^4-Z-C(O)-$(CR_aR_b)_a$-Z-C(O)-、-AA-Z-；和-$(CR^aR^b)_a$-Z-AA-C(O)-；

Z选自-NR^2-和-O-；

AA是氨基酸残基或肽残基；

L^4是  其中Su是单糖的己糖形式；

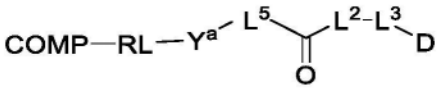
d是独立地选自1、2和3的整数；

D是药物部分；

COMP是ROR1抗体的残基;并且

~~ 表示与所述化合物其余部分的附接。

36.如权利要求1-15中任一项所述的缀合物,其具有式(V)：



(V)

或其药学上可接受的盐和/或区域异构体；

其中

L^5是包含非天然氨基酸的接头；

Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_c$-NH-或*-C(O)-$(CR^aR^b)_c$-,其中*表示其中Y^a与RL结合；

c是选自1、2、3、4、5或6的整数；

RL是反应性基团残基；

L^2是不存在、或是包含亲水聚合物残基的接头；

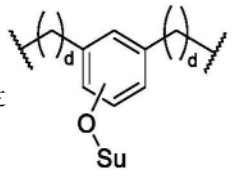
L^3是不存在、-C(O)-AA-、-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-、-C(O)-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-Z-L^4-OC(O)-、-Z-AA-、-AA-、-C(O)-、-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-、-AA-C(O)-、-C(O)-$(CR_aR_b)_a$-Z-(CR_aR_b)-Z-AA-C(O)-、-C(O)O-L^4-Z-C(O)-$(CR_aR_b)_a$-Z-C(O)-、-AA-Z-；和-$(CR^aR^b)_a$-Z-AA-C(O)-；

R^a和R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-$N(R^2R^3)_2$、-$C(O)N(R^2R^3)_2$、-$C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

a是独立地选自0、1、2、3、4、5和6的整数；

Z选自-NR^2-和-O-；

AA是氨基酸残基或肽残基；

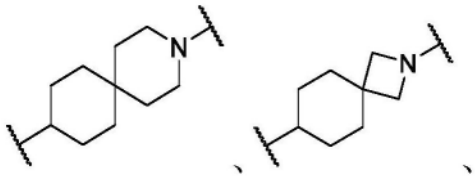
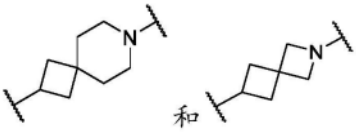
L^4是  其中Su是单糖的己糖形式；

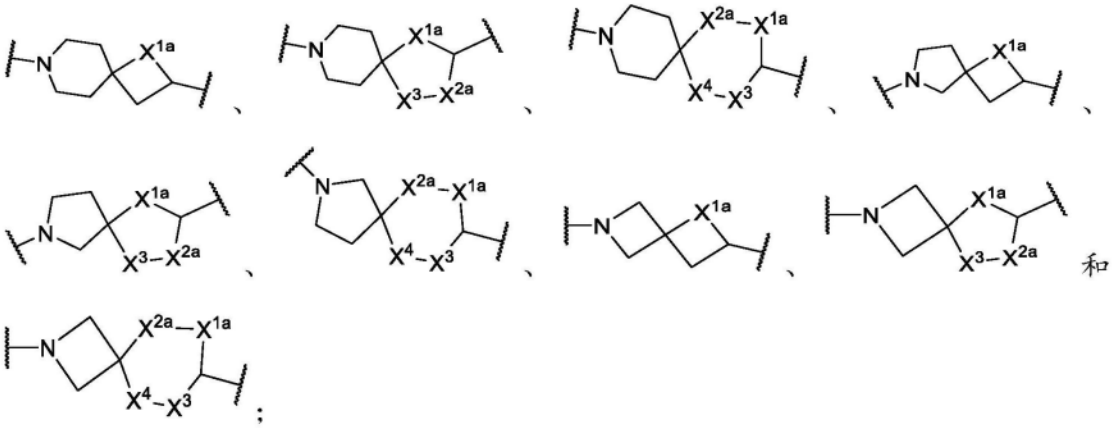
d是独立地选自1、2和3的整数；

D是药物部分；

COMP是ROR1抗体的残基；并且

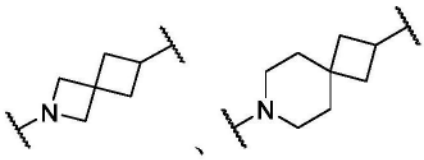
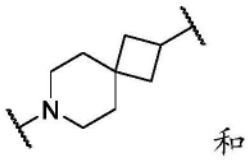
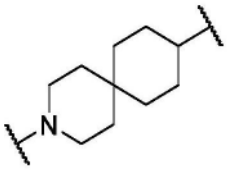
表示与所述化合物其余部分的附接。

37.如权利要求35所述的缀合物，其中环B选自  、  和。

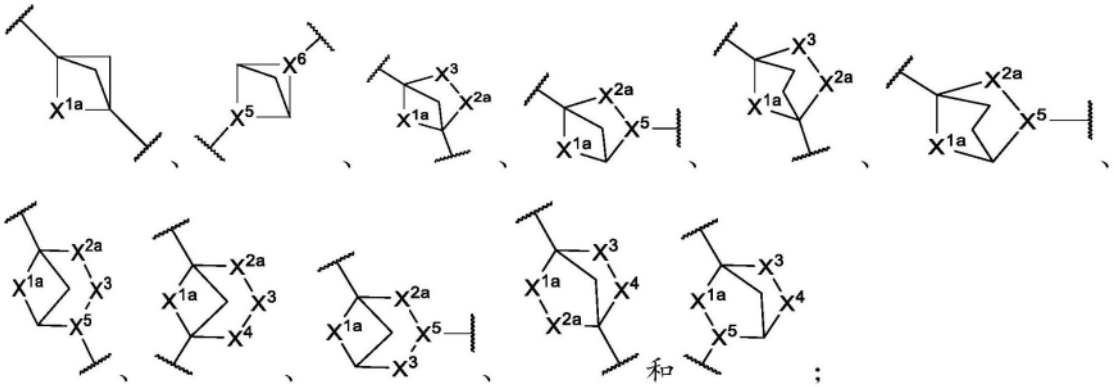
38.如权利要求35所述的缀合物，其中环B选自  ；

其中X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4独立地选自-$C(R^4)_2$-、-NH-、-O-和-S-，其中当X^{1a}、X^{2a}和X^3存在时，X^{1a}-X^3中的至少一个是-$C(R^4)_2$-并且当X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4存在时，X^{1a}-X^4中的至少两个是-$C(R^4)_2$-；并且

R^4独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-$N(R^2R^3)_2$、-$C(O)N(R^2R^3)_2$、-$C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；或同一碳上的两个R^4基团一起形成氧代基团。

39.如权利要求35所述的缀合物,其中环B选自  、  和  。

40.如权利要求35所述的缀合物,其中环A选自

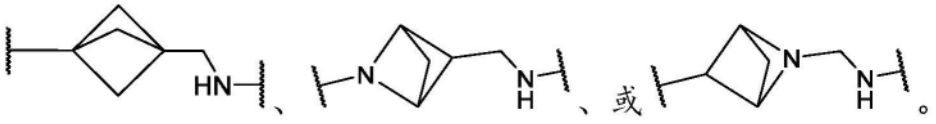


其中X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4独立地选自-C(R^4)$_2$-、-NH-、-O-和-S-,其中当X^{1a}、X^{2a}和X^3存在时,X^{1a}-X^3中的至少一个是-C(R^4)$_2$-并且当X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4存在时,X^{1a}-X^4中的至少两个是-C(R^4)$_2$;

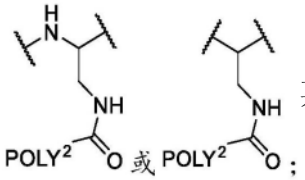
X^5是N或CR^4;并且

R^{4}独立地选自氢、C$_{1-6}$烷基、C$_{2-6}$烯基、C$_{2-6}$炔基、C$_{3-12}$环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO$_2$、-OH、-N(R^{2}R^3)$_2$、-C(O)N(R^{2}R^3)$_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;或同一碳上的两个R^{4}基团一起形成氧代基团。

41.如权利要求35和37-40中任一项所述的缀合物,其中L^{1a}是

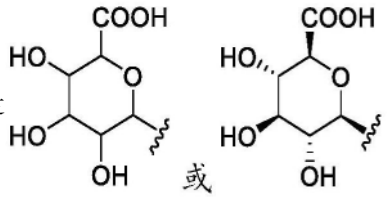


42.如权利要求35-41中任一项所述的缀合物,其中L^2是-(CR^{a}R^b)$_a$-POLY^1-、



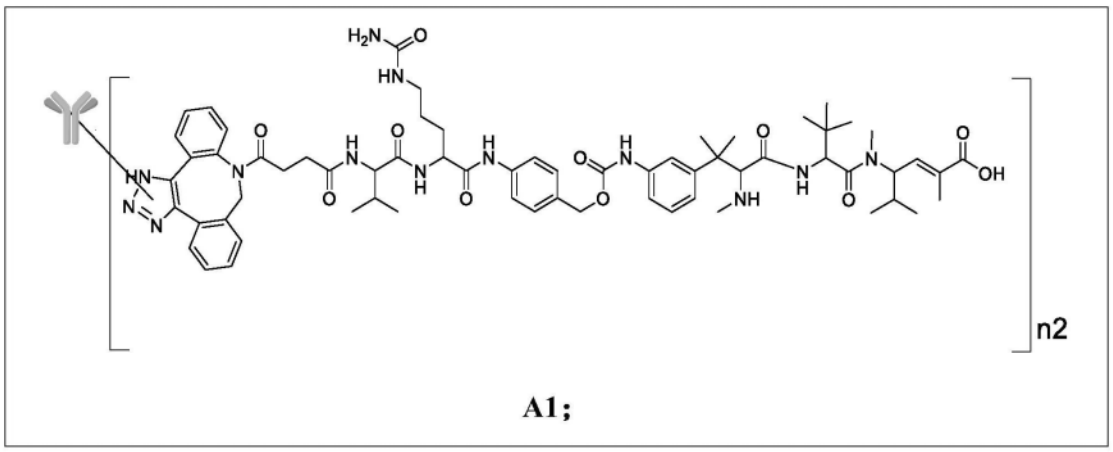
其中POLY^1-是聚乙二醇(PEG)、聚(丙二醇)(PPG)或乙二醇和丙二醇的共聚物的二价残基;其中表示与所述化合物的其余部分的附接。

43.如权利要求35-42中任一项所述的缀合物,其中L^3是-C(O)-AA-、-C(O)-AA-Z-(CR^{a}R^b)$_a$-Z-(CR^{a}R^b)$_a$-C(O)-、-Z-AA-或-AA-。

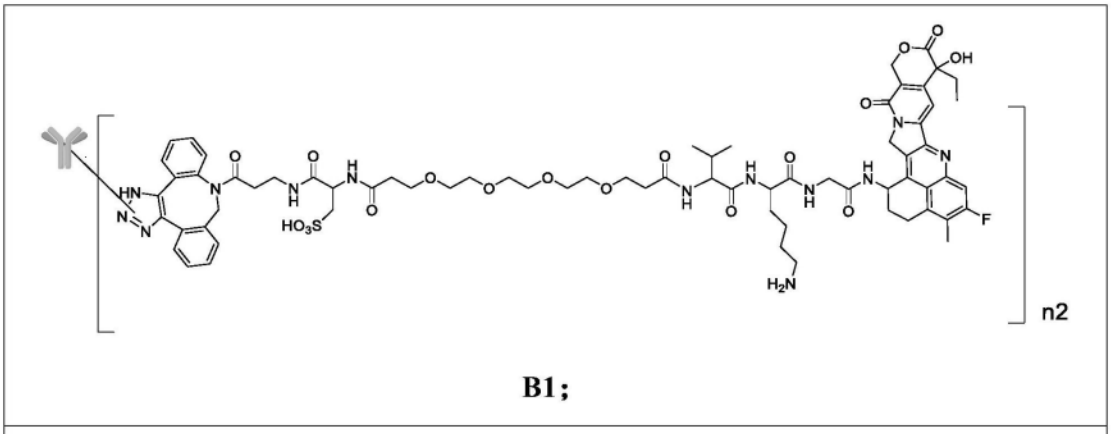
44.如权利要求35-43中任一项所述的缀合物,其中Su是  或。

45.如权利要求35-44中任一项所述的缀合物,其中所述D是选自以下的药物部分:微管蛋白抑制剂、DNA损伤剂、DNA拓扑异构酶I抑制剂或DNA拓扑异构酶II抑制剂、RNA聚合酶II抑制剂、哈米特林残基、喜树碱残基、喜树碱衍生物、蒽环类残基、PNU-159682和PNU-159682衍生物、PBD、倍癌霉素类。

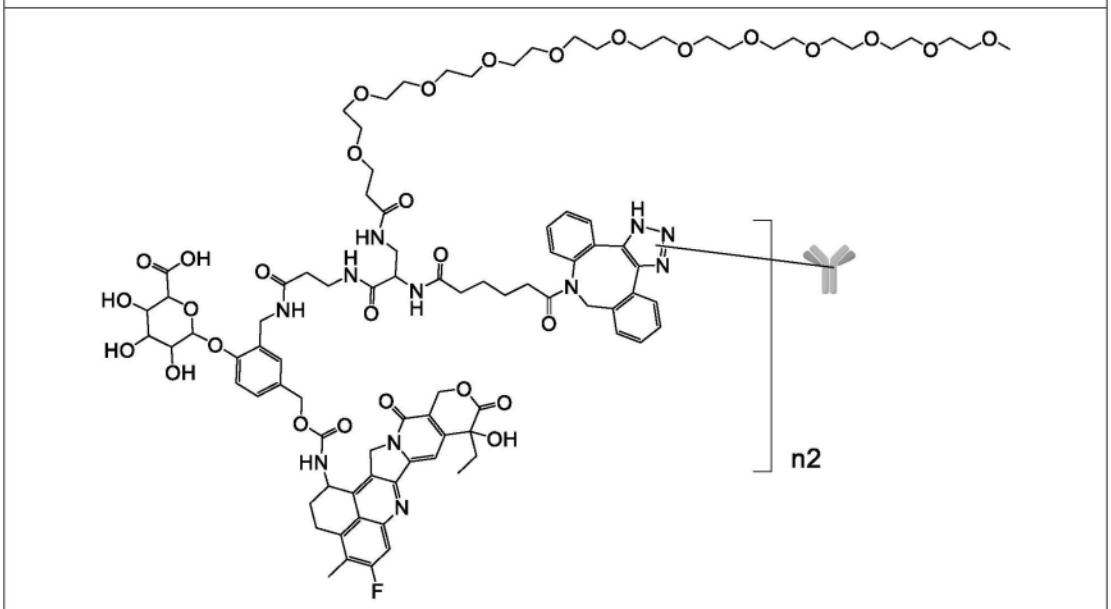
46.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物具有选自由以下组成的组的结构:



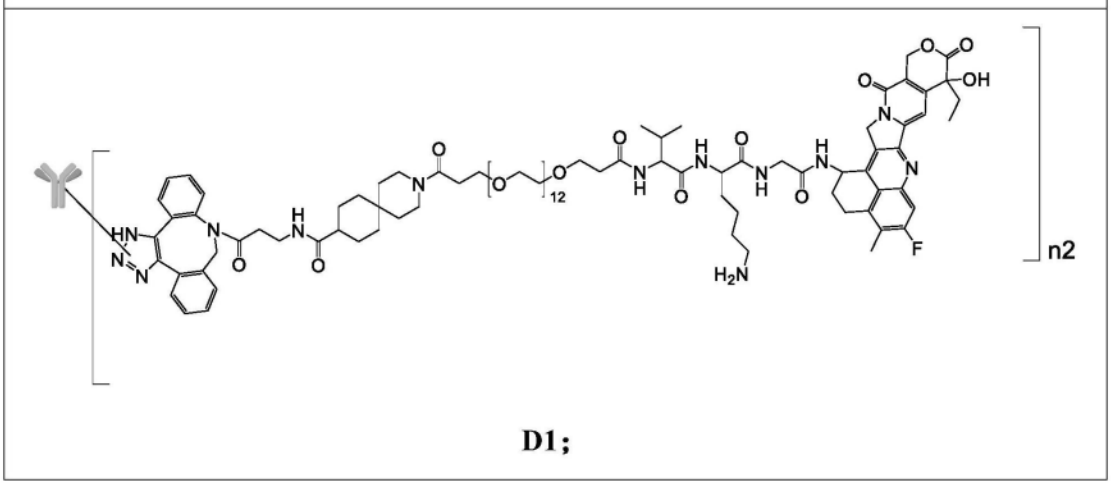
A1;



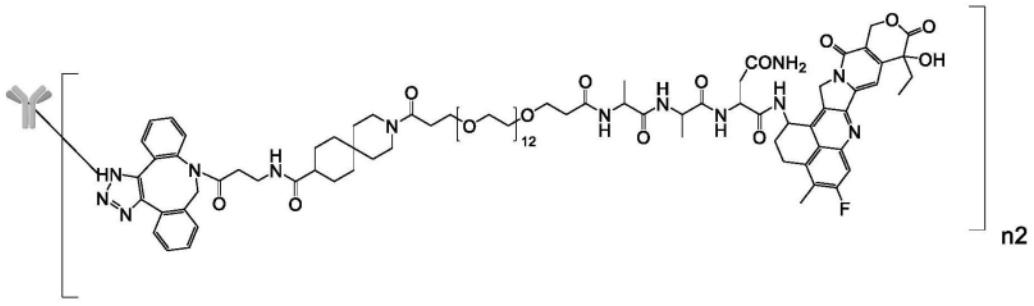
B1;



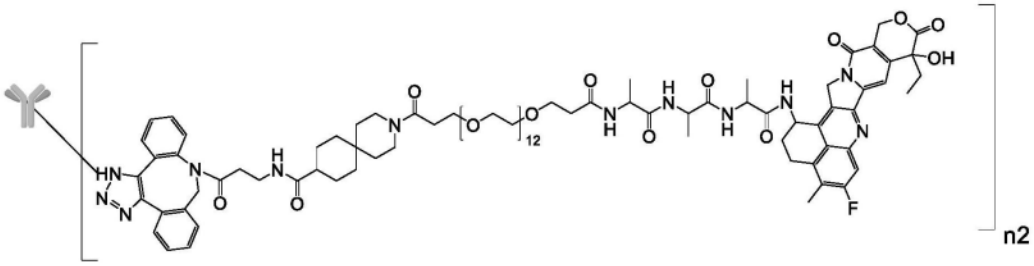
C1;



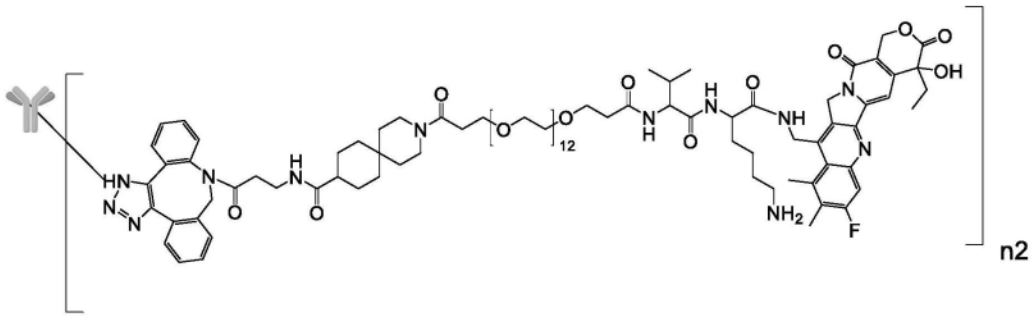
D1;



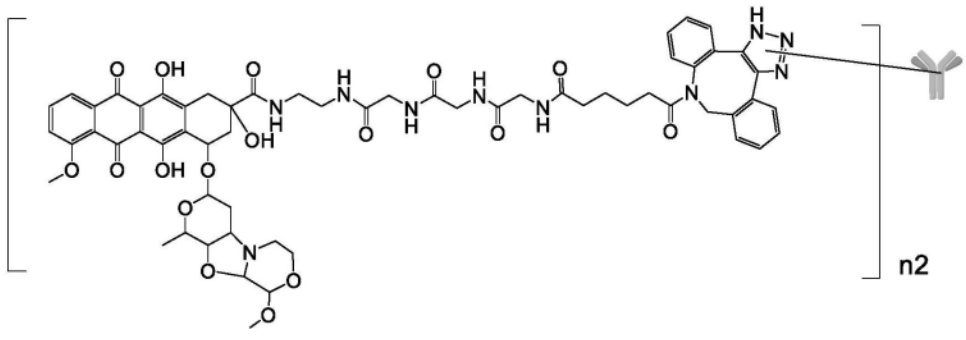
E1；



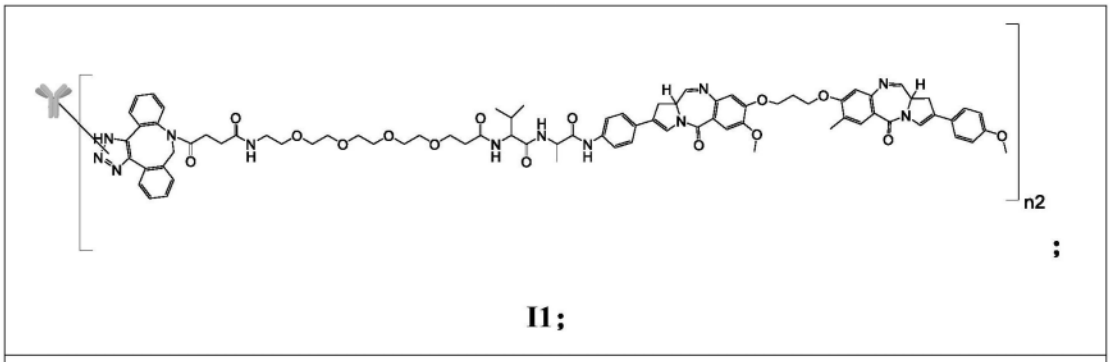
F1；



G1；

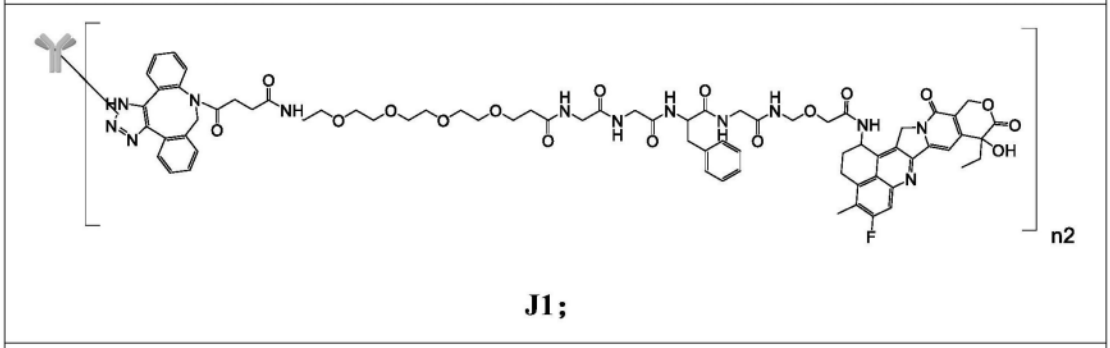


H1；

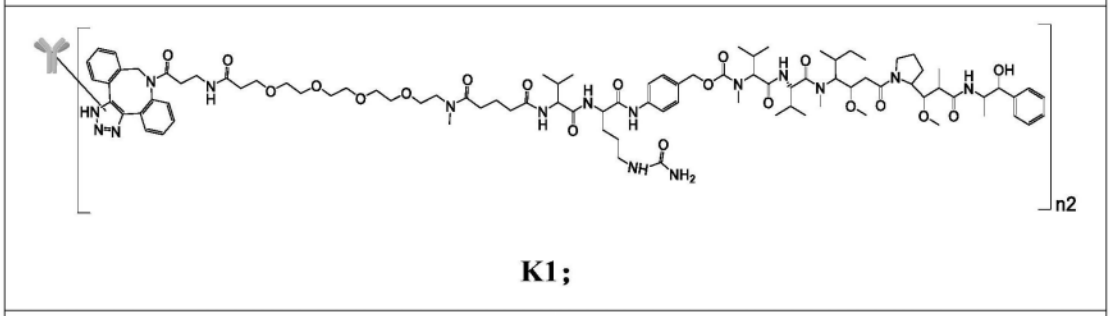


;

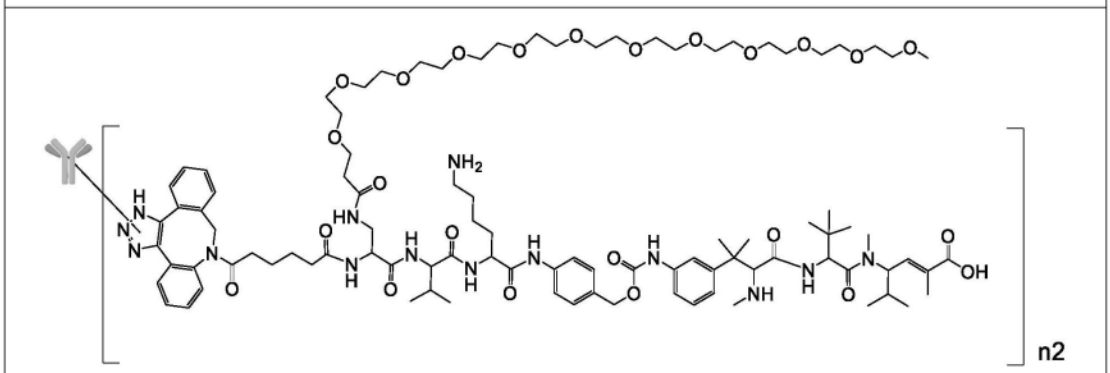
I1;



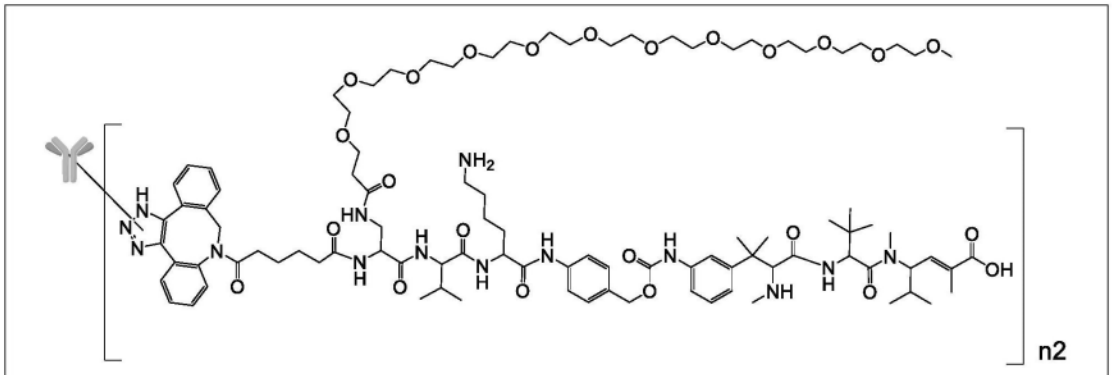
J1;



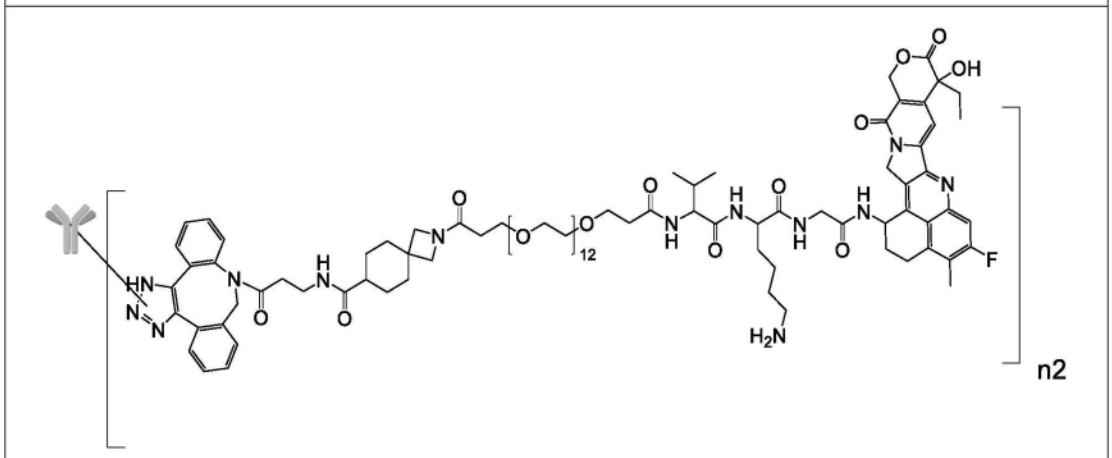
K1;



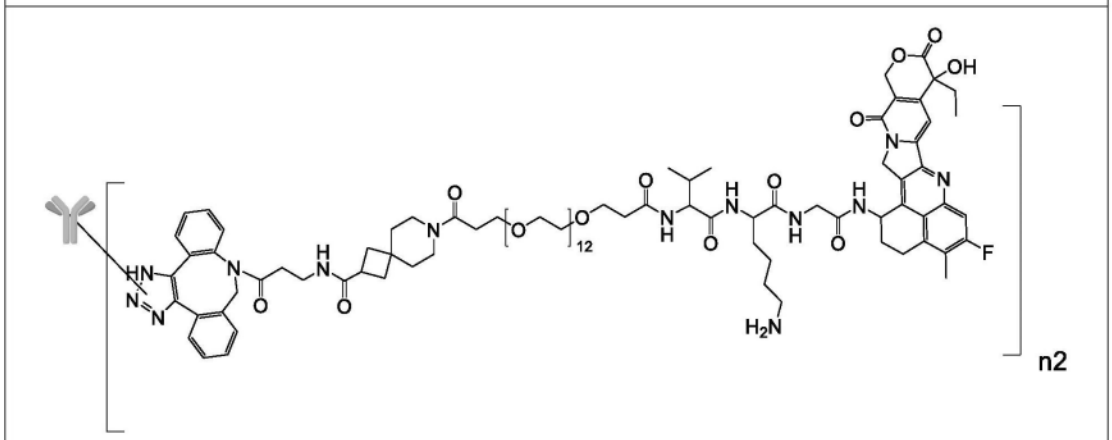
L1;



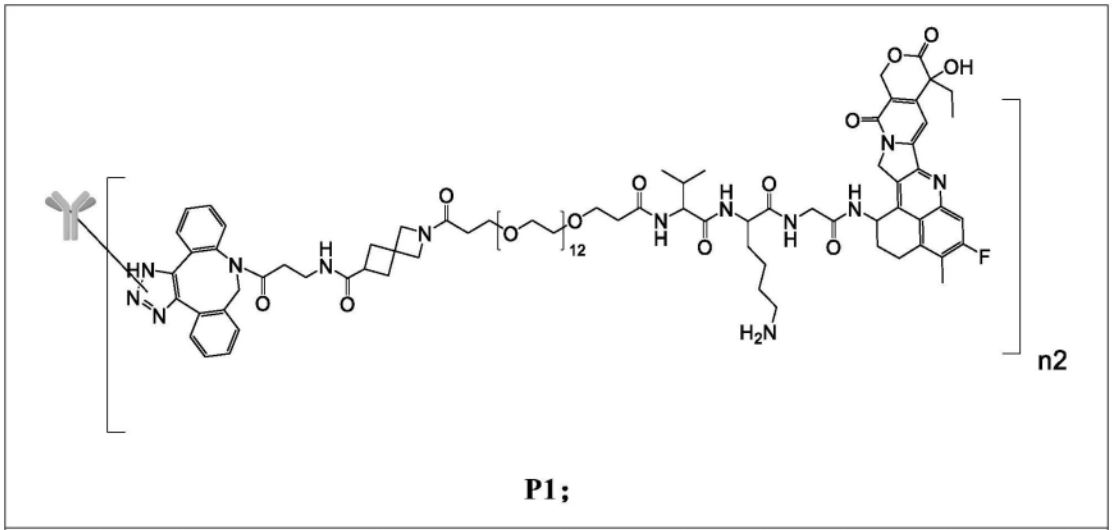
M1；



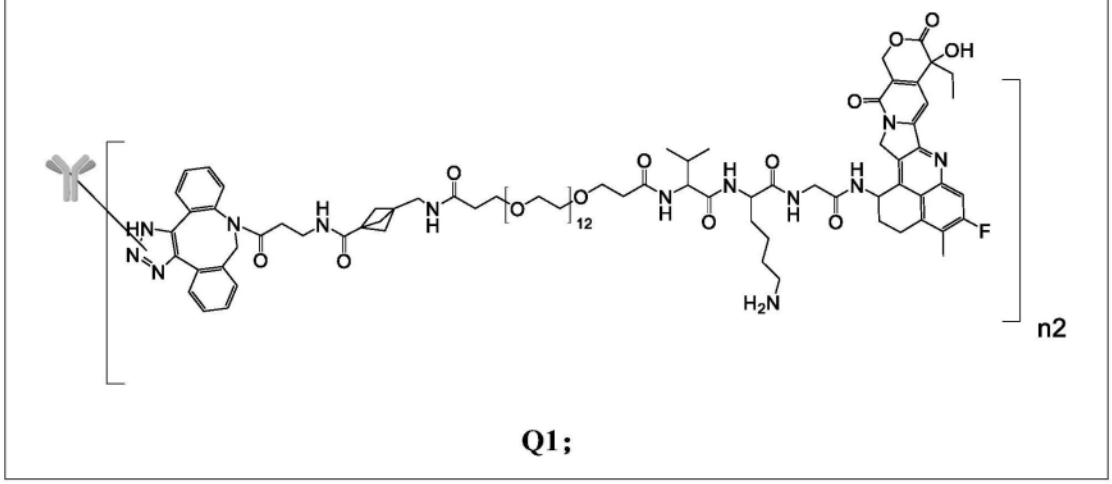
N1；



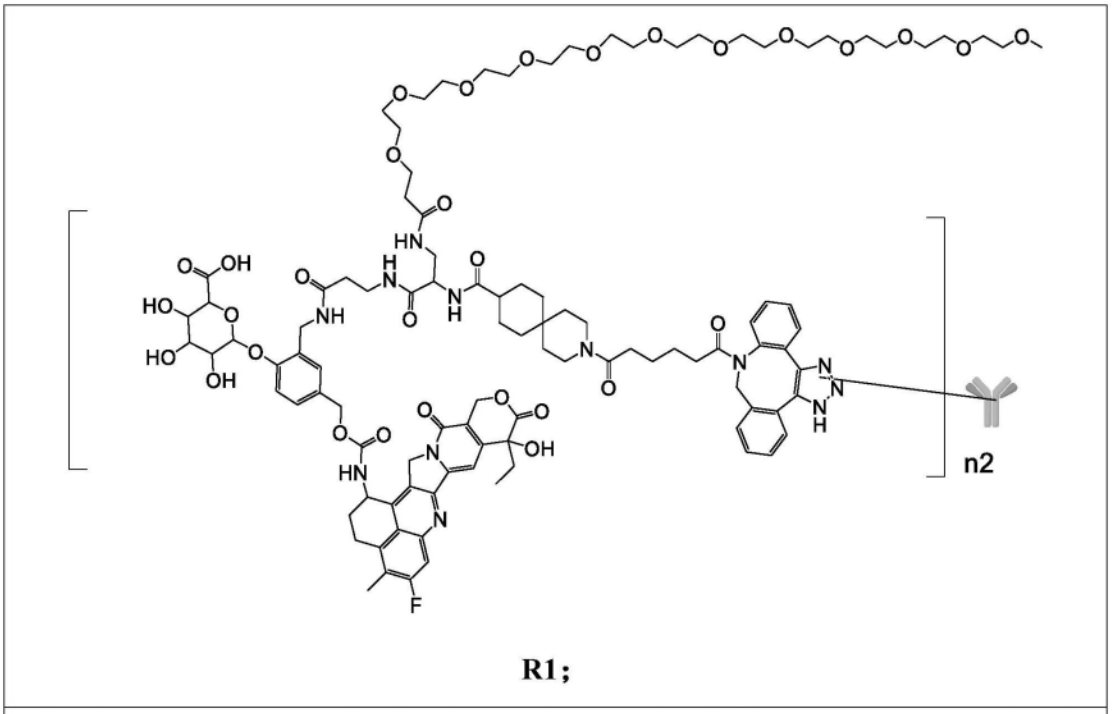
O1；



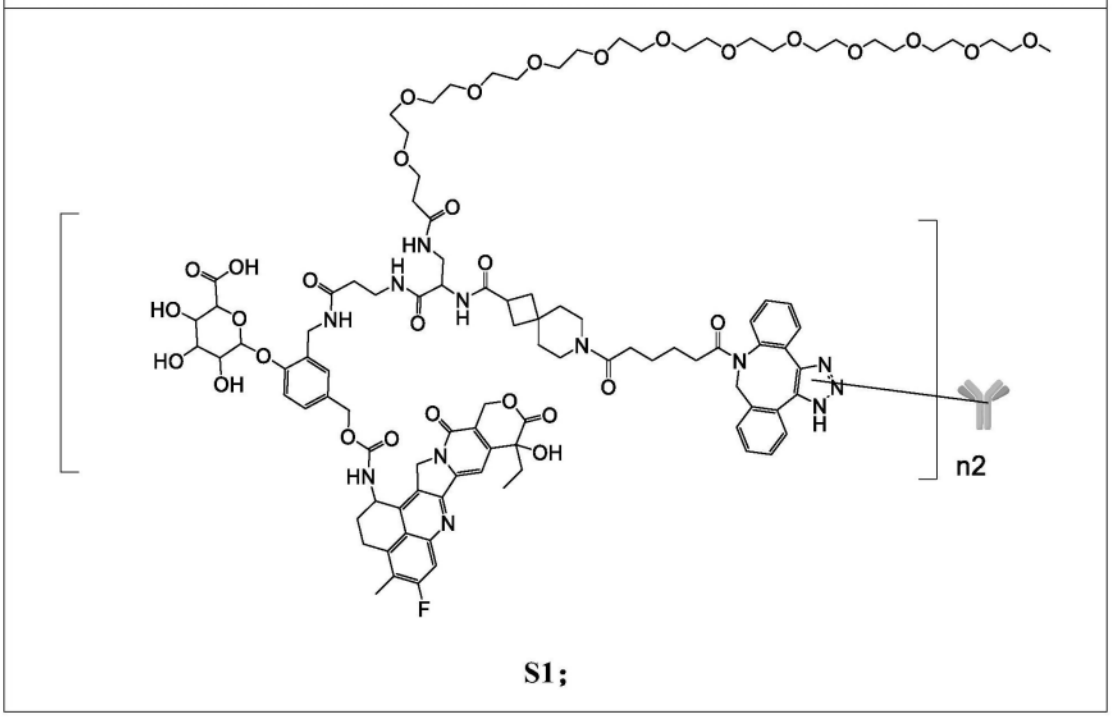
P1；



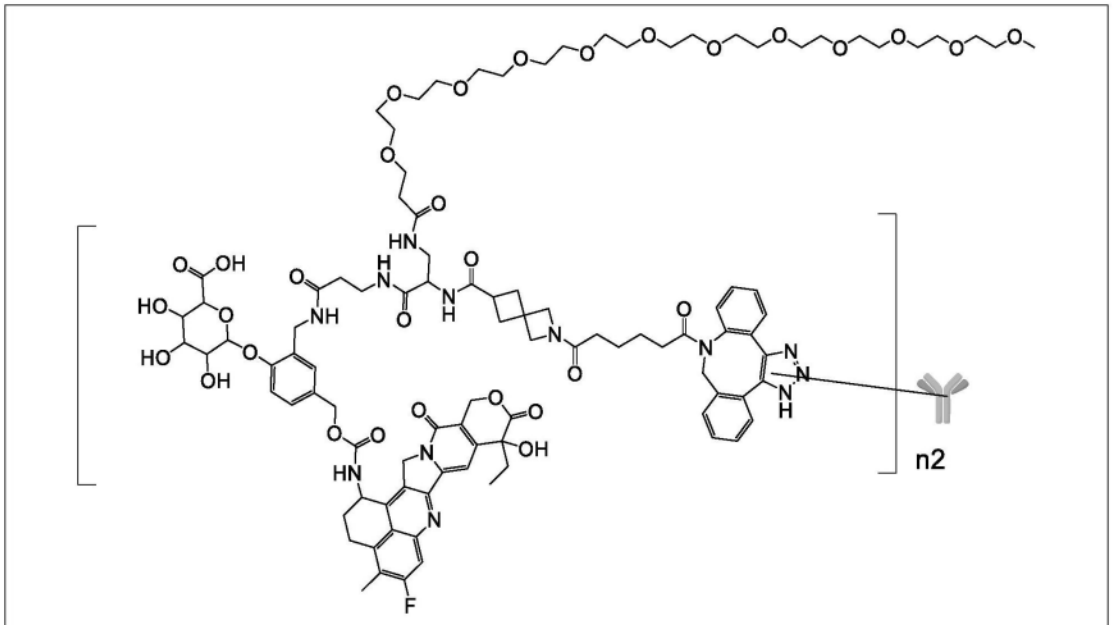
Q1；



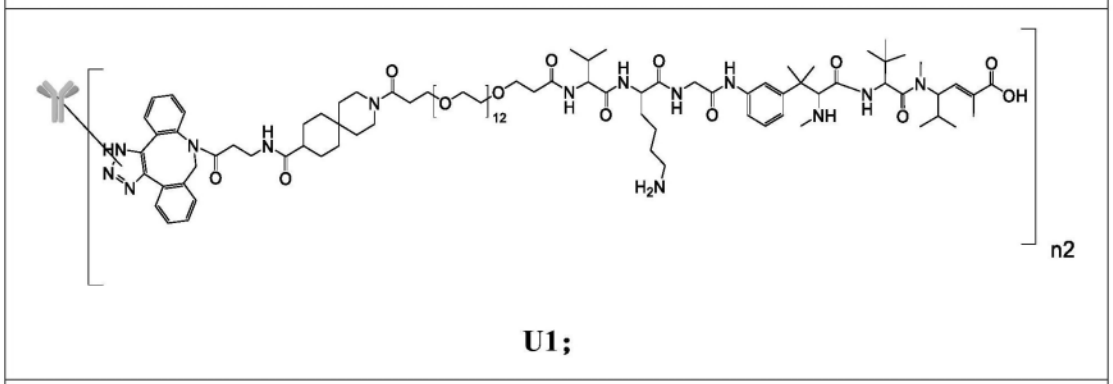
R1;



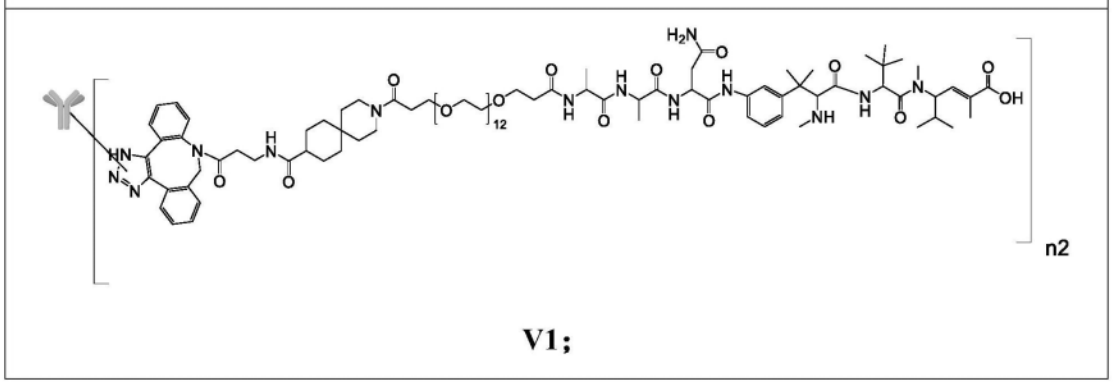
S1;



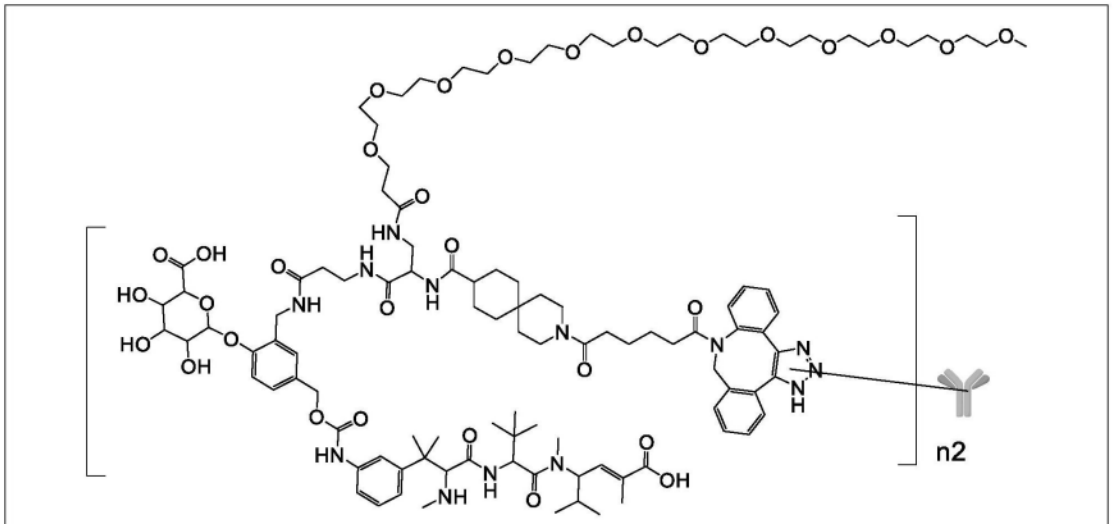
T1；



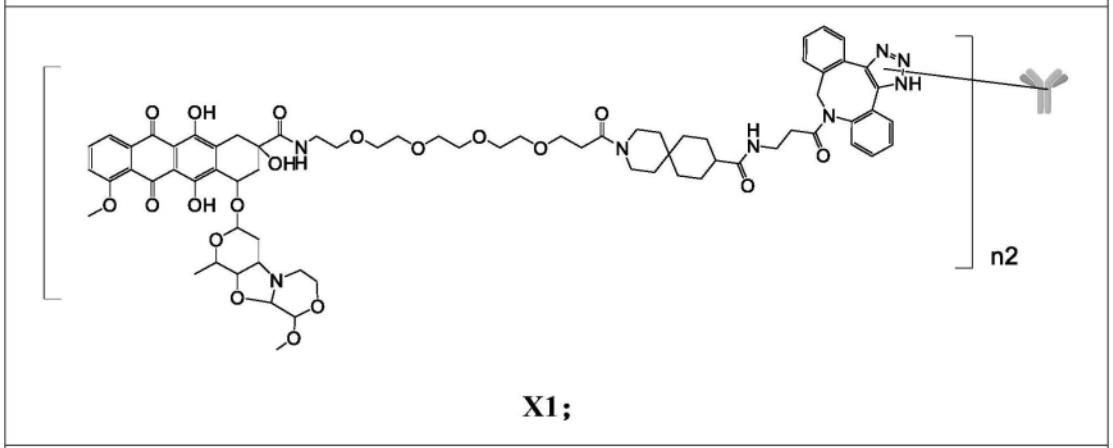
U1；



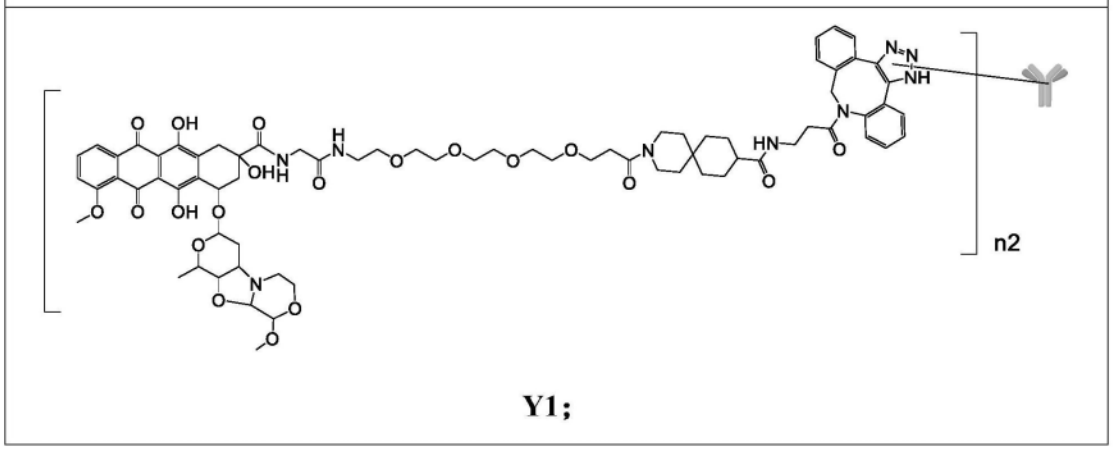
V1；



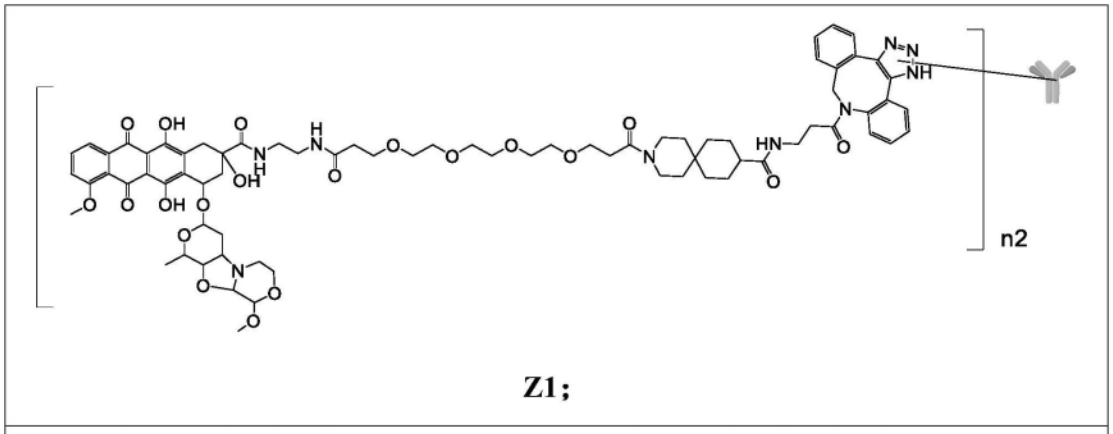
W1;



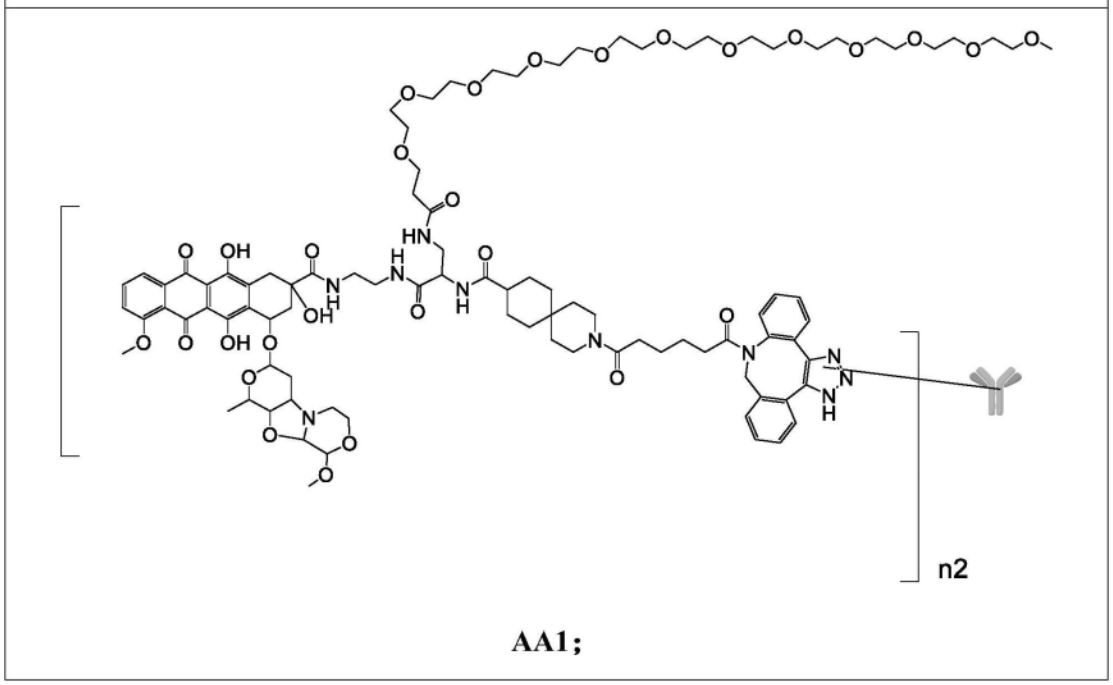
X1;



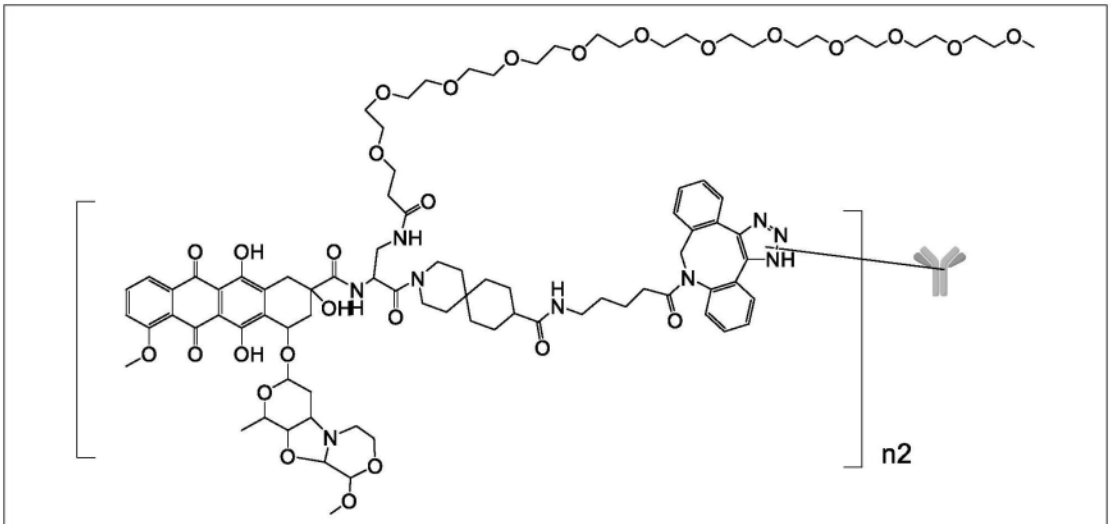
Y1;



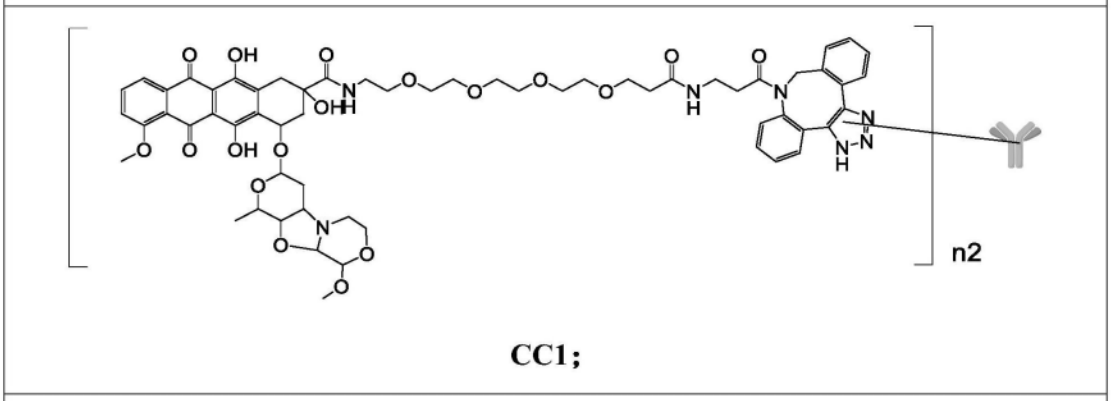
Z1;



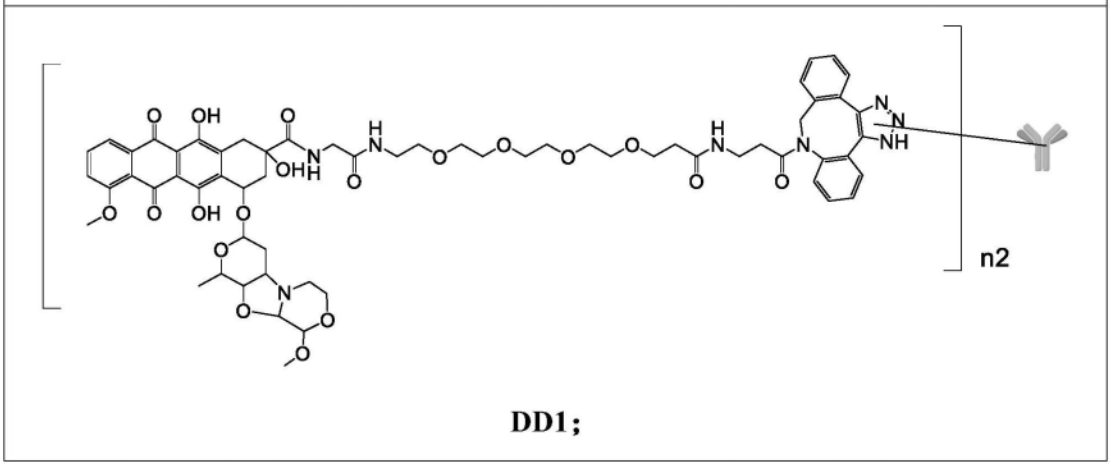
AA1;



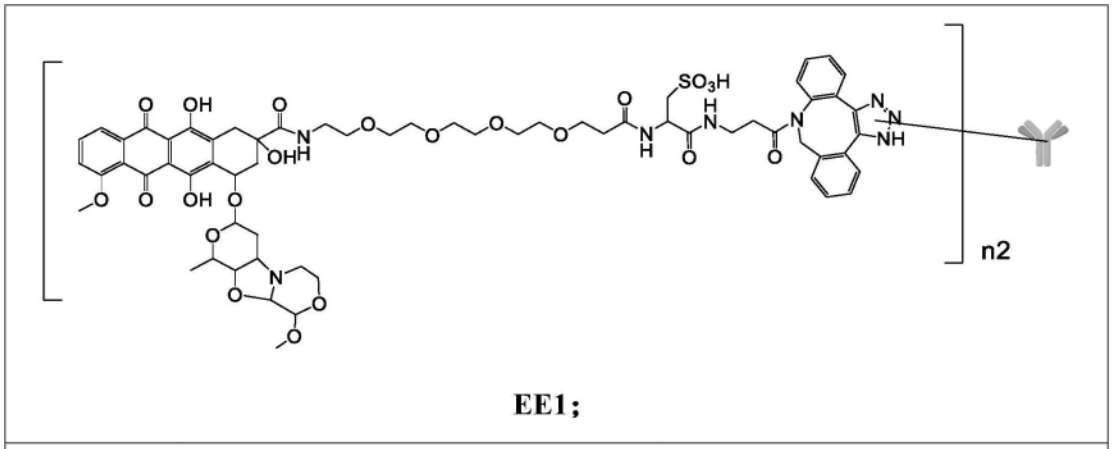
BB1;



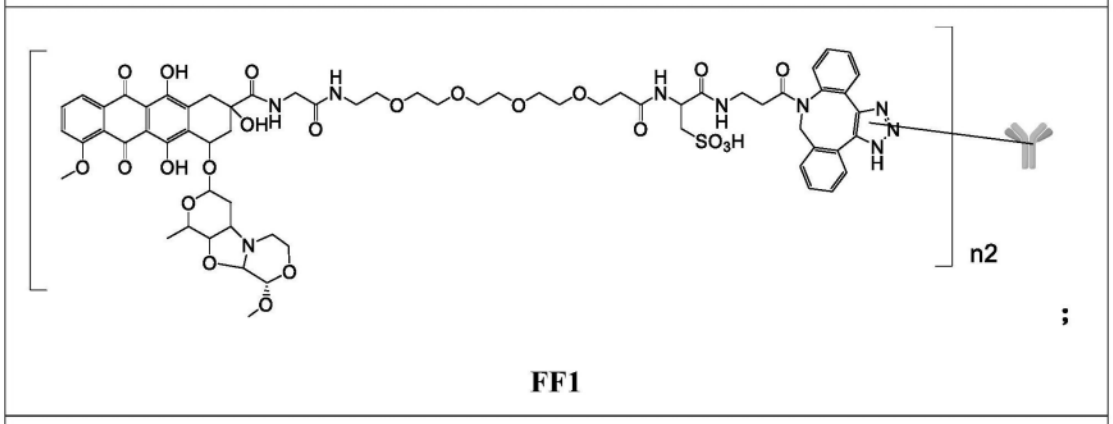
CC1;



DD1;

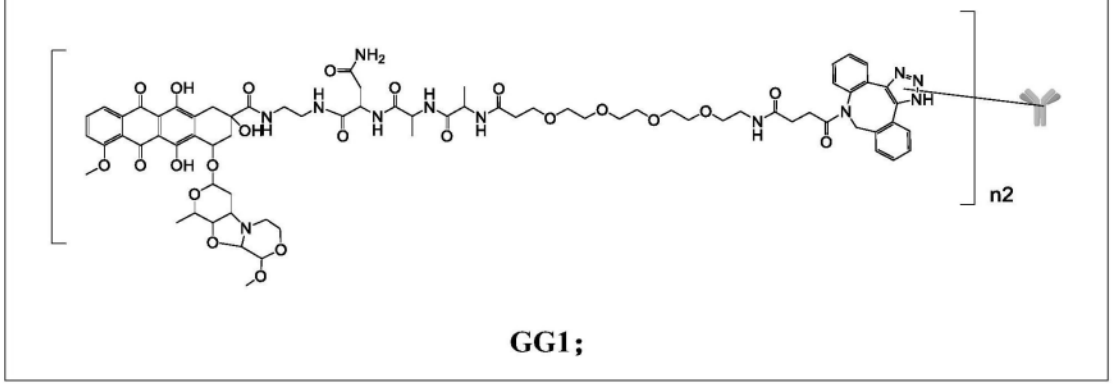


EE1;

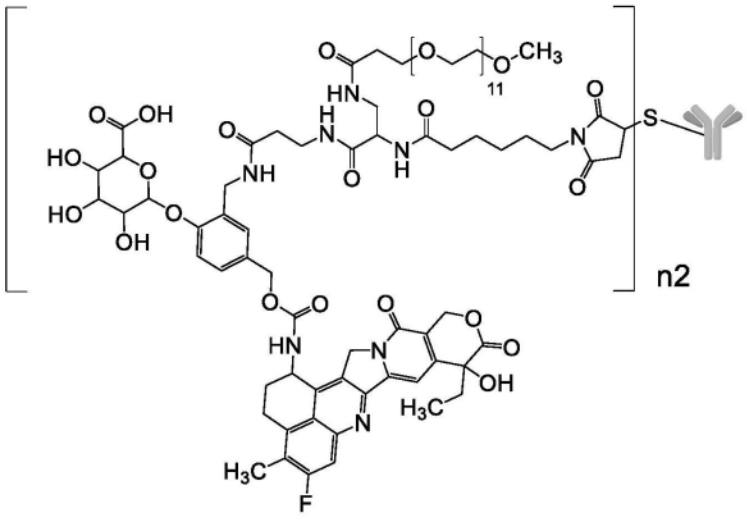


;

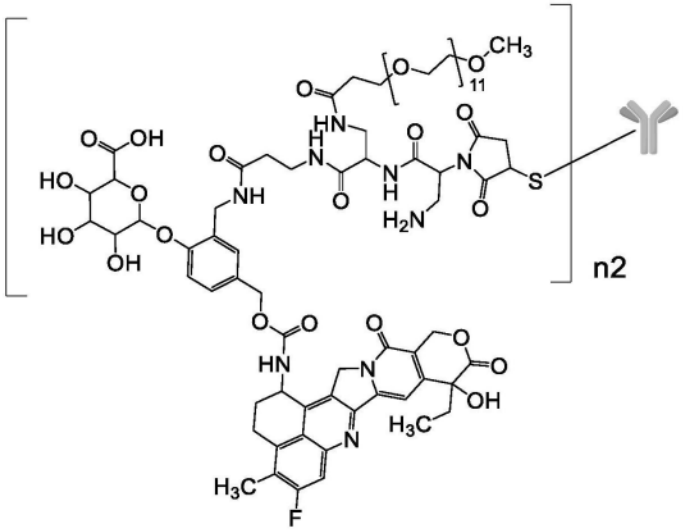
FF1



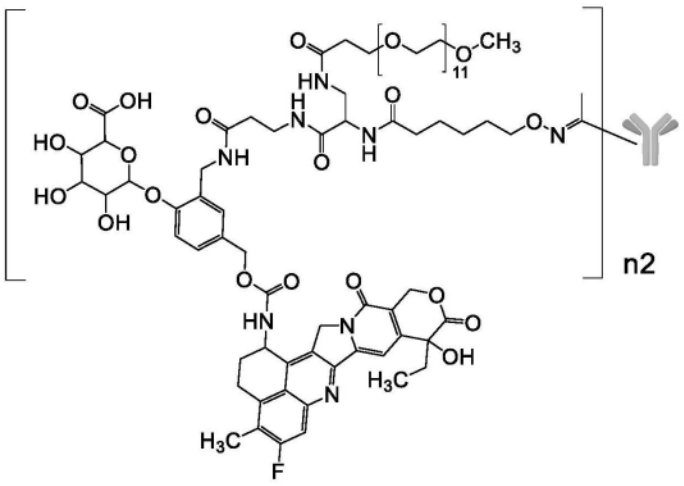
GG1;



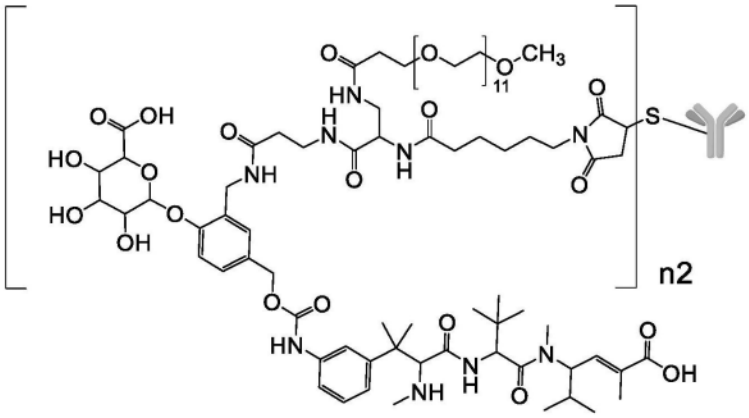
HH1；



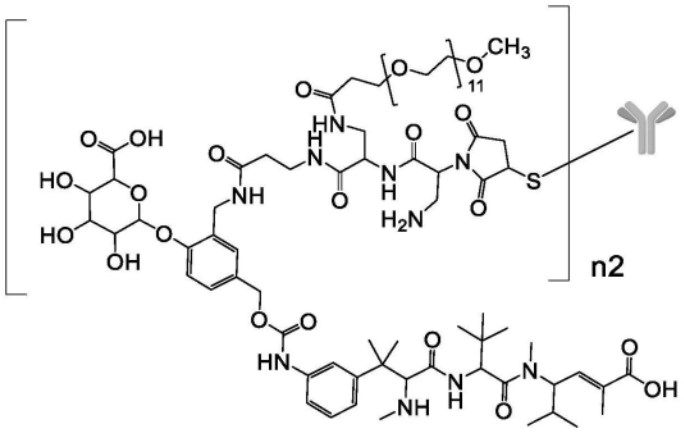
II1；



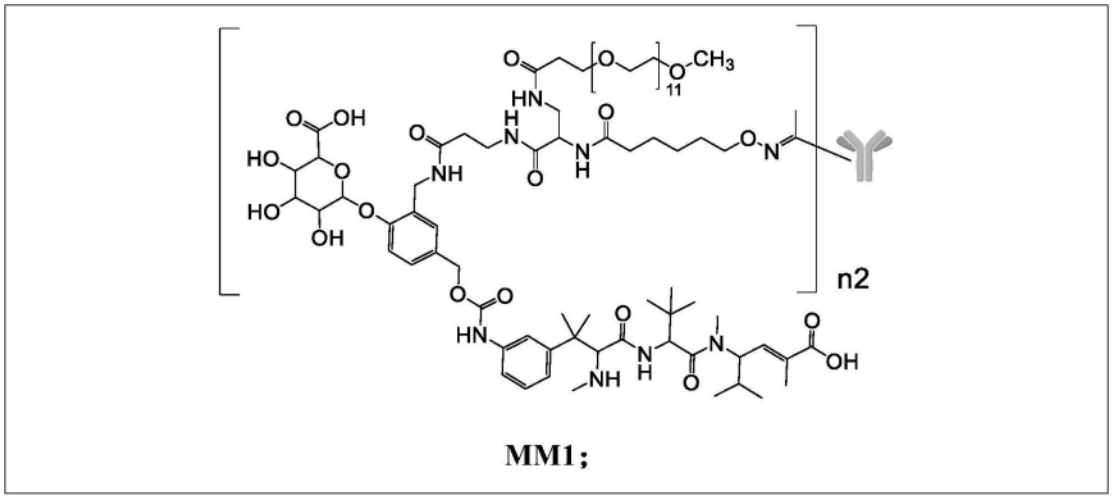
JJ1；



KK1；



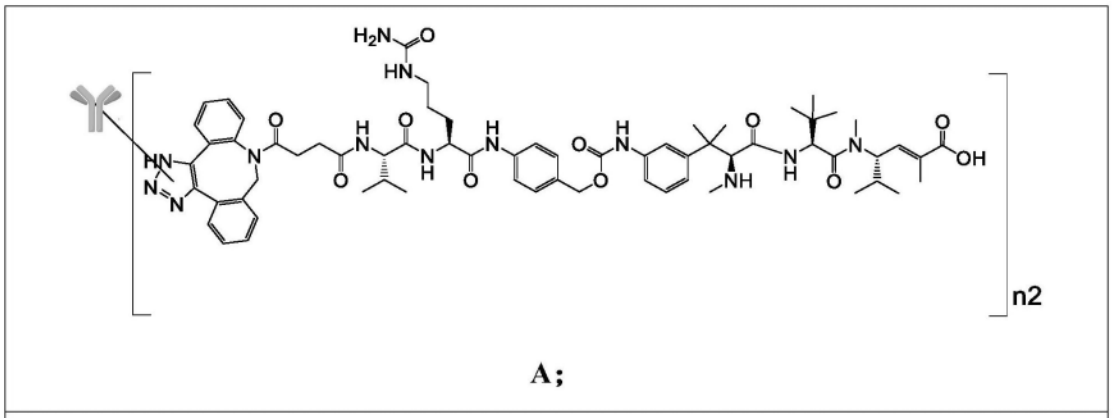
LL1；以及



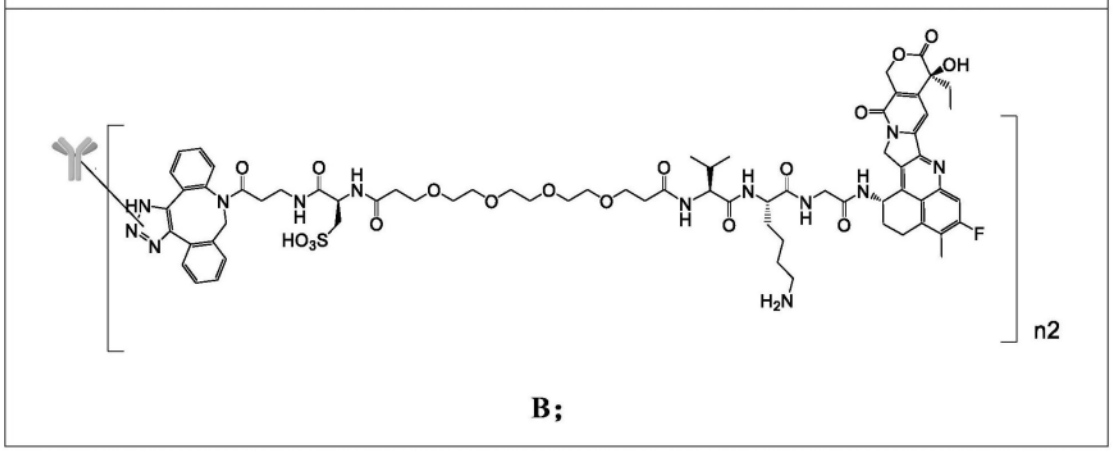
MM1;

其中n2是1至10的整数。

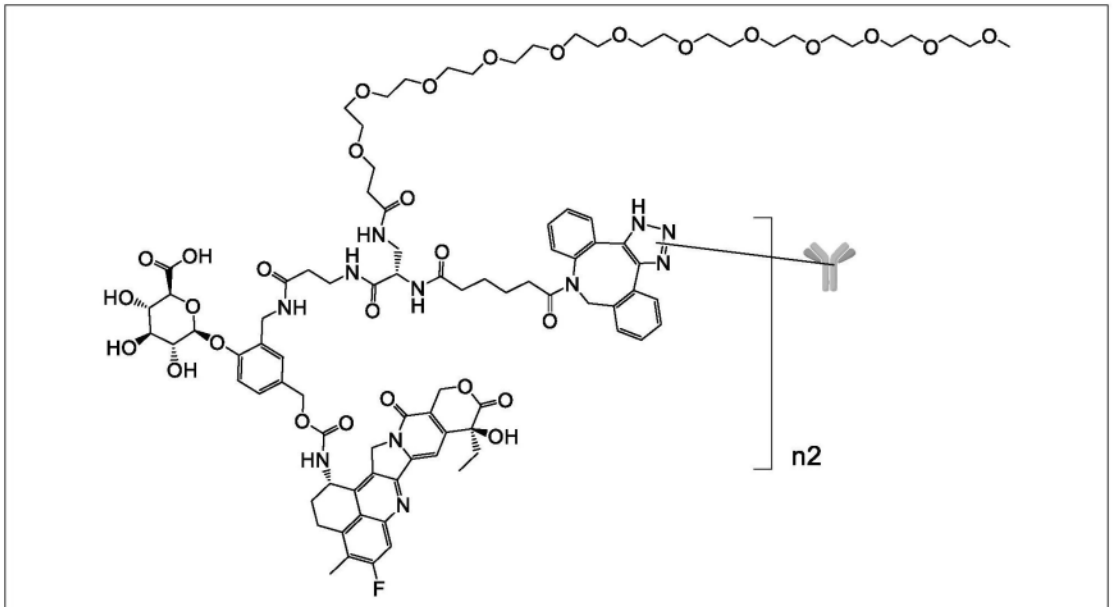
47.如权利要求1所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物具有选自由以下组成的组的结构:



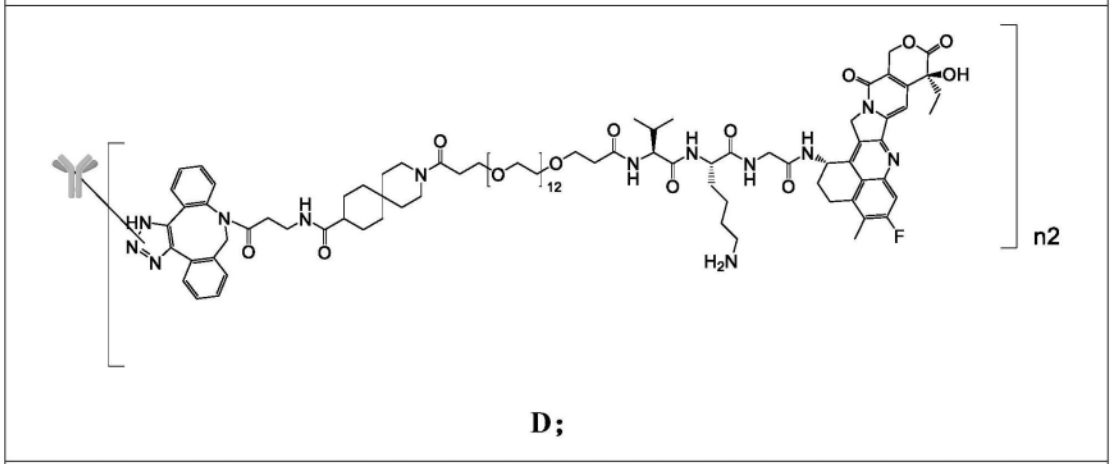
A;



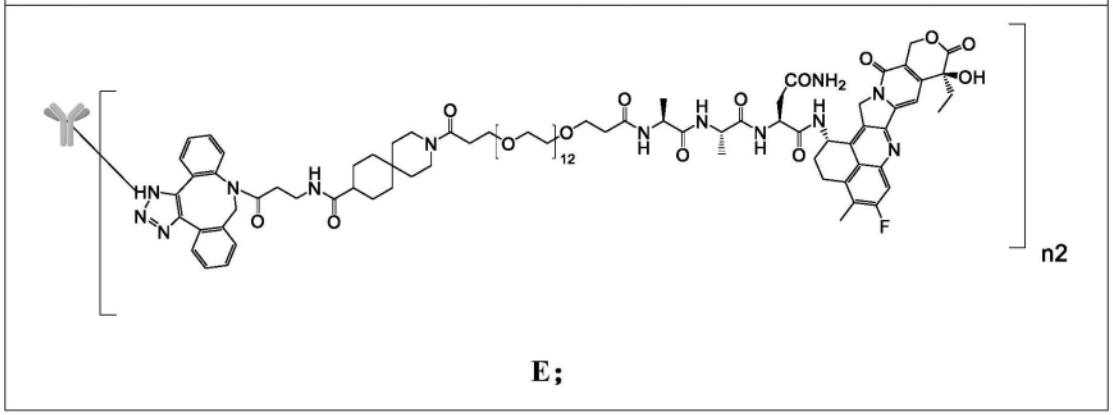
B;



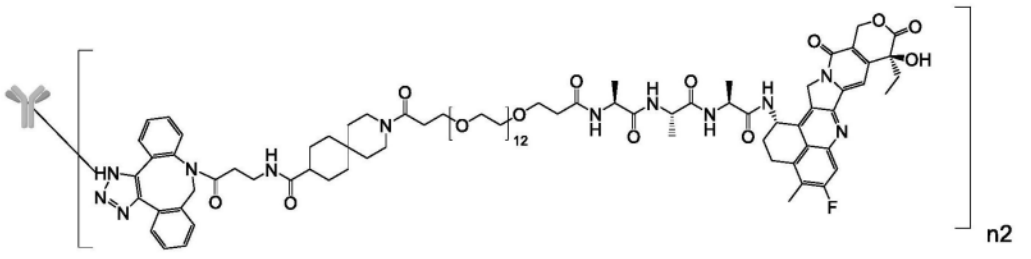
C



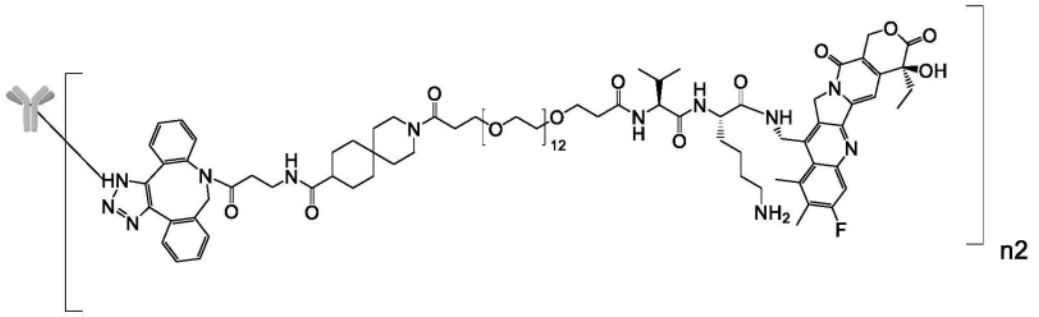
D;



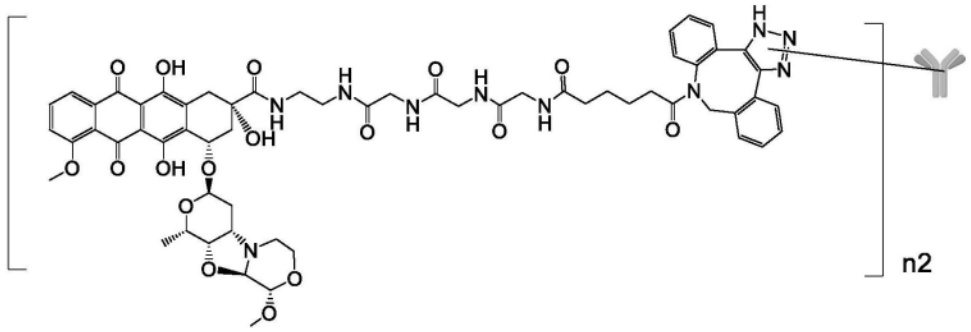
E;



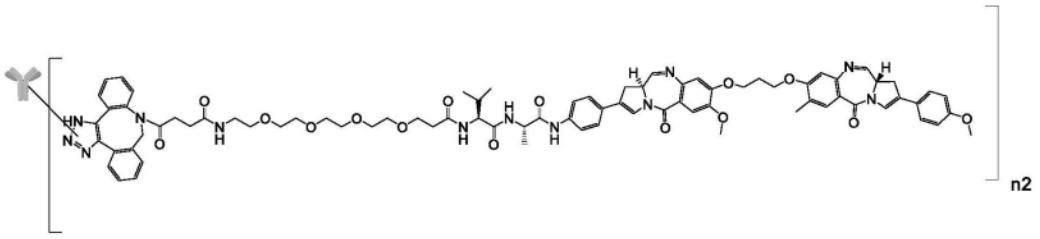
F;



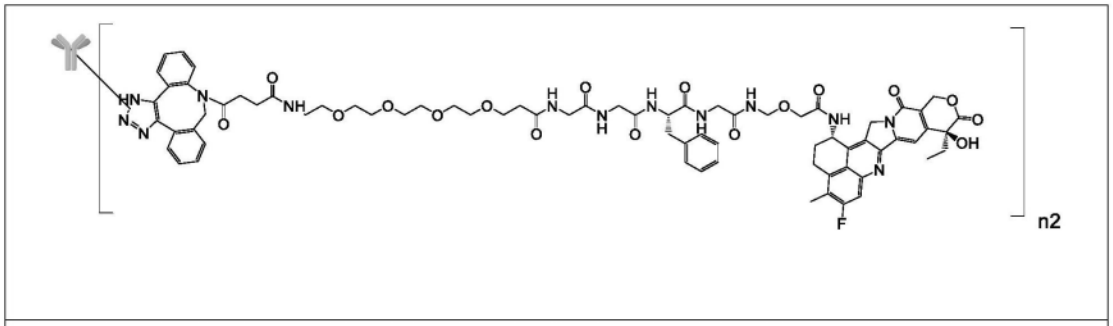
G;

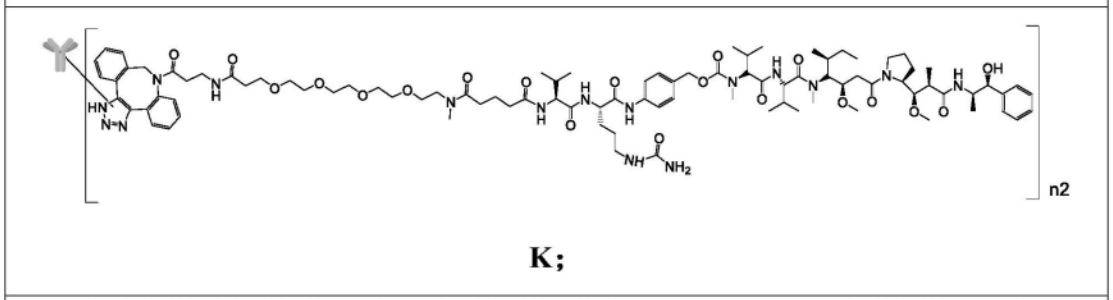


H;

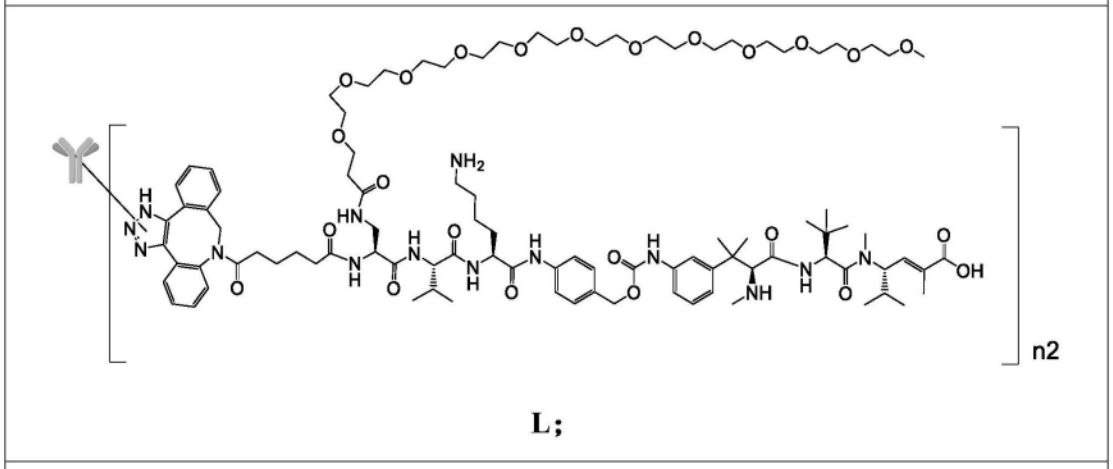


I;

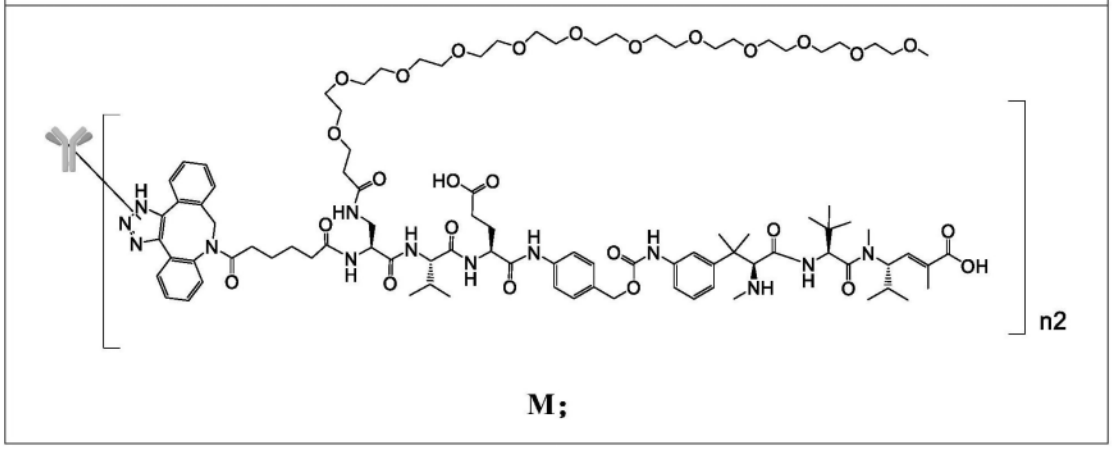




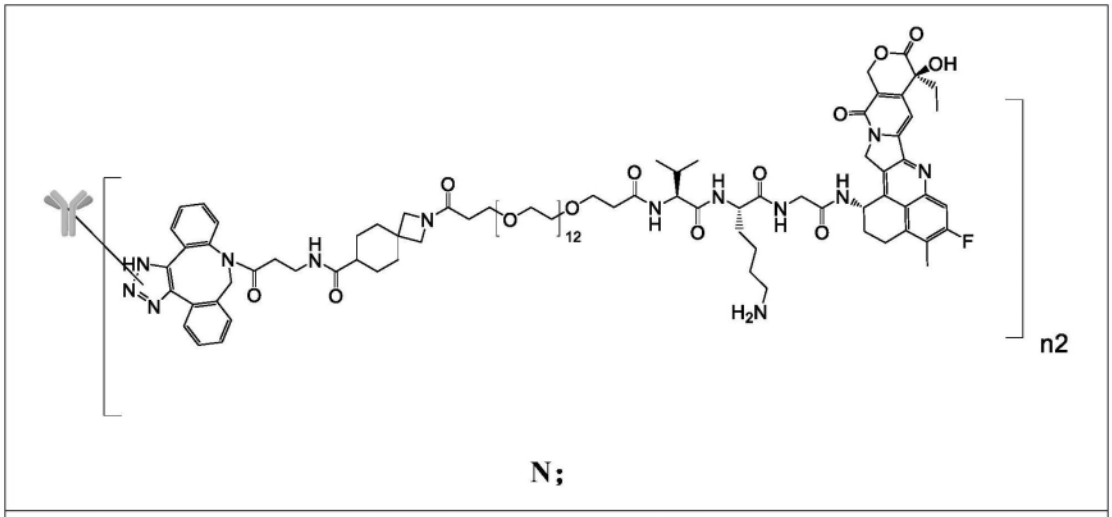
K;



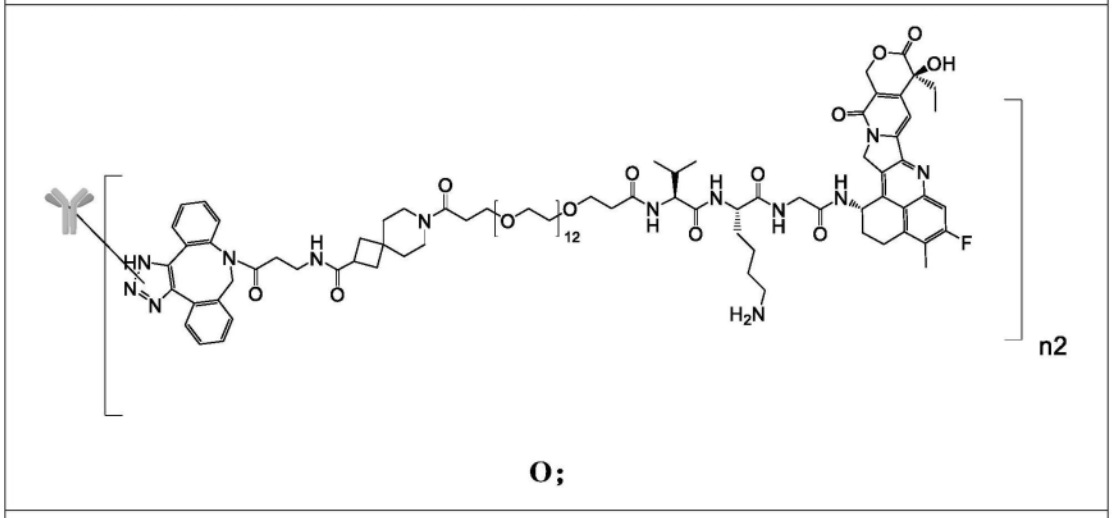
L;



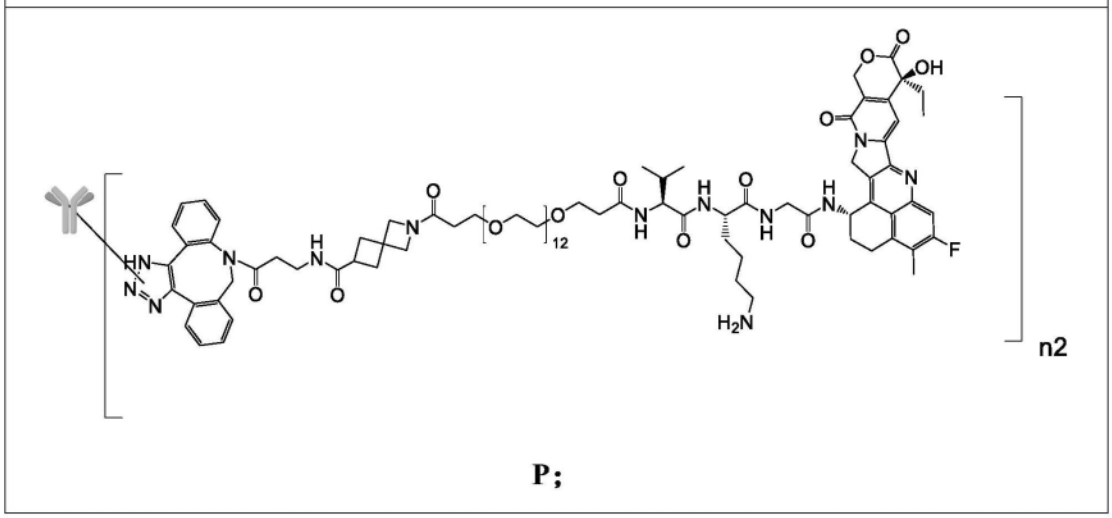
M;



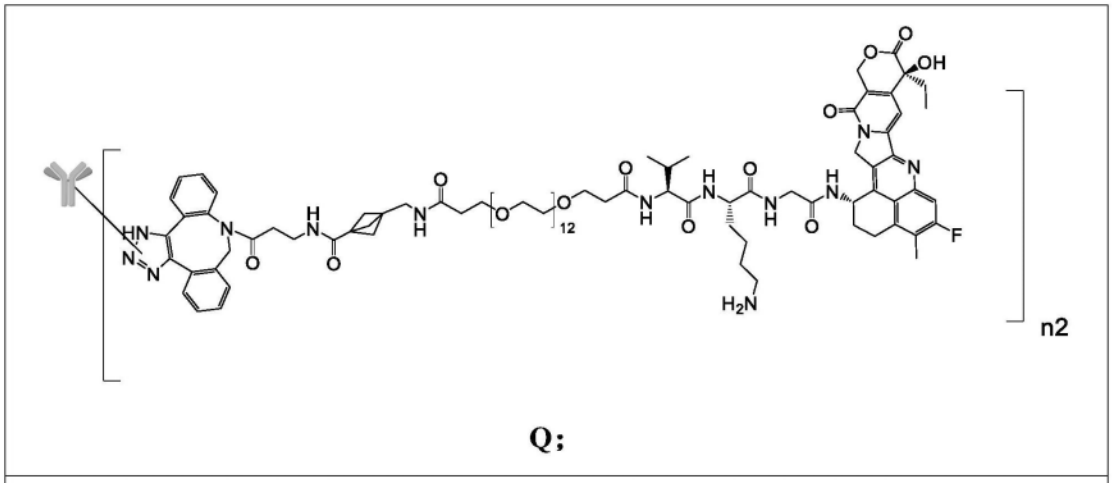
N;



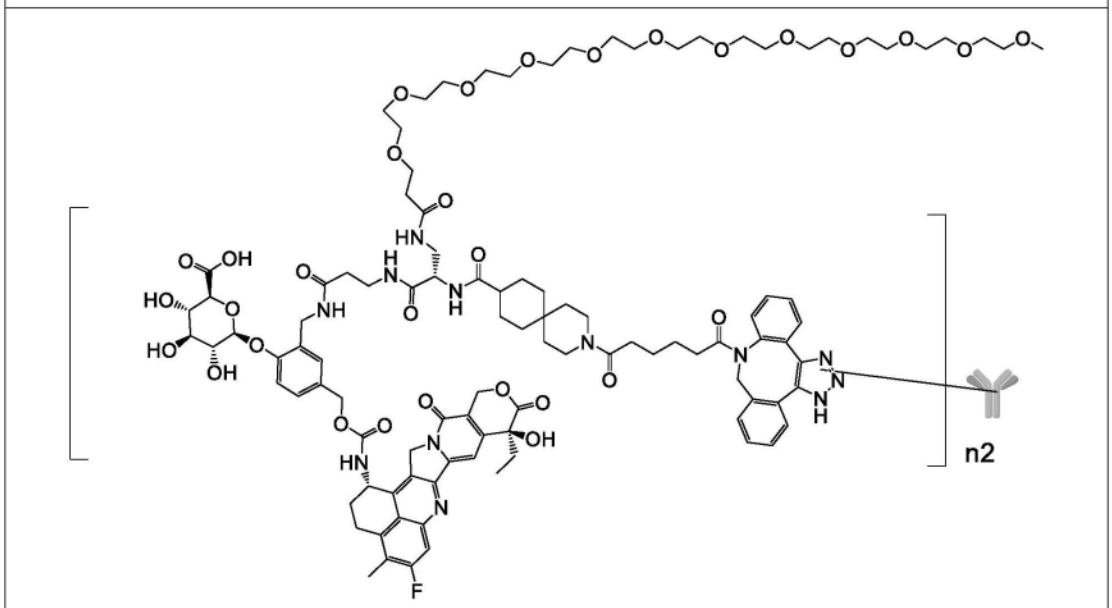
O;



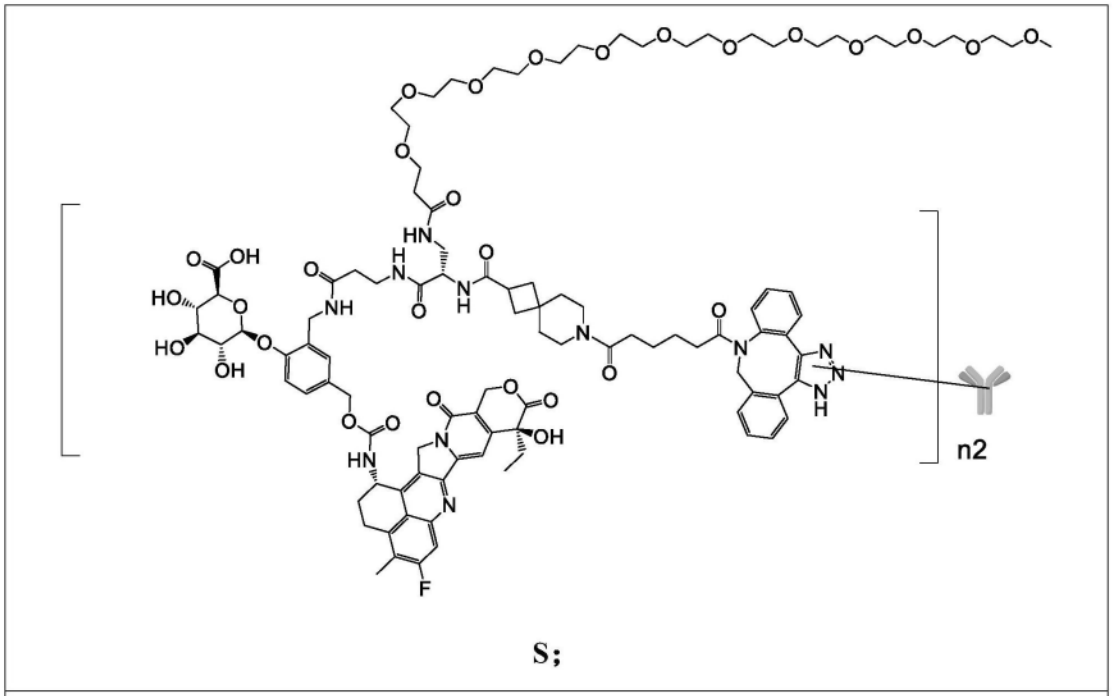
P;



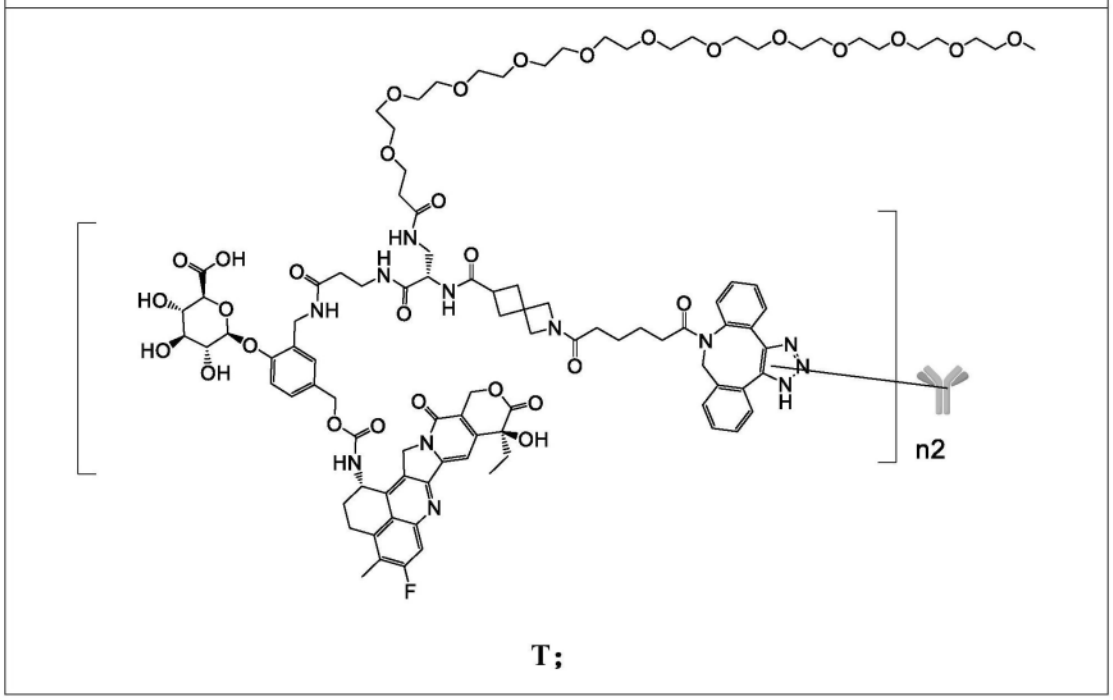
Q;



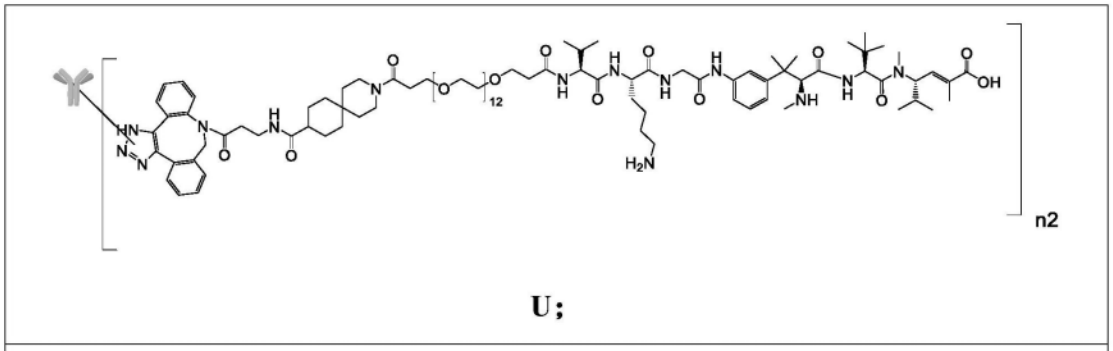
R;



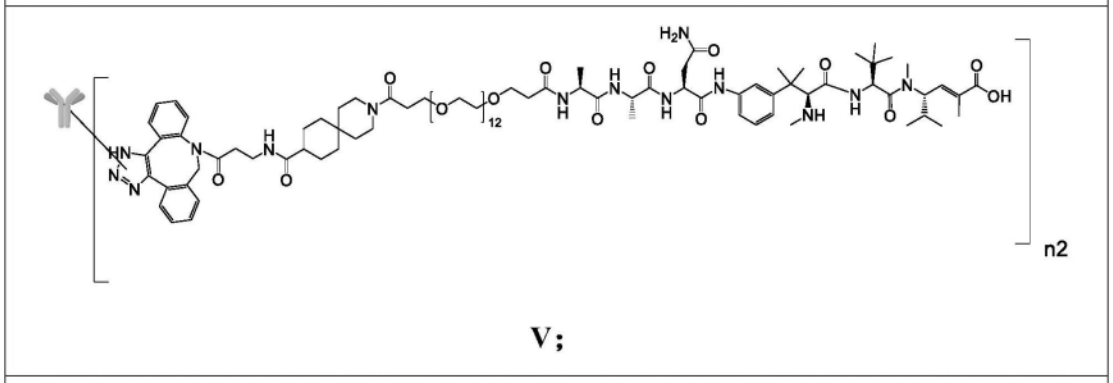
S;



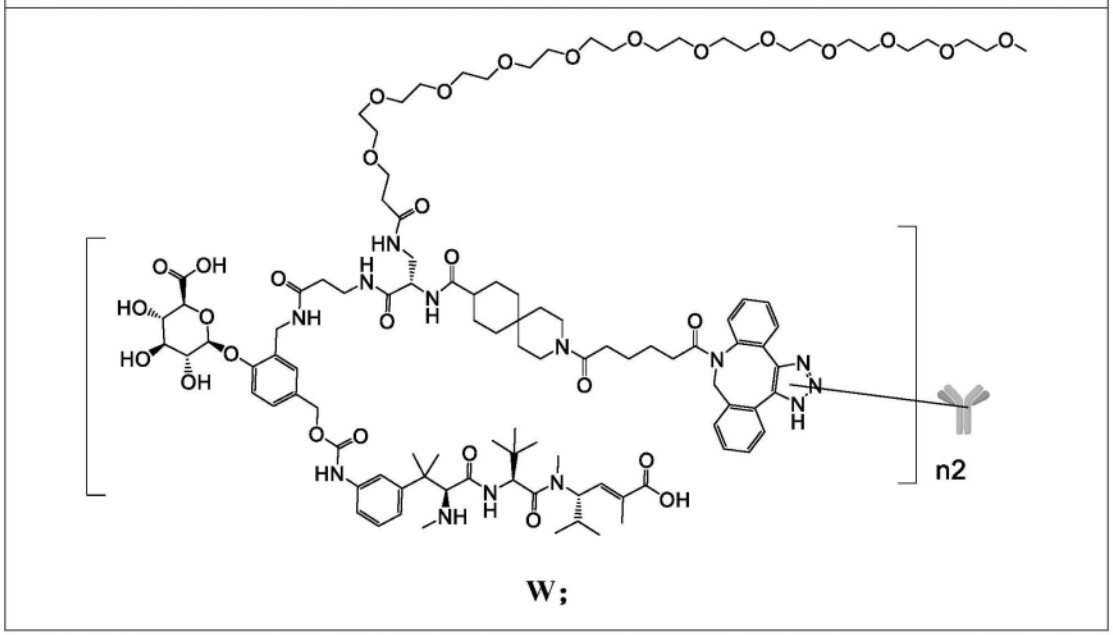
T;



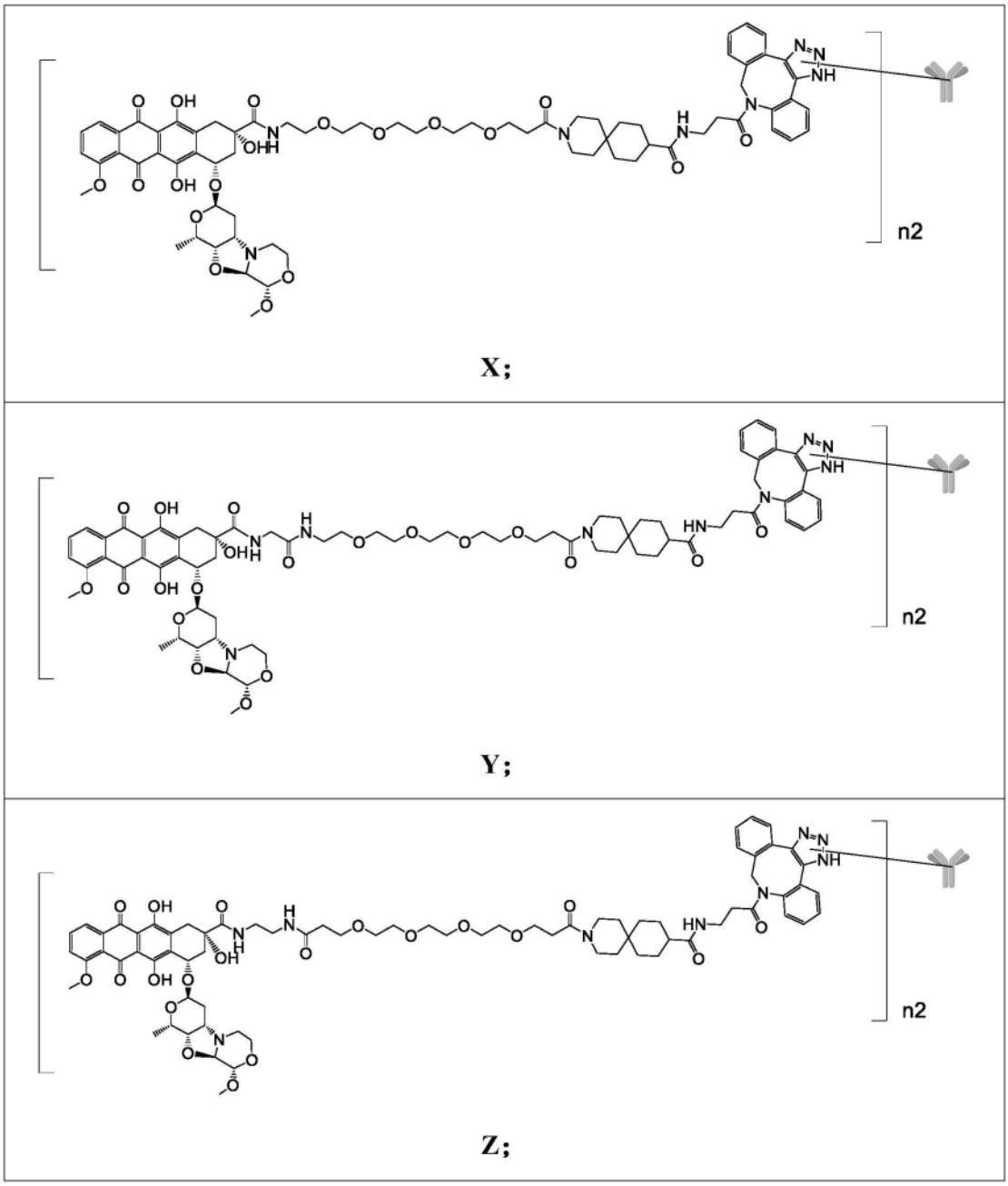
U;

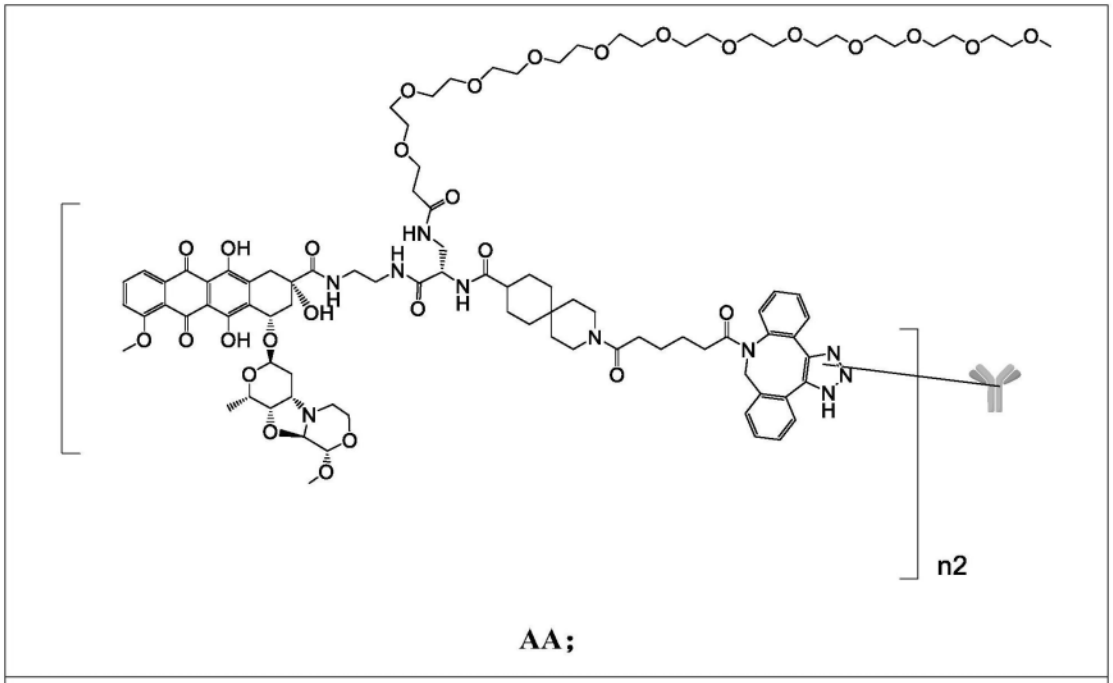


V;

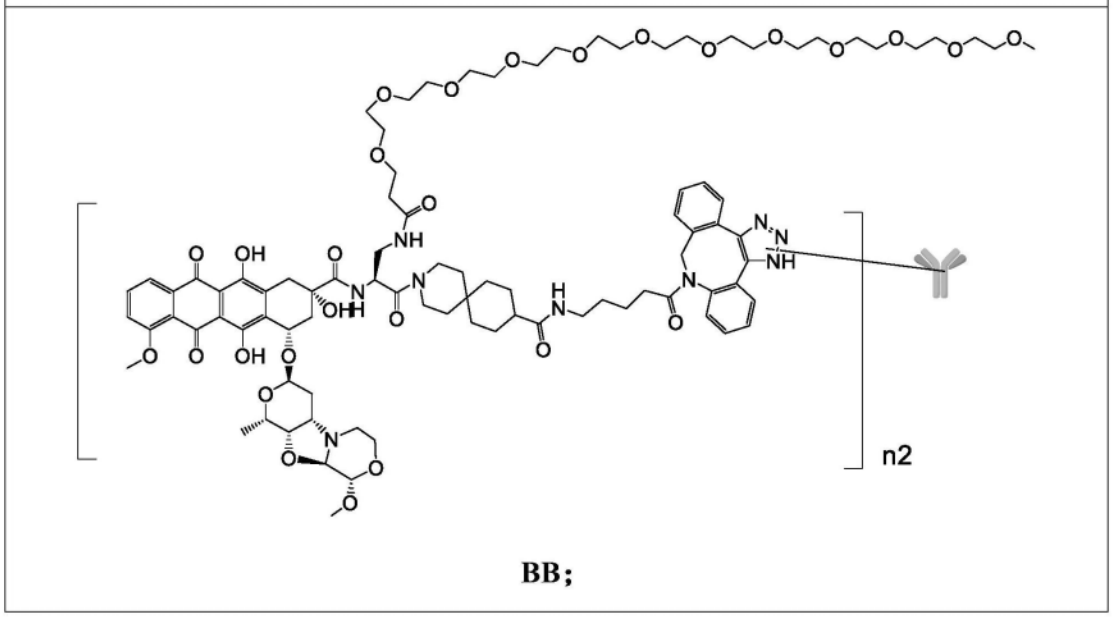


W;

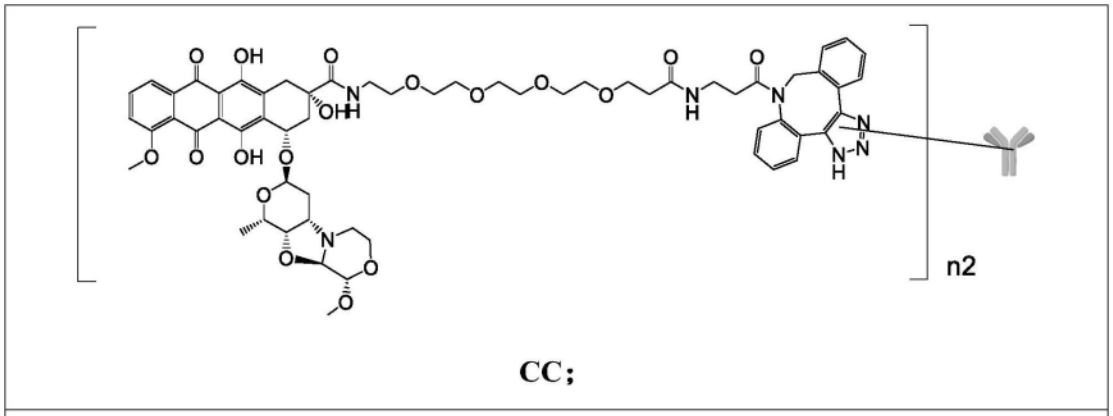

n2
X;
n2
Y;
n2
Z;



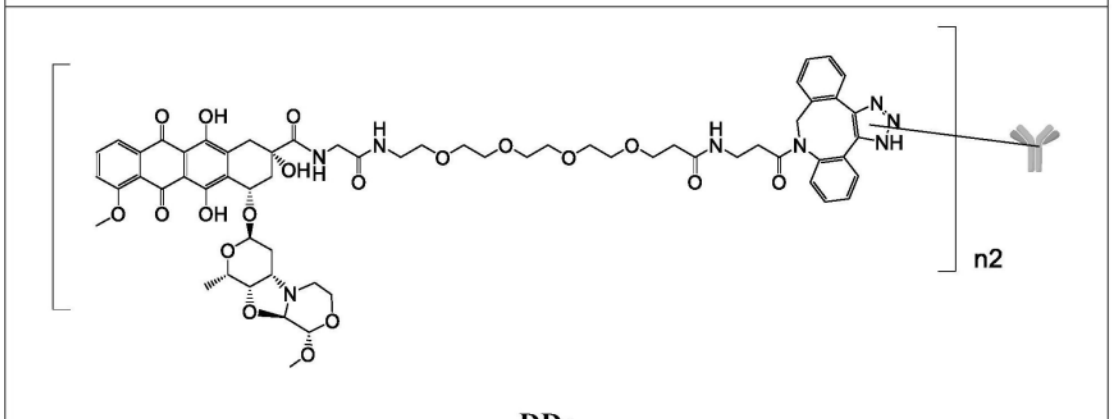
AA;



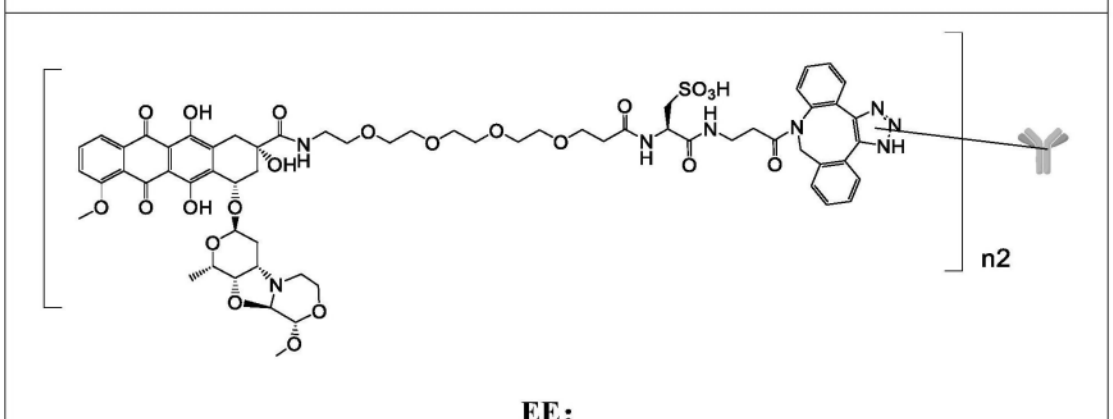
BB;



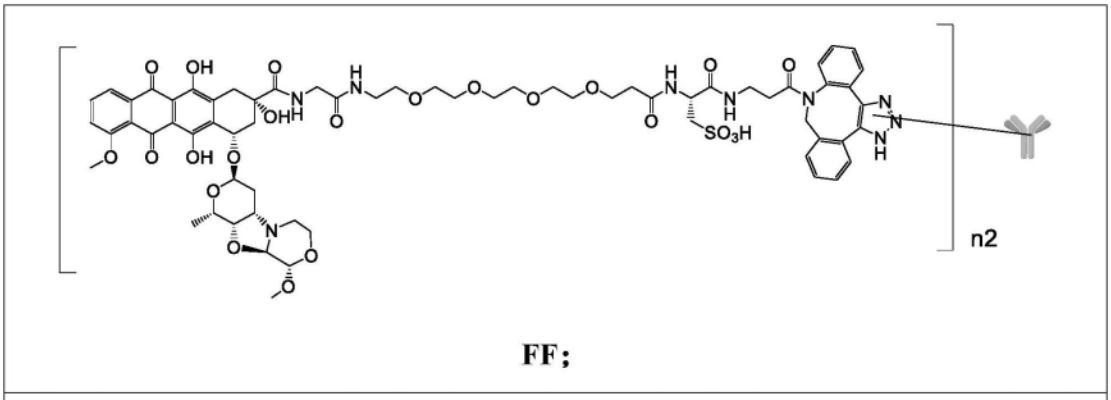
CC；



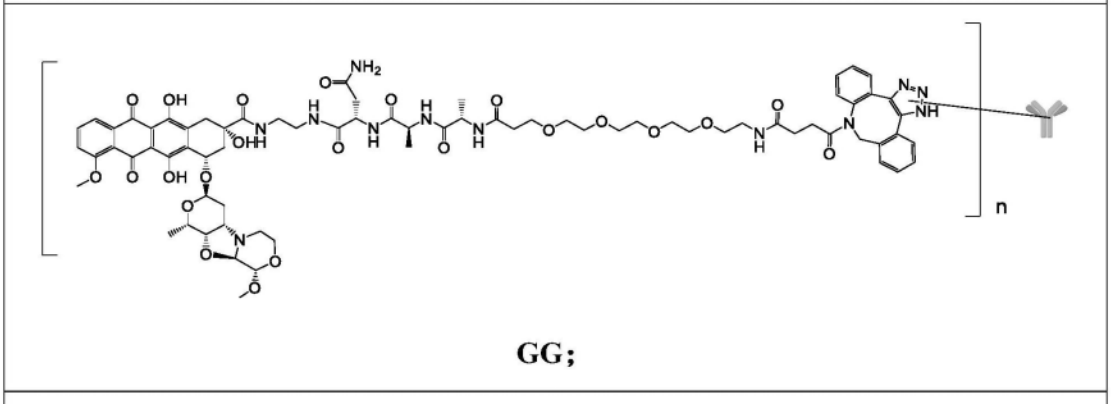
DD；



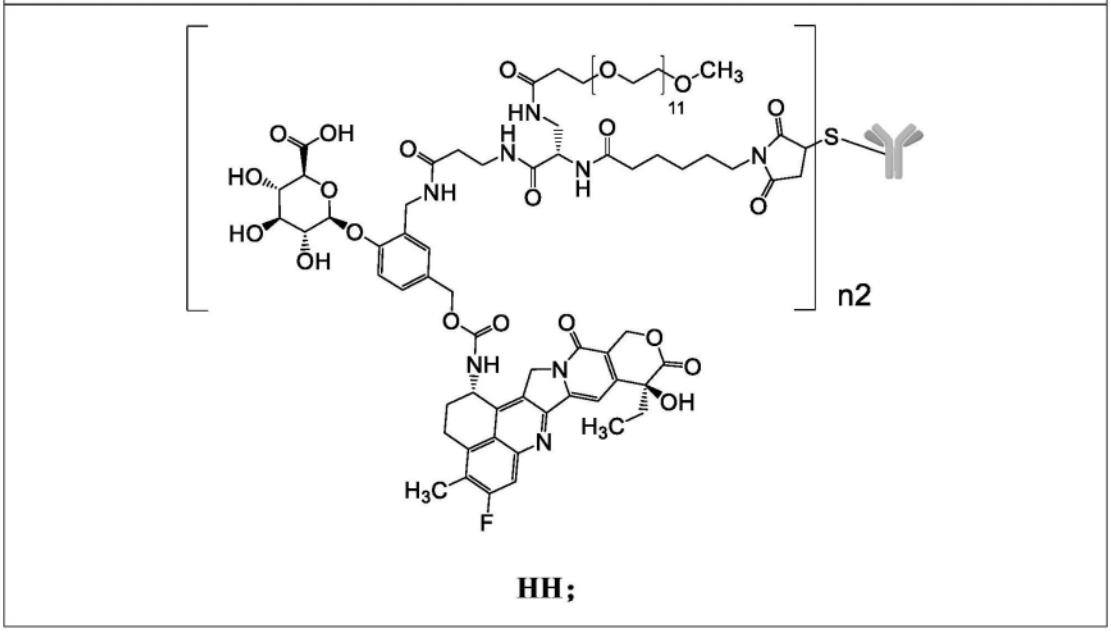
EE；



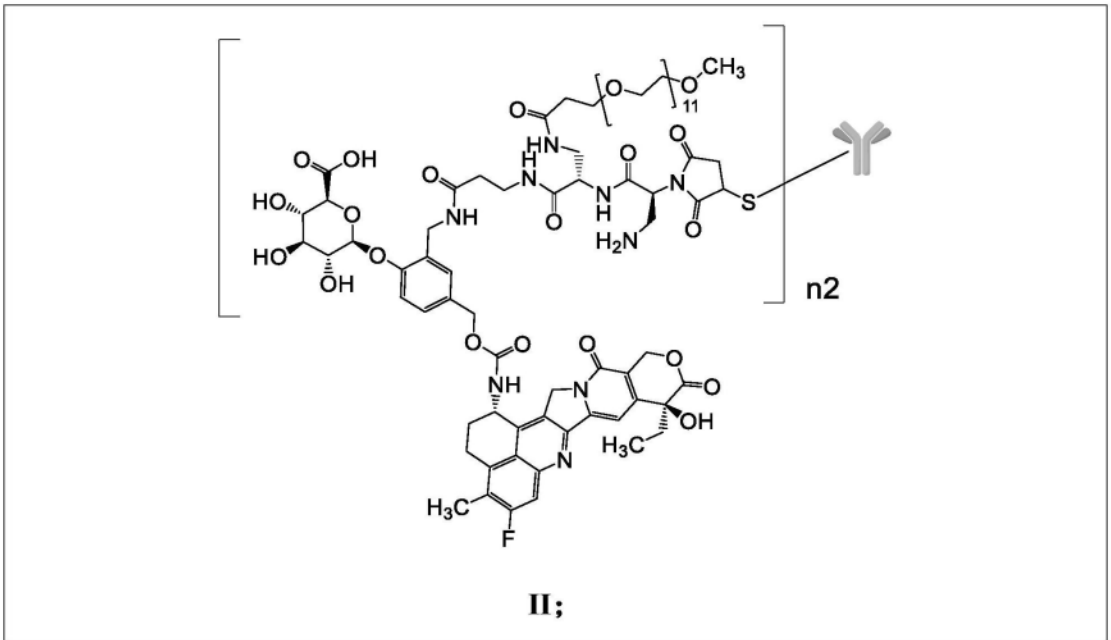
FF;



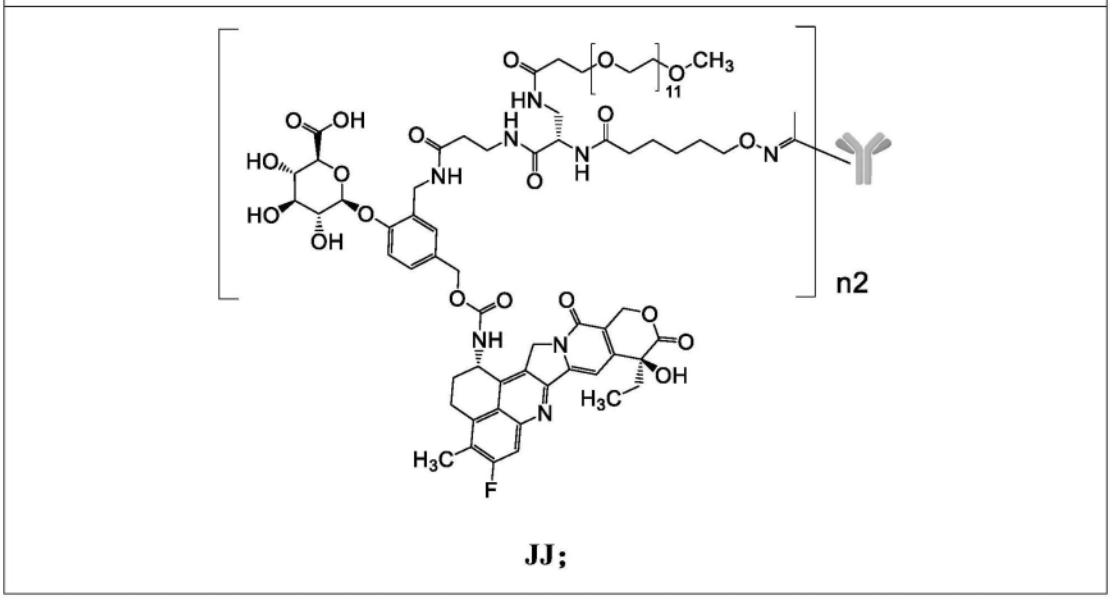
GG;



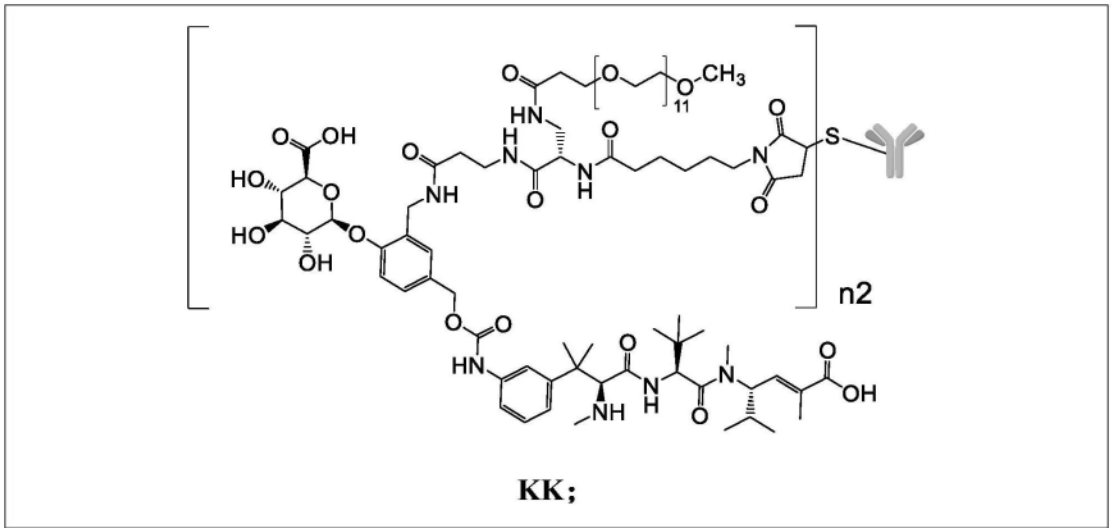
HH;



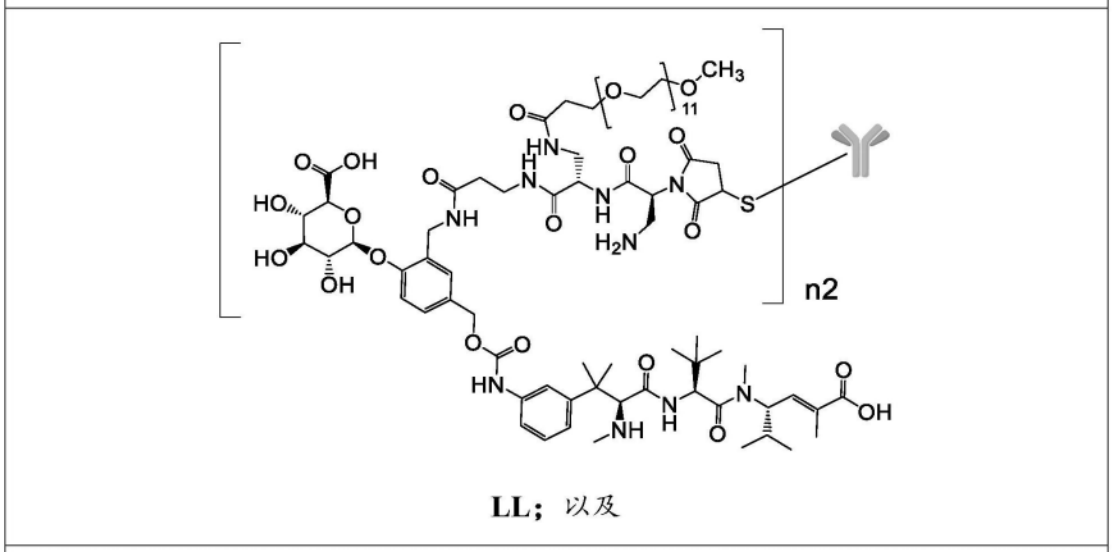
II;



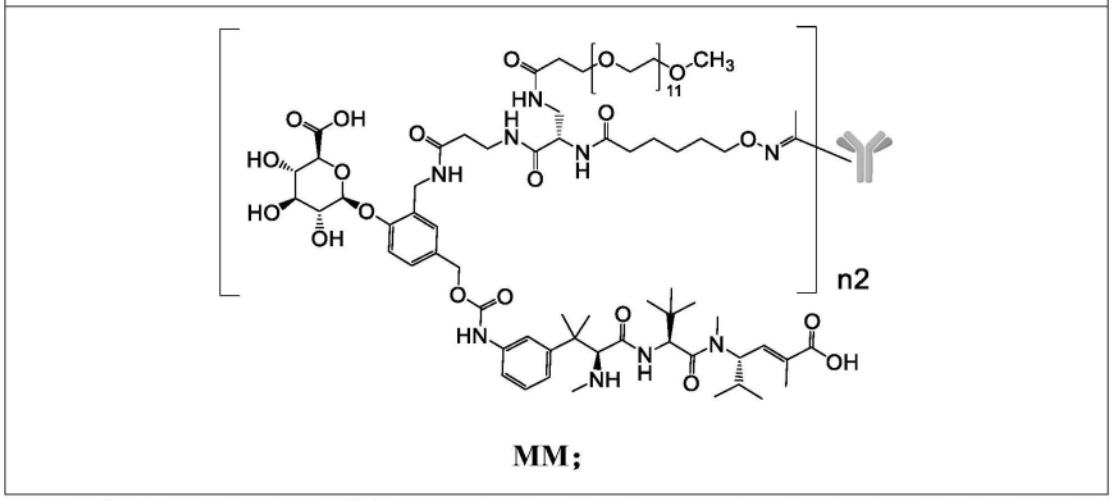
JJ;



KK；



LL；以及



MM；

其中n2是1至10的整数。

48.如权利要求46或47中任一项所述的抗体缀合物，其中n2是2至8、2至6、2至4的整数，或其中n2是2、4、6、8或10。

49.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物，其中所述抗体包含来自选自SEQ ID NO:854-1020的V_H序列的三个重链CDR或其变体，以及来自选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L序列的三个轻链CDR或其变体。

50.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1021、855/1021、856/1021、857/1021、858/1021、859/1021、860/1021、861/1021、862/1021、863/1021、864/1021、865/1021、866/1021、867/1021、868/1021、869/1021、870/1021、871/1021、872/1021、873/1021、874/1021、875/1021、876/1021、877/1021、878/1021、879/1021、880/1021、881/1021、882/1021、883/1021、884/1021、885/1021、886/1021、887/1021、888/1021、889/1021、890/1021、891/1021、892/1021、893/1021、894/1021、895/1021、896/1021、897/1021、898/1021、899/1021、900/1021、901/1021、902/1021、903/1021、904/1021、905/1021、906/1021、907/1021、908/1021、909/1021、910/1021、911/1021、912/1021、913/1021、914/1021、915/1021、916/1021、917/1021、918/1021、919/1021、920/1021、921/1021、922/1021、923/1021、924/1021、925/1021、926/1021、927/1021、928/1021、929/1021、930/1021、931/1021、932/1021、933/1021、934/1021、935/1021、936/1021、937/1021、938/1021、939/1021、940/1021、941/1021、942/1021、943/1021、944/1021、945/1021、946/1021、947/1021、948/1021、949/1021、950/1021、951/1021、952/1021、953/1021、954/1021、955/1021、956/1021、957/1021、958/1021、959/1021、960/1021、961/1021、962/1021、963/1021、964/1021、965/1021、966/1021、967/1021、968/1021、969/1021、970/1021、971/1021、972/1021、973/1021、974/1021、975/1021、976/1021、977/1021、978/1021、979/1021、980/1021、981/1021、982/1021、983/1021、984/1021、985/1021、986/1021、987/1021、988/1021、989/1021、990/1021、991/1021、992/1021、993/1021、994/1021、995/1021、996/1021、997/1021、998/1021、999/1021、1000/1021、1001/1021、1002/1021、1003/1021、1004/1021、1005/1021、1006/1021、1007/1021、1008/1021、1009/1021、1010/1021、1011/1021、1012/1021、1013/1021、1014/1021、1015/1021、1016/1021、1017/1021、1018/1021、1019/1021和1020/1021。

51.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1022、855/1022、856/1022、857/1022、858/1022、859/1022、860/1022、861/1022、862/1022、863/1022、864/1022、865/1022、866/1022、867/1022、868/1022、869/1022、870/1022、871/1022、872/1022、873/1022、874/1022、875/1022、876/1022、877/1022、878/1022、879/1022、880/1022、881/1022、882/1022、883/1022、884/1022、885/1022、886/1022、887/1022、888/1022、889/1022、890/1022、891/1022、892/1022、893/1022、894/1022、895/1022、896/1022、897/1022、898/1022、899/1022、900/1022、901/1022、902/1022、903/1022、904/1022、905/1022、906/1022、907/1022、908/1022、909/1022、910/1022、911/1022、912/1022、913/1022、914/1022、915/1022、916/1022、917/1022、918/1022、919/1022、920/1022、921/1022、922/1022、923/1022、924/1022、925/1022、926/1022、927/1022、928/1022、929/1022、930/1022、931/1022、932/1022、933/1022、934/1022、935/1022、936/1022、937/1022、938/1022、939/1022、940/1022、941/1022、942/1022、943/1022、944/1022、945/1022、946/1022、947/1022、948/1022、949/1022、950/1022、951/1022、952/1022、953/1022、954/1022、955/1022、956/1022、957/1022、958/1022、959/1022、960/1022、961/1022、962/1022、963/1022、964/1022、965/1022、966/1022、967/1022、968/1022、969/1022、970/1022、971/1022、972/1022、973/1022、974/1022、975/1022、976/1022、977/1022、978/1022、979/1022、980/1022、981/1022、

982/1022、983/1022、984/1022、985/1022、986/1022、987/1022、988/1022、989/1022、990/1022、991/1022、992/1022、993/1022、994/1022、995/1022、996/1022、997/1022、998/1022、999/1022、1000/1022、1001/1022、1002/1022、1003/1022、1004/1022、1005/1022、1006/1022、1007/1022、1008/1022、1009/1022、1010/1022、1011/1022、1012/1022、1013/1022、1014/1022、1015/1022、1016/1022、1017/1022、1018/1022、1019/1022和1020/1022。

52.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1023、855/1023、856/1023、857/1023、858/1023、859/1023、860/1023、861/1023、862/1023、863/1023、864/1023、865/1023、866/1023、867/1023、868/1023、869/1023、870/1023、871/1023、872/1023、873/1023、874/1023、875/1023、876/1023、877/1023、878/1023、879/1023、880/1023、881/1023、882/1023、883/1023、884/1023、885/1023、886/1023、887/1023、888/1023、889/1023、890/1023、891/1023、892/1023、893/1023、894/1023、895/1023、896/1023、897/1023、898/1023、899/1023、900/1023、901/1023、902/1023、903/1023、904/1023、905/1023、906/1023、907/1023、908/1023、909/1023、910/1023、911/1023、912/1023、913/1023、914/1023、915/1023、916/1023、917/1023、918/1023、919/1023、920/1023、921/1023、922/1023、923/1023、924/1023、925/1023、926/1023、927/1023、928/1023、929/1023、930/1023、931/1023、932/1023、933/1023、934/1023、935/1023、936/1023、937/1023、938/1023、939/1023、940/1023、941/1023、942/1023、943/1023、944/1023、945/1023、946/1023、947/1023、948/1023、949/1023、950/1023、951/1023、952/1023、953/1023、954/1023、955/1023、956/1023、957/1023、958/1023、959/1023、960/1023、961/1023、962/1023、963/1023、964/1023、965/1023、966/1023、967/1023、968/1023、969/1023、970/1023、971/1023、972/1023、973/1023、974/1023、975/1023、976/1023、977/1023、978/1023、979/1023、980/1023、981/1023、982/1023、983/1023、984/1023、985/1023、986/1023、987/1023、988/1023、989/1023、990/1023、991/1023、992/1023、993/1023、994/1023、995/1023、996/1023、997/1023、998/1023、999/1023、1000/1023、1001/1023、1002/1023、1003/1023、1004/1023、1005/1023、1006/1023、1007/1023、1008/1023、1009/1023、1010/1023、1011/1023、1012/1023、1013/1023、1014/1023、1015/1023、1016/1023、1017/1023、1018/1023、1019/1023和1020/1023。

53.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1024、855/1024、856/1024、857/1024、858/1024、859/1024、860/1024、861/1024、862/1024、863/1024、864/1024、865/1024、866/1024、867/1024、868/1024、869/1024、870/1024、871/1024、872/1024、873/1024、874/1024、875/1024、876/1024、877/1024、878/1024、879/1024、880/1024、881/1024、882/1024、883/1024、884/1024、885/1024、886/1024、887/1024、888/1024、889/1024、890/1024、891/1024、892/1024、893/1024、894/1024、895/1024、896/1024、897/1024、898/1024、899/1024、900/1024、901/1024、902/1024、903/1024、904/1024、905/1024、906/1024、907/1024、908/1024、909/1024、910/1024、911/1024、912/1024、913/1024、914/1024、915/1024、916/1024、917/1024、918/1024、919/1024、920/1024、921/1024、922/1024、923/1024、924/1024、925/1024、926/1024、927/1024、928/1024、929/1024、930/1024、931/1024、932/1024、933/1024、934/1024、935/1024、936/1024、937/1024、938/1024、939/

1024、940/1024、941/1024、942/1024、943/1024、944/1024、945/1024、946/1024、947/1024、948/1024、949/1024、950/1024、951/1024、952/1024、953/1024、954/1024、955/1024、956/1024、957/1024、958/1024、959/1024、960/1024、961/1024、962/1024、963/1024、964/1024、965/1024、966/1024、967/1024、968/1024、969/1024、970/1024、971/1024、972/1024、973/1024、974/1024、975/1024、976/1024、977/1024、978/1024、979/1024、980/1024、981/1024、982/1024、983/1024、984/1024、985/1024、986/1024、987/1024、988/1024、989/1024、990/1024、991/1024、992/1024、993/1024、994/1024、995/1024、996/1024、997/1024、998/1024、999/1024、1000/1024、1001/1024、1002/1024、1003/1024、1004/1024、1005/1024、1006/1024、1007/1024、1008/1024、1009/1024、1010/1024、1011/1024、1012/1024、1013/1024、1014/1024、1015/1024、1016/1024、1017/1024、1018/1024、1019/1024和1020/1024。

54.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1025、855/1025、856/1025、857/1025、858/1025、859/1025、860/1025、861/1025、862/1025、863/1025、864/1025、865/1025、866/1025、867/1025、868/1025、869/1025、870/1025、871/1025、872/1025、873/1025、874/1025、875/1025、876/1025、877/1025、878/1025、879/1025、880/1025、881/1025、882/1025、883/1025、884/1025、885/1025、886/1025、887/1025、888/1025、889/1025、890/1025、891/1025、892/1025、893/1025、894/1025、895/1025、896/1025、897/1025、898/1025、899/1025、900/1025、901/1025、902/1025、903/1025、904/1025、905/1025、906/1025、907/1025、908/1025、909/1025、910/1025、911/1025、912/1025、913/1025、914/1025、915/1025、916/1025、917/1025、918/1025、919/1025、920/1025、921/1025、922/1025、923/1025、924/1025、925/1025、926/1025、927/1025、928/1025、929/1025、930/1025、931/1025、932/1025、933/1025、934/1025、935/1025、936/1025、937/1025、938/1025、939/1025、940/1025、941/1025、942/1025、943/1025、944/1025、945/1025、946/1025、947/1025、948/1025、949/1025、950/1025、951/1025、952/1025、953/1025、954/1023、955/1025、956/1025、957/1025、958/1025、959/1025、960/1025、961/1025、962/1025、963/1023、964/1025、965/1025、966/1025、967/1025、968/1025、969/1025、970/1025、971/1025、972/1025、973/1025、974/1025、975/1025、976/1025、977/1025、978/1025、979/1025、980/1025、981/1025、982/1025、983/1025、984/1025、985/1025、986/1025、987/1025、988/1025、989/1025、990/1025、991/1025、992/1025、993/1025、994/1025、995/1025、996/1025、997/1025、998/1025、999/1025、1000/1025、1001/1025、1002/1025、1003/1025、1004/1025、1005/1025、1006/1025、1007/1025、1008/1025、1009/1025、1010/1025、1011/1025、1012/1025、1013/1025、1014/1025、1015/1025、1016/1025、1017/1025、1018/1025、1019/1025和1020/1025。

55.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1026、855/1026、856/1026、857/1026、858/1026、859/1026、860/1026、861/1026、862/1026、863/1026、864/1026、865/1026、866/1026、867/1026、868/1026、869/1026、870/1026、871/1026、872/1026、873/1026、874/1026、875/1026、876/1026、877/1026、878/1026、879/1026、880/1026、881/1026、882/1026、883/1026、884/1026、885/1026、886/1026、887/1026、888/1026、889/1026、890/1026、891/1026、892/1026、893/1026、894/1026、895/1026、896/1026、

897/1026、898/1026、899/1026、900/1026、901/1026、902/1026、903/1026、904/1026、905/1026、906/1026、907/1026、908/1026、909/1026、910/1026、911/1026、912/1026、913/1026、914/1026、915/1026、916/1026、917/1026、918/1026、919/1026、920/1026、921/1026、922/1026、923/1026、924/1026、925/1026、926/1026、927/1026、928/1026、929/1026、930/1026、931/1026、932/1026、933/1026、934/1026、935/1026、936/1026、937/1026、938/1026、939/1026、940/1026、941/1026、942/1026、943/1026、944/1026、945/1026、946/1026、947/1026、948/1026、949/1026、950/1026、951/1026、952/1026、953/1026、954/1023、955/1026、956/1026、957/1026、958/1026、959/1026、960/1026、961/1026、962/1026、963/1023、964/1026、965/1026、966/1026、967/1026、968/1026、969/1026、970/1026、971/1026、972/1026、973/1026、974/1026、975/1026、976/1026、977/1026、978/1026、979/1026、980/1026、981/1026、982/1026、983/1026、984/1026、985/1026、986/1026、987/1026、988/1026、989/1026、990/1026、991/1026、992/1026、993/1026、994/1026、995/1026、996/1026、997/1026、998/1026、999/1026、1000/1026、1001/1026、1002/1026、1003/1026、1004/1026、1005/1026、1006/1026、1007/1026、1008/1026、1009/1026、1010/1026、1011/1026、1012/1026、1013/1026、1014/1026、1015/1026、1016/1026、1017/1026、1018/1026、1019/1026和1020/1026。

56.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:854-1020的V_H。

57.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L。

58.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1021、855/1021、856/1021、857/1021、858/1021、859/1021、860/1021、861/1021、862/1021、863/1021、864/1021、865/1021、866/1021、867/1021、868/1021、869/1021、870/1021、871/1021、872/1021、873/1021、874/1021、875/1021、876/1021、877/1021、878/1021、879/1021、880/1021、881/1021、882/1021、883/1021、884/1021、885/1021、886/1021、887/1021、888/1021、889/1021、890/1021、891/1021、892/1021、893/1021、894/1021、895/1021、896/1021、897/1021、898/1021、899/1021、900/1021、901/1021、902/1021、903/1021、904/1021、905/1021、906/1021、907/1021、908/1021、909/1021、910/1021、911/1021、912/1021、913/1021、914/1021、915/1021、916/1021、917/1021、918/1021、919/1021、920/1021、921/1021、922/1021、923/1021、924/1021、925/1021、926/1021、927/1021、928/1021、929/1021、930/1021、931/1021、932/1021、933/1021、934/1021、935/1021、936/1021、937/1021、938/1021、939/1021、940/1021、941/1021、942/1021、943/1021、944/1021、945/1021、946/1021、947/1021、948/1021、949/1021、950/1021、951/1021、952/1021、953/1021、954/1021、955/1021、956/1021、957/1021、958/1021、959/1021、960/1021、961/1021、962/1021、963/1021、964/1021、965/1021、966/1021、967/1021、968/1021、969/1021、970/1021、971/1021、972/1021、973/1021、974/1021、975/1021、976/1021、977/1021、978/1021、979/1021、980/1021、981/1021、982/1021、983/1021、984/1021、985/1021、986/1021、987/1021、988/1021、989/1021、990/1021、991/1021、992/1021、993/1021、994/1021、995/1021、996/1021、997/1021、998/1021、999/1021、1000/1021、1001/1021、1002/1021、1003/1021、1004/1021、1005/1021、1006/1021、1007/1021、1008/1021、1009/1021、1010/

1021、1011/1021、1012/1021、1013/1021、1014/1021、1015/1021、1016/1021、1017/1021、1018/1021、1019/1021和1020/1021。

59.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1022、855/1022、856/1022、857/1022、858/1022、859/1022、860/1022、861/1022、862/1022、863/1022、864/1022、865/1022、866/1022、867/1022、868/1022、869/1022、870/1022、871/1022、872/1022、873/1022、874/1022、875/1022、876/1022、877/1022、878/1022、879/1022、880/1022、881/1022、882/1022、883/1022、884/1022、885/1022、886/1022、887/1022、888/1022、889/1022、890/1022、891/1022、892/1022、893/1022、894/1022、895/1022、896/1022、897/1022、898/1022、899/1022、900/1022、901/1022、902/1022、903/1022、904/1022、905/1022、906/1022、907/1022、908/1022、909/1022、910/1022、911/1022、912/1022、913/1022、914/1022、915/1022、916/1022、917/1022、918/1022、919/1022、920/1022、921/1022、922/1022、923/1022、924/1022、925/1022、926/1022、927/1022、928/1022、929/1022、930/1022、931/1022、932/1022、933/1022、934/1022、935/1022、936/1022、937/1022、938/1022、939/1022、940/1022、941/1022、942/1022、943/1022、944/1022、945/1022、946/1022、947/1022、948/1022、949/1022、950/1022、951/1022、952/1022、953/1022、954/1022、955/1022、956/1022、957/1022、958/1022、959/1022、960/1022、961/1022、962/1022、963/1022、964/1022、965/1022、966/1022、967/1022、968/1022、969/1022、970/1022、971/1022、972/1022、973/1022、974/1022、975/1022、976/1022、977/1022、978/1022、979/1022、980/1022、981/1022、982/1022、983/1022、984/1022、985/1022、986/1022、987/1022、988/1022、989/1022、990/1022、991/1022、992/1022、993/1022、994/1022、995/1022、996/1022、997/1022、998/1022、999/1022、1000/1022、1001/1022、1002/1022、1003/1022、1004/1022、1005/1022、1006/1022、1007/1022、1008/1022、1009/1022、1010/1022、1011/1022、1012/1022、1013/1022、1014/1022、1015/1022、1016/1022、1017/1022、1018/1022、1019/1022和1020/1022。

60.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1023、855/1023、856/1023、857/1023、858/1023、859/1023、860/1023、861/1023、862/1023、863/1023、864/1023、865/1023、866/1023、867/1023、868/1023、869/1023、870/1023、871/1023、872/1023、873/1023、874/1023、875/1023、876/1023、877/1023、878/1023、879/1023、880/1023、881/1023、882/1023、883/1023、884/1023、885/1023、886/1023、887/1023、888/1023、889/1023、890/1023、891/1023、892/1023、893/1023、894/1023、895/1023、896/1023、897/1023、898/1023、899/1023、900/1023、901/1023、902/1023、903/1023、904/1023、905/1023、906/1023、907/1023、908/1023、909/1023、910/1023、911/1023、912/1023、913/1023、914/1023、915/1023、916/1023、917/1023、918/1023、919/1023、920/1023、921/1023、922/1023、923/1023、924/1023、925/1023、926/1023、927/1023、928/1023、929/1023、930/1023、931/1023、932/1023、933/1023、934/1023、935/1023、936/1023、937/1023、938/1023、939/1023、940/1023、941/1023、942/1023、943/1023、944/1023、945/1023、946/1023、947/1023、948/1023、949/1023、950/1023、951/1023、952/1023、953/1023、954/1023、955/1023、956/1023、957/1023、958/1023、959/1023、960/1023、961/1023、962/1023、963/1023、964/1023、965/1023、966/1023、967/1023、968/1023、969/

1023、970/1023、971/1023、972/1023、973/1023、974/1023、975/1023、976/1023、977/1023、978/1023、979/1023、980/1023、981/1023、982/1023、983/1023、984/1023、985/1023、986/1023、987/1023、988/1023、989/1023、990/1023、991/1023、992/1023、993/1023、994/1023、995/1023、996/1023、997/1023、998/1023、999/1023、1000/1023、1001/1023、1002/1023、1003/1023、1004/1023、1005/1023、1006/1023、1007/1023、1008/1023、1009/1023、1010/1023、1011/1023、1012/1023、1013/1023、1014/1023、1015/1023、1016/1023、1017/1023、1018/1023、1019/1023和1020/1023。

61.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1024、855/1024、856/1024、857/1024、858/1024、859/1024、860/1024、861/1024、862/1024、863/1024、864/1024、865/1024、866/1024、867/1024、868/1024、869/1024、870/1024、871/1024、872/1024、873/1024、874/1024、875/1024、876/1024、877/1024、878/1024、879/1024、880/1024、881/1024、882/1024、883/1024、884/1024、885/1024、886/1024、887/1024、888/1024、889/1024、890/1024、891/1024、892/1024、893/1024、894/1024、895/1024、896/1024、897/1024、898/1024、899/1024、900/1024、901/1024、902/1024、903/1024、904/1024、905/1024、906/1024、907/1024、908/1024、909/1024、910/1024、911/1024、912/1024、913/1024、914/1024、915/1024、916/1024、917/1024、918/1024、919/1024、920/1024、921/1024、922/1024、923/1024、924/1024、925/1024、926/1024、927/1024、928/1024、929/1024、930/1024、931/1024、932/1024、933/1024、934/1024、935/1024、936/1024、937/1024、938/1024、939/1024、940/1024、941/1024、942/1024、943/1024、944/1024、945/1024、946/1024、947/1024、948/1024、949/1024、950/1024、951/1024、952/1024、953/1024、954/1024、955/1024、956/1024、957/1024、958/1024、959/1024、960/1024、961/1024、962/1024、963/1024、964/1024、965/1024、966/1024、967/1024、968/1024、969/1024、970/1024、971/1024、972/1024、973/1024、974/1024、975/1024、976/1024、977/1024、978/1024、979/1024、980/1024、981/1024、982/1024、983/1024、984/1024、985/1024、986/1024、987/1024、988/1024、989/1024、990/1024、991/1024、992/1024、993/1024、994/1024、995/1024、996/1024、997/1024、998/1024、999/1024、1000/1024、1001/1024、1002/1024、1003/1024、1004/1024、1005/1024、1006/1024、1007/1024、1008/1024、1009/1024、1010/1024、1011/1024、1012/1024、1013/1024、1014/1024、1015/1024、1016/1024、1017/1024、1018/1024、1019/1024和1020/1024。

62.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1025、855/1025、856/1025、857/1025、858/1025、859/1025、860/1025、861/1025、862/1025、863/1025、864/1025、865/1025、866/1025、867/1025、868/1025、869/1025、870/1025、871/1025、872/1025、873/1025、874/1025、875/1025、876/1025、877/1025、878/1025、879/1025、880/1025、881/1025、882/1025、883/1025、884/1025、885/1025、886/1025、887/1025、888/1025、889/1025、890/1025、891/1025、892/1025、893/1025、894/1025、895/1025、896/1025、897/1025、898/1025、899/1025、900/1025、901/1025、902/1025、903/1025、904/1025、905/1025、906/1025、907/1025、908/1025、909/1025、910/1025、911/1025、912/1025、913/1025、914/1025、915/1025、916/1025、917/1025、918/1025、919/1025、920/1025、921/1025、922/1025、923/1025、924/1025、925/1025、926/1025、

927/1025、928/1025、929/1025、930/1025、931/1025、932/1025、933/1025、934/1025、935/1025、936/1025、937/1025、938/1025、939/1025、940/1025、941/1025、942/1025、943/1025、944/1025、945/1025、946/1025、947/1025、948/1025、949/1025、950/1025、951/1025、952/1025、953/1025、954/1025、955/1025、956/1025、957/1025、958/1025、959/1025、960/1025、961/1025、962/1025、963/1025、964/1025、965/1025、966/1025、967/1025、968/1025、969/1025、970/1025、971/1025、972/1025、973/1025、974/1025、975/1025、976/1025、977/1025、978/1025、979/1025、980/1025、981/1025、982/1025、983/1025、984/1025、985/1025、986/1025、987/1025、988/1025、989/1025、990/1025、991/1025、992/1025、993/1025、994/1025、995/1025、996/1025、997/1025、998/1025、999/1025、1000/1025、1001/1025、1002/1025、1003/1025、1004/1025、1005/1025、1006/1025、1007/1025、1008/1025、1009/1025、1010/1025、1011/1025、1012/1025、1013/1025、1014/1025、1015/1025、1016/1025、1017/1025、1018/1025、1019/1025和1020/1025。

63.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1026、855/1026、856/1026、857/1026、858/1026、859/1026、860/1026、861/1026、862/1026、863/1026、864/1026、865/1026、866/1026、867/1026、868/1026、869/1026、870/1026、871/1026、872/1026、873/1026、874/1026、875/1026、876/1026、877/1026、878/1026、879/1026、880/1026、881/1026、882/1026、883/1026、884/1026、885/1026、886/1026、887/1026、888/1026、889/1026、890/1026、891/1026、892/1026、893/1026、894/1026、895/1026、896/1026、897/1026、898/1026、899/1026、900/1026、901/1026、902/1026、903/1026、904/1026、905/1026、906/1026、907/1026、908/1026、909/1026、910/1026、911/1026、912/1026、913/1026、914/1026、915/1026、916/1026、917/1026、918/1026、919/1026、920/1026、921/1026、922/1026、923/1026、924/1026、925/1026、926/1026、927/1026、928/1026、929/1026、930/1026、931/1026、932/1026、933/1026、934/1026、935/1026、936/1026、937/1026、938/1026、939/1026、940/1026、941/1026、942/1026、943/1026、944/1026、945/1026、946/1026、947/1026、948/1026、949/1026、950/1026、951/1026、952/1026、953/1026、954/1026、955/1026、956/1026、957/1026、958/1026、959/1026、960/1026、961/1026、962/1026、963/1026、964/1026、965/1026、966/1026、967/1026、968/1026、969/1026、970/1026、971/1026、972/1026、973/1026、974/1026、975/1026、976/1026、977/1026、978/1026、979/1026、980/1026、981/1026、982/1026、983/1026、984/1026、985/1026、986/1026、987/1026、988/1026、989/1026、990/1026、991/1026、992/1026、993/1026、994/1026、995/1026、996/1026、997/1026、998/1026、999/1026、1000/1026、1001/1026、1002/1026、1003/1026、1004/1026、1005/1026、1006/1026、1007/1026、1008/1026、1009/1026、1010/1026、1011/1026、1012/1026、1013/1026、1014/1026、1015/1026、1016/1026、1017/1026、1018/1026、1019/1026和1020/1026。

64.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含根据以下HC CDR组中之一的三个Chothia HC CDR:SEQ ID NO:4/338/672;5/339/673;6/340/674;7/341/675;8/342/676;9/343/677;10/344/678;11/345/679;12/346/680;13/347/681;14/348/682;15/349/683;16/350/684;17/351/685;18/352/686;19/353/687;20/354/688;21/355/689;22/356/690;23/357/691;24/358/692;25/359/693;26/360/694;27/361/695;28/362/

696;29/363/697;30/364/698;31/365/699;32/366/700;33/367/701;34/368/702;35/369/703;36/370/704;37/371/705;38/372/706;39/373/707;40/374/708;41/375/709;42/376/710;43/377/711;44/378/712;45/379/713;46/380/714;47/381/715;48/382/716;49/383/717;50/384/718;51/385/719;52/386/720;53/387/721;54/388/722;55/389/723;56/390/724;57/391/725;58/392/726;59/393/727;60/394/728;61/395/729;62/396/730;63/397/731;64/398/732;65/399/733;66/400/734;67/401/735;68/402/736;69/403/737;70/404/738;71/405/739;72/406/740;73/407/741;74/408/742;75/409/743;76/410/744;77/411/745;78/412/746;79/413/747;80/414/748;81/415/749;82/416/750;83/417/751;84/418/752;85/419/753;86/420/754;87/421/755;88/422/756;89/423/757;90/424/758;91/425/759;92/426/760;93/427/761;94/428/762;95/429/763;96/430/764;97/431/765;98/432/766;99/433/767;100/434/768;101/435/769;102/436/770;103/437/771;104/438/772;105/439/773;106/440/774;107/441/775;108/442/776;109/443/777;110/444/778;111/445/779;112/446/780;113/447/781;114/448/782;115/449/783;116/450/784;117/451/785;118/452/786;119/453/787;120/454/788;121/455/789;122/456/790;123/457/791;124/458/792;125/459/793;126/460/794;127/461/795;128/462/796;129/463/797;130/464/798;131/465/799;132/466/800;133/467/801;134/468/802;135/469/803;136/470/804;137/471/805;138/472/806;139/473/807;140/474/808;141/475/809;142/476/810;143/477/811;144/478/812;145/479/813;146/480/814;147/481/815;148/482/816;149/483/817;150/484/818;151/485/819;152/486/820;153/487/821;154/488/822;155/489/823;156/490/824;157/491/825;158/492/826;159/493/827;160/494/828;161/495/829;162/496/830;163/497/831;164/498/832;165/499/833;166/500/834;167/501/835;168/502/836;169/503/837;和170/504/838。

65.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含根据以下CDR组中之一的六个CDR:SEQ ID NO:4/338/672/839/844/849;5/339/673/839/844/849;6/340/674/839/844/849;7/341/675/839/844/849;8/342/676/839/844/849;9/343/677/839/844/849;10/344/678/839/844/849;11/345/679/839/844/849;12/346/680/839/844/849;13/347/681/839/844/849;14/348/682/839/844/849;15/349/683/839/844/849;16/350/684/839/844/849;17/351/685/839/844/849;18/352/686/839/844/849;19/353/687/839/844/849;20/354/688/839/844/849;21/355/689/839/844/849;22/356/690/839/844/849;23/357/691/839/844/849;24/358/692/839/844/849;25/359/693/839/844/849;26/360/694/839/844/849;27/361/695/839/844/849;28/362/696/839/844/849;29/363/697/839/844/849;30/364/698/839/844/849;31/365/699/839/844/849;32/366/700/839/844/849;33/367/701/839/844/849;34/368/702/839/844/849;35/369/703/839/844/849;36/370/704/839/844/849;37/371/705/839/844/849;38/372/706/839/844/849;39/373/707/839/844/849;40/374/708/839/844/849;41/375/709/839/844/849;42/376/710/839/844/849;43/377/711/839/844/849;44/378/712/839/844/849;45/379/713/839/844/849;46/380/714/839/844/849;47/381/715/839/844/849;48/382/716/839/844/849;49/383/717/839/844/849;50/384/718/839/844/849;51/385/719/839/844/849;52/386/720/839/844/849;53/387/721/839/844/849;54/388/722/839/844/849;55/389/723/839/844/849;56/390/

724/839/844/849;57/391/725/839/844/849;58/392/726/839/844/849;59/393/727/839/844/849;60/394/728/839/844/849;61/395/729/839/844/849;62/396/730/839/844/849;63/397/731/839/844/849;64/398/732/839/844/849;65/399/733/839/844/849;66/400/734/839/844/849;67/401/735/839/844/849;68/402/736/839/844/849;69/403/737/839/844/849;70/404/738/839/844/849;71/405/739/839/844/849;72/406/740/839/844/849;73/407/741/839/844/849;74/408/742/839/844/849;75/409/743/839/844/849;76/410/744/839/844/849;77/411/745/839/844/849;78/412/746/839/844/849;79/413/747/839/844/849;80/414/748/839/844/849;81/415/749/839/844/849;82/416/750/839/844/849;83/417/751/839/844/849;84/418/752/839/844/849;85/419/753/839/844/849;86/420/754/839/844/849;87/421/755/839/844/849;88/422/756/839/844/849;89/423/757/839/844/849;90/424/758/839/844/849;91/425/759/839/844/849;92/426/760/839/844/849;93/427/761/839/844/849;94/428/762/839/844/849;95/429/763/839/844/849;96/430/764/839/844/849;97/431/765/839/844/849;98/432/766/839/844/849;99/433/767/839/844/849;100/434/768/839/844/849;101/435/769/839/844/849;102/436/770/839/844/849;103/437/771/839/844/849;104/438/772/839/844/849;105/439/773/839/844/849;106/440/774/839/844/849;107/441/775/839/844/849;108/442/776/839/844/849;109/443/777/839/844/849;110/444/778/839/844/849;111/445/779/839/844/849;112/446/780/839/844/849;113/447/781/839/844/849;114/448/782/839/844/849;115/449/783/839/844/849;116/450/784/839/844/849;117/451/785/839/844/849;118/452/786/839/844/849;119/453/787/839/844/849;120/454/788/839/844/849;121/455/789/839/844/849;122/456/790/839/844/849;123/457/791/839/844/849;124/458/792/839/844/849;125/459/793/839/844/849;126/460/794/839/844/849;127/461/795/839/844/849;128/462/796/839/844/849;129/463/797/839/844/849;130/464/798/839/844/849;131/465/799/839/844/849;132/466/800/839/844/849;133/467/801/839/844/849;134/468/802/839/844/849;135/469/803/839/844/849;136/470/804/839/844/849;137/471/805/839/844/849;138/472/806/839/844/849;139/473/807/839/844/849;140/474/808/839/844/849;141/475/809/839/844/849;142/476/810/839/844/849;143/477/811/839/844/849;144/478/812/839/844/849;145/479/813/840/845/850;146/480/814/840/845/850;147/481/815/840/845/850;148/482/816/840/845/850;149/483/817/840/845/850;150/484/818/840/845/850;151/485/819/840/845/850;152/486/820/840/845/850;153/487/821/840/845/850;154/488/822/840/845/850;155/489/823/840/845/850;156/490/824/840/845/850;157/491/825/840/845/850;158/492/826/840/845/850;159/493/827/840/845/850;160/494/828/840/845/850;161/495/829/840/845/850;162/496/830/840/845/850;163/497/831/840/845/850;164/498/832/840/845/850;165/499/833/840/845/850;166/500/834/840/845/850;167/501/835/840/845/850;168/502/836/840/845/850;169/503/837/840/845/850;170/504/838/840/845/850;145/479/813/841/846/851;146/480/814/841/846/851;147/481/815/841/846/851;148/482/816/841/846/851;149/483/817/841/846/851;150/484/818/841/846/851;151/485/819/841/846/851;152/486/820/841/846/851;153/487/821/841/846/851;154/488/822/841/846/851;155/489/823/841/846/851;

156/490/824/841/846/851;157/491/825/841/846/851;158/492/826/841/846/851;159/493/827/841/846/851;160/494/828/841/846/851;161/495/829/841/846/851;162/496/830/841/846/851;163/497/831/841/846/851;164/498/832/841/846/851;165/499/833/841/846/851;166/500/834/841/846/851;167/501/835/841/846/851;168/502/836/841/846/851;169/503/837/841/846/851;和170/504/838/841/846/851。

66.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含根据以下HC CDR组中之一的三个Kabat HC CDR:SEQ ID NO:171/505/672;172/506/673;173/507/674;174/508/675;175/509/676;176/510/677;177/511/678;178/512/679;179/513/680;180/514/681;181/515/682;182/516/683;183/517/684;184/518/685;185/519/686;186/520/687;187/521/688;188/522/689;189/523/690;190/524/691;191/525/692;192/526/693;193/527/694;194/528/695;195/529/696;196/530/697;197/531/698;198/532/699;199/533/700;200/534/701;201/535/702;202/536/703;203/537/704;204/538/705;205/539/706;206/540/707;207/541/708;208/542/709;209/543/710;210/544/711;211/545/712;212/546/713;213/547/714;214/548/715;215/549/716;216/550/717;217/551/718;218/552/719;219/553/720;220/554/721;221/555/722;222/556/723;223/557/724;224/558/725;225/559/726;226/560/727;227/561/728;228/562/729;229/563/730;230/564/731;231/565/732;232/566/733;233/567/734;234/568/735;235/569/736;236/570/737;237/571/738;238/572/739;239/573/740;240/574/741;241/575/742;242/576/743;243/577/744;244/578/745;245/579/746;246/580/747;247/581/748;248/582/749;249/583/750;250/584/751;251/585/752;252/586/753;253/587/754;254/588/755;255/589/756;256/590/757;257/591/758;258/592/759;259/593/760;260/594/761;261/595/762;262/596/763;263/597/764;264/598/765;265/599/766;266/600/767;267/601/768;268/602/769;269/603/770;270/604/771;271/605/772;272/606/773;273/607/774;274/608/775;275/609/776;276/610/777;277/611/778;278/612/779;279/613/780;280/614/781;281/615/782;282/616/783;283/617/784;284/618/785;285/619/786;286/620/787;287/621/788;288/622/789;289/623/790;290/624/791;291/625/792;292/626/793;293/627/794;294/628/795;295/629/796;296/630/797;297/631/798;298/632/799;299/633/800;300/634/801;301/635/802;302/636/803;303/637/804;304/638/805;305/639/806;306/640/807;307/641/808;308/642/809;309/643/810;310/644/811;311/645/812;312/646/813;313/647/814;314/648/815;315/649/816;316/650/817;317/651/818;318/652/819;319/653/820;320/654/821;321/655/822;322/656/823;323/657/824;324/658/825;325/659/826;326/660/827;327/661/828;328/662/829;329/663/830;330/664/831;331/665/832;332/666/833;333/667/834;334/668/835;335/669/836;336/670/837;和337/671/838。

67.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含根据以下CDR组中之一的六个CDR:SEQ ID NO:171/505/672/839/844/849;172/506/673/839/844/849;173/507/674/839/844/849;174/508/675/839/844/849;175/509/676/839/844/849;176/510/677/839/844/849;177/511/678/839/844/849;178/512/679/839/844/849;179/513/680/839/844/849;180/514/681/839/844/849;181/515/682/839/844/849;182/516/683/839/844/849;183/517/684/839/844/849;184/518/685/839/844/849;185/519/686/839/844/

849;186/520/687/839/844/849;187/521/688/839/844/849;188/522/689/839/844/849;189/523/690/839/844/849;190/524/691/839/844/849;191/525/692/839/844/849;192/526/693/839/844/849;193/527/694/839/844/849;194/528/695/839/844/849;195/529/696/839/844/849;196/530/697/839/844/849;197/531/698/839/844/849;198/532/699/839/844/849;199/533/700/839/844/849;200/534/701/839/844/849;201/535/702/839/844/849;202/536/703/839/844/849;203/537/704/839/844/849;204/538/705/839/844/849;205/539/706/839/844/849;206/540/707/839/844/849;207/541/708/839/844/849;208/542/709/839/844/849;209/543/710/839/844/849;210/544/711/839/844/849;211/545/712/839/844/849;212/546/713/839/844/849;213/547/714/839/844/849;214/548/715/839/844/849;215/549/716/839/844/849;216/550/717/839/844/849;217/551/718/839/844/849;218/552/719/839/844/849;219/553/720/839/844/849;220/554/721/839/844/849;221/555/722/839/844/849;222/556/723/839/844/849;223/557/724/839/844/849;224/558/725/839/844/849;225/559/726/839/844/849;226/560/727/839/844/849;227/561/728/839/844/849;228/562/729/839/844/849;229/563/730/839/844/849;230/564/731/839/844/849;231/565/732/839/844/849;232/566/733/839/844/849;233/567/734/839/844/849;234/568/735/839/844/849;235/569/736/839/844/849;236/570/737/839/844/849;237/571/738/839/844/849;238/572/739/839/844/849;239/573/740/839/844/849;240/574/741/839/844/849;241/575/742/839/844/849;242/576/743/839/844/849;243/577/744/839/844/849;244/578/745/839/844/849;245/579/746/839/844/849;246/580/747/839/844/849;247/581/748/839/844/849;248/582/749/839/844/849;249/583/750/839/844/849;250/584/751/839/844/849;251/585/752/839/844/849;252/586/753/839/844/849;253/587/754/839/844/849;254/588/755/839/844/849;255/589/756/839/844/849;256/590/757/839/844/849;257/591/758/839/844/849;258/592/759/839/844/849;259/593/760/839/844/849;260/594/761/839/844/849;261/595/762/839/844/849;262/596/763/839/844/849;263/597/764/839/844/849;264/598/765/839/844/849;265/599/766/839/844/849;266/600/767/839/844/849;267/601/768/839/844/849;268/602/769/839/844/849;269/603/770/839/844/849;270/604/771/839/844/849;271/605/772/839/844/849;272/606/773/839/844/849;273/607/774/839/844/849;274/608/775/839/844/849;275/609/776/839/844/849;276/610/777/839/844/849;277/611/778/839/844/849;278/612/779/839/844/849;279/613/780/839/844/849;280/614/781/839/844/849;281/615/782/839/844/849;282/616/783/839/844/849;283/617/784/839/844/849;284/618/785/839/844/849;285/619/786/839/844/849;286/620/787/839/844/849;287/621/788/839/844/849;288/622/789/839/844/849;289/623/790/839/844/849;290/624/791/839/844/849;291/625/792/839/844/849;292/626/793/839/844/849;293/627/794/839/844/849;294/628/795/839/844/849;295/629/796/839/844/849;296/630/797/839/844/849;297/631/798/839/844/849;298/632/799/839/844/849;299/633/800/839/844/849;300/634/801/839/844/849;301/635/802/839/844/849;302/636/803/839/844/849;303/637/804/839/844/849;304/638/805/839/844/849;305/639/806/839/844/849;306/640/807/839/844/849;307/641/808/839/844/849;308/642/809/839/844/849;309/643/

810/839/844/849;310/644/811/839/844/849;311/645/812/840/845/850;312/646/813/840/845/850;313/647/814/840/845/850;314/648/815/840/845/850;315/649/816/840/845/850;316/650/817/840/845/850;317/651/818/840/845/850;318/652/819/840/845/850;319/653/820/840/845/850;320/654/821/840/845/850;321/655/822/840/845/850;322/656/823/840/845/850;323/657/824/840/845/850;324/658/825/840/845/850;325/659/826/840/845/850;326/660/827/840/845/850;327/661/828/840/845/850;328/662/829/840/845/850;329/663/830/840/845/850;330/664/831/840/845/850;331/665/832/840/845/850;332/666/833/840/845/850;333/667/834/840/845/850;334/668/835/840/845/850;335/669/836/840/845/850;336/670/837/840/845/850;337/671/838/840/845/850;311/645/812/841/846/851;312/646/813/841/846/851;313/647/814/841/846/851;314/648/815/841/846/851;315/649/816/841/846/851;316/650/817/841/846/851;317/651/818/841/846/851;318/652/819/841/846/851;319/653/820/841/846/851;320/654/821/841/846/851;321/655/822/841/846/851;322/656/823/841/846/851;323/657/824/841/846/851;324/658/825/841/846/851;325/659/826/841/846/851;326/660/827/841/846/851;327/661/828/841/846/851;328/662/829/841/846/851;329/663/830/841/846/851;330/664/831/841/846/851;331/665/832/841/846/851;332/666/833/841/846/851;333/667/834/841/846/851;334/668/835/841/846/851;335/669/836/841/846/851;336/670/837/841/846/851;和337/671/838/841/846/851。

68.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含:

(a)V_H区SEQ ID NO:854和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR;

(b)V_H区SEQ ID NO:859和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR;或

(c)V_H区SEQ ID NO:895和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR。

69.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含V_H区SEQ ID NO:854和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR。

70.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含:

(a)V_H,其包含:包含SEQ ID NO:4和171中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:338和505中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:672的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)V_H,其包含:包含SEQ ID NO:9和176中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:343和510中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:677的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;或

(c)V_H,其包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3。

71.如权利要求49-70中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物的变体具有20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸取代。

72.如权利要求71所述的抗体缀合物,其中所述氨基酸取代是保守氨基酸取代。

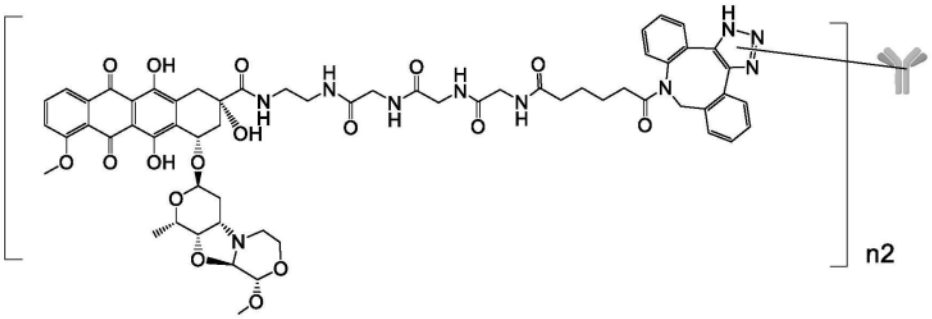
73.如权利要求49-72中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物的变体具有90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。

74.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物包含:

(a)抗体,其包含V_H,所述V_H包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)抗体位点HC404处的对叠氮基甲基苯丙氨酸残基;以及

(c)以下接头-有效载荷结构,其中n2是2,并且每个接头-有效载荷与所述对叠氮基甲基苯丙氨酸残基的侧链之一键合:

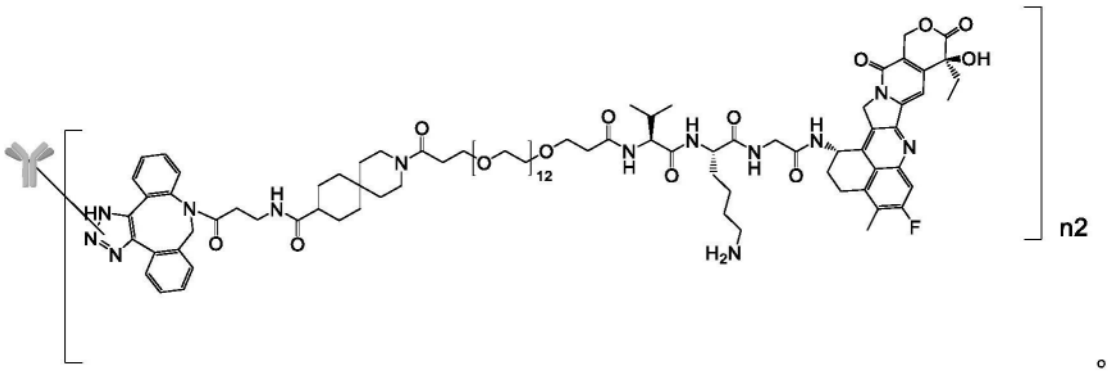


75.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物包含:

(a)抗体,其包含V_H,所述V_H包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)抗体位点HC180和HC404处的对叠氮基甲基苯丙氨酸残基;以及

(c)以下接头-有效载荷结构,其中n2是4,并且每个接头-有效载荷与所述对叠氮基甲基苯丙氨酸残基的侧链之一键合:

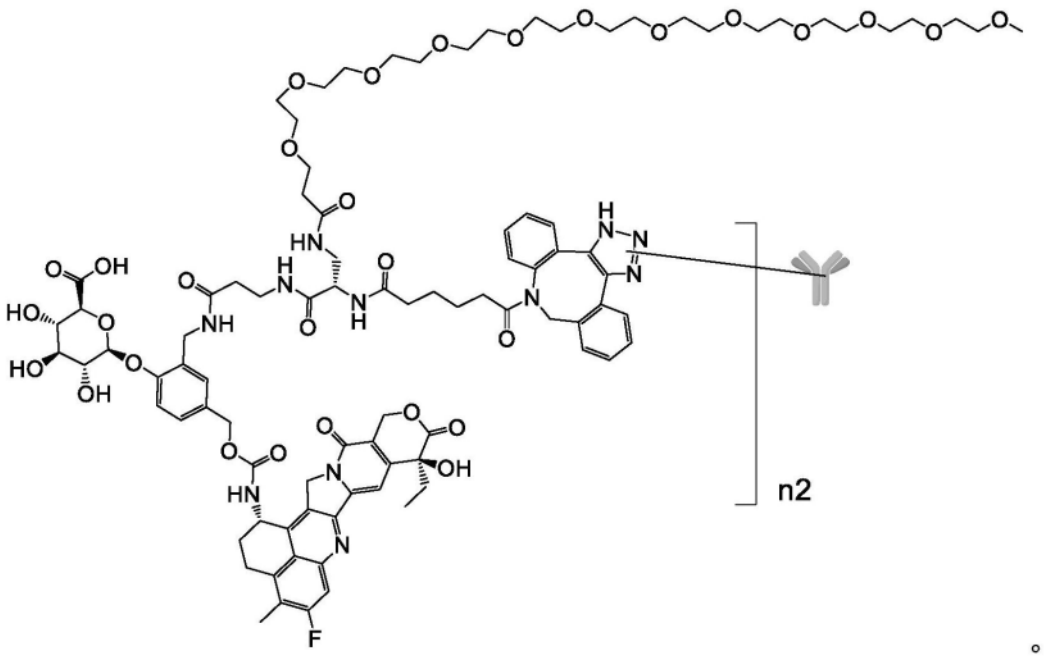


76.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物包含:

(a)抗体,其包含V_H,所述V_H包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)抗体位点HC180、HC241、HC404和LC42处的对叠氮基甲基苯丙氨酸残基;以及

(c)以下接头-有效载荷结构,其中n2是8,并且每个接头-有效载荷与所述对叠氮基甲基苯丙氨酸残基的侧链之一键合:

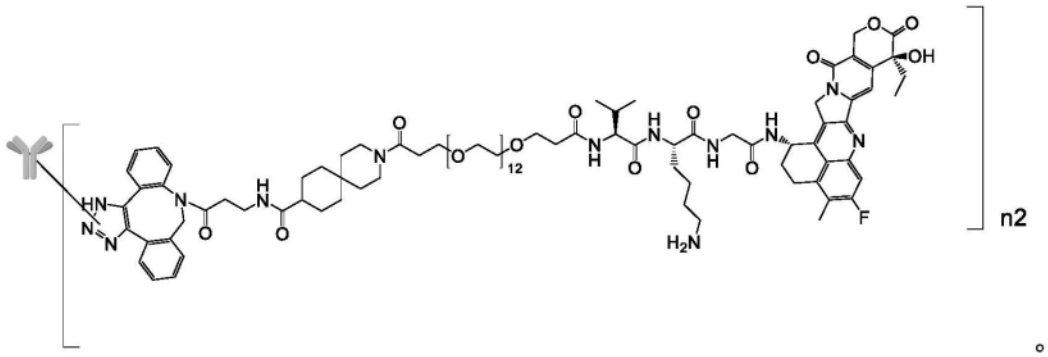


77.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物包含:

(a)抗体,其包含V_H,所述V_H包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)抗体位点HC180、HC241、HC404和LC42处的对叠氮基甲基苯丙氨酸残基;以及

(c)以下接头-有效载荷结构,其中n2是8,并且每个接头-有效载荷与所述对叠氮基甲基苯丙氨酸残基的侧链之一键合:

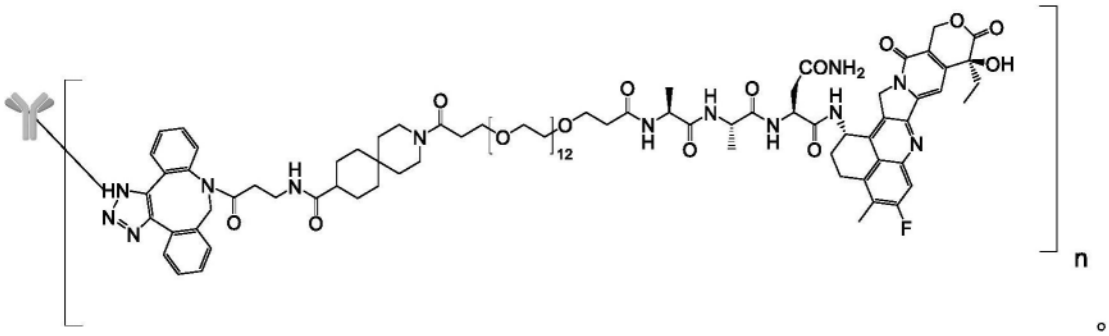


78.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物包含:

(a)抗体,其包含V_H,所述V_H包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)抗体位点HC180、HC241、HC404和LC42处的对叠氮基甲基苯丙氨酸残基;以及

(c)以下接头-有效载荷结构,其中n2是8,并且每个接头-有效载荷与所述对叠氮基甲基苯丙氨酸残基的侧链之一键合:

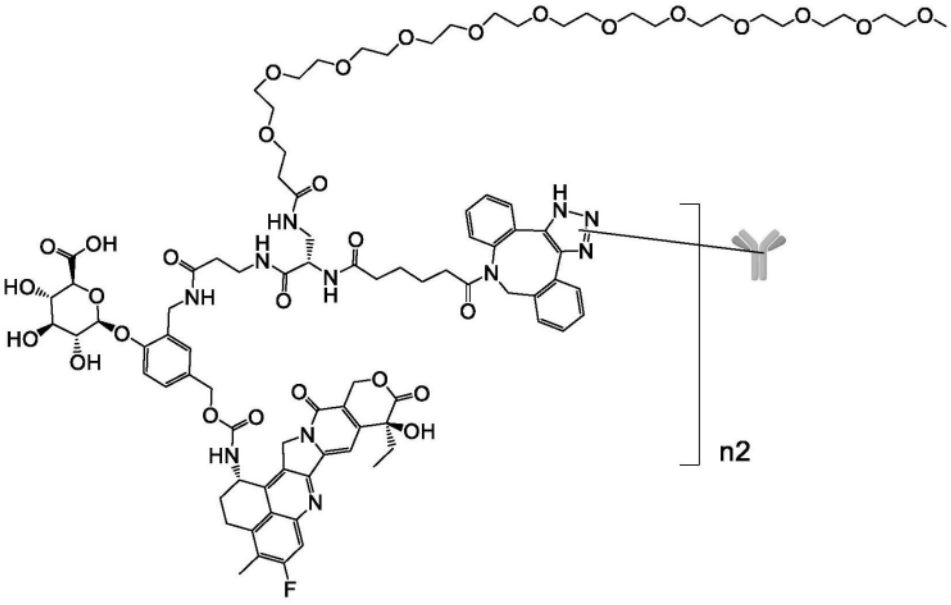


79.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体缀合物包含:

(a)抗体,其包含V_H,所述V_H包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)抗体位点HC180、HC241和HC404处的对叠氮基甲基苯丙氨酸残基;以及

(c)以下接头-有效载荷结构,其中n2是8,并且每个接头-有效载荷与所述对叠氮基甲基苯丙氨酸残基的侧链之一键合:



80.如权利要求74-79中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含V_H/V_L对SEQ ID NO:895/1021。

81.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体结合与具有选自SEQ ID NO:854-1020的V_H区和选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L区的第二抗体相同的表位。

82.如权利要求81所述的抗体缀合物,其中所述抗体将所述第二抗体与ROR1的结合抑制至少50%,或其中所述第二抗体将分离的抗体与ROR1的结合抑制至少50%。

83.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体当在25℃温度下与人ROR1缔合时具有约9.17x $10^4M^{-1}\times sec^{-1}$至约$5.94\times10^6M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。

84.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体当在25℃的温度下与人ROR1解离时具有约$1.01\times10^{-4}sec^{-1}$至约$0.05sec^{-1}$的$k_d$。

85.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体当在25℃的温度下与人ROR1结合时具有约1.39x 10^{-10}M至约1.01x 10^{-7}M的K_D。

86.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体包含至少一个恒定区结构域。

87.如权利要求86所述的抗体缀合物,其中所述恒定区包含选自SEQ ID NO:1027-1029的序列。

88.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体是单克隆抗体。

89.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体是IgA、IgD、IgE、IgG或IgM。

90.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体是人源化的或是人抗体。

91.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体是糖基化的。

92.如前述权利要求中任一项所述的抗体缀合物,其中所述抗体是抗体片段。

93.如权利要求92所述的抗体缀合物,其中所述抗体片段选自Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、scFv(sFv)片段和scFv-Fc片段。

94.如权利要求92所述的抗体缀合物,其中所述抗体是scFv片段。

95.一种分离的抗体,所述分离的抗体与ROR1特异性结合,其中所述抗体包含来自选自SEQ ID NO:854-1020的V_H序列的三个重链CDR或其变体,以及来自选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L序列的三个轻链CDR或其变体。

96.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1021、855/1021、856/1021、857/1021、858/1021、859/1021、860/1021、861/1021、862/1021、863/1021、864/1021、865/1021、866/1021、867/1021、868/1021、869/1021、870/1021、871/1021、872/1021、873/1021、874/1021、875/1021、876/1021、877/1021、878/1021、879/1021、880/1021、881/1021、882/1021、883/1021、884/1021、885/1021、886/1021、887/1021、888/1021、889/1021、890/1021、891/1021、892/1021、893/1021、894/1021、895/1021、896/1021、897/1021、898/1021、899/1021、900/1021、901/1021、902/1021、903/1021、904/1021、905/1021、906/1021、907/1021、908/1021、909/1021、910/1021、911/1021、912/1021、913/1021、914/1021、915/1021、916/1021、917/1021、918/1021、919/1021、920/1021、921/1021、922/1021、923/1021、924/1021、925/1021、926/1021、927/1021、928/1021、929/1021、930/1021、931/1021、932/1021、933/1021、934/1021、935/1021、936/1021、937/1021、938/1021、939/1021、940/1021、941/1021、942/1021、943/1021、944/1021、945/1021、946/1021、947/1021、948/1021、949/1021、950/1021、951/1021、952/1021、953/1021、954/1021、955/1021、956/1021、957/1021、958/1021、959/1021、960/1021、961/1021、962/1021、963/1021、964/1021、965/1021、966/1021、967/1021、968/1021、969/1021、970/1021、971/1021、972/1021、973/1021、974/1021、975/1021、976/1021、977/1021、978/1021、979/1021、980/1021、981/1021、982/1021、983/1021、984/1021、985/1021、986/1021、987/1021、988/1021、989/1021、990/1021、991/1021、992/1021、993/1021、994/1021、995/1021、996/1021、997/1021、998/1021、999/1021、1000/1021、1001/1021、1002/1021、1003/1021、1004/1021、1005/1021、1006/1021、1007/

1021、1008/1021、1009/1021、1010/1021、1011/1021、1012/1021、1013/1021、1014/1021、1015/1021、1016/1021、1017/1021、1018/1021、1019/1021和1020/1021。

97.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1022、855/1022、856/1022、857/1022、858/1022、859/1022、860/1022、861/1022、862/1022、863/1022、864/1022、865/1022、866/1022、867/1022、868/1022、869/1022、870/1022、871/1022、872/1022、873/1022、874/1022、875/1022、876/1022、877/1022、878/1022、879/1022、880/1022、881/1022、882/1022、883/1022、884/1022、885/1022、886/1022、887/1022、888/1022、889/1022、890/1022、891/1022、892/1022、893/1022、894/1022、895/1022、896/1022、897/1022、898/1022、899/1022、900/1022、901/1022、902/1022、903/1022、904/1022、905/1022、906/1022、907/1022、908/1022、909/1022、910/1022、911/1022、912/1022、913/1022、914/1022、915/1022、916/1022、917/1022、918/1022、919/1022、920/1022、921/1022、922/1022、923/1022、924/1022、925/1022、926/1022、927/1022、928/1022、929/1022、930/1022、931/1022、932/1022、933/1022、934/1022、935/1022、936/1022、937/1022、938/1022、939/1022、940/1022、941/1022、942/1022、943/1022、944/1022、945/1022、946/1022、947/1022、948/1022、949/1022、950/1022、951/1022、952/1022、953/1022、954/1022、955/1022、956/1022、957/1022、958/1022、959/1022、960/1022、961/1022、962/1022、963/1022、964/1022、965/1022、966/1022、967/1022、968/1022、969/1022、970/1022、971/1022、972/1022、973/1022、974/1022、975/1022、976/1022、977/1022、978/1022、979/1022、980/1022、981/1022、982/1022、983/1022、984/1022、985/1022、986/1022、987/1022、988/1022、989/1022、990/1022、991/1022、992/1022、993/1022、994/1022、995/1022、996/1022、997/1022、998/1022、999/1022、1000/1022、1001/1022、1002/1022、1003/1022、1004/1022、1005/1022、1006/1022、1007/1022、1008/1022、1009/1022、1010/1022、1011/1022、1012/1022、1013/1022、1014/1022、1015/1022、1016/1022、1017/1022、1018/1022、1019/1022和1020/1022。

98.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1023、855/1023、856/1023、857/1023、858/1023、859/1023、860/1023、861/1023、862/1023、863/1023、864/1023、865/1023、866/1023、867/1023、868/1023、869/1023、870/1023、871/1023、872/1023、873/1023、874/1023、875/1023、876/1023、877/1023、878/1023、879/1023、880/1023、881/1023、882/1023、883/1023、884/1023、885/1023、886/1023、887/1023、888/1023、889/1023、890/1023、891/1023、892/1023、893/1023、894/1023、895/1023、896/1023、897/1023、898/1023、899/1023、900/1023、901/1023、902/1023、903/1023、904/1023、905/1023、906/1023、907/1023、908/1023、909/1023、910/1023、911/1023、912/1023、913/1023、914/1023、915/1023、916/1023、917/1023、918/1023、919/1023、920/1023、921/1023、922/1023、923/1023、924/1023、925/1023、926/1023、927/1023、928/1023、929/1023、930/1023、931/1023、932/1023、933/1023、934/1023、935/1023、936/1023、937/1023、938/1023、939/1023、940/1023、941/1023、942/1023、943/1023、944/1023、945/1023、946/1023、947/1023、948/1023、949/1023、950/1023、951/1023、952/1023、953/1023、954/1023、955/1023、956/1023、957/1023、958/1023、959/1023、960/1023、961/1023、962/1023、963/1023、964/1023、965/1023、

966/1023、967/1023、968/1023、969/1023、970/1023、971/1023、972/1023、973/1023、974/1023、975/1023、976/1023、977/1023、978/1023、979/1023、980/1023、981/1023、982/1023、983/1023、984/1023、985/1023、986/1023、987/1023、988/1023、989/1023、990/1023、991/1023、992/1023、993/1023、994/1023、995/1023、996/1023、997/1023、998/1023、999/1023、1000/1023、1001/1023、1002/1023、1003/1023、1004/1023、1005/1023、1006/1023、1007/1023、1008/1023、1009/1023、1010/1023、1011/1023、1012/1023、1013/1023、1014/1023、1015/1023、1016/1023、1017/1023、1018/1023、1019/1023和1020/1023。

99.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1024、855/1024、856/1024、857/1024、858/1024、859/1024、860/1024、861/1024、862/1024、863/1024、864/1024、865/1024、866/1024、867/1024、868/1024、869/1024、870/1024、871/1024、872/1024、873/1024、874/1024、875/1024、876/1024、877/1024、878/1024、879/1024、880/1024、881/1024、882/1024、883/1024、884/1024、885/1024、886/1024、887/1024、888/1024、889/1024、890/1024、891/1024、892/1024、893/1024、894/1024、895/1024、896/1024、897/1024、898/1024、899/1024、900/1024、901/1024、902/1024、903/1024、904/1024、905/1024、906/1024、907/1024、908/1024、909/1024、910/1024、911/1024、912/1024、913/1024、914/1024、915/1024、916/1024、917/1024、918/1024、919/1024、920/1024、921/1024、922/1024、923/1024、924/1024、925/1024、926/1024、927/1024、928/1024、929/1024、930/1024、931/1024、932/1024、933/1024、934/1024、935/1024、936/1024、937/1024、938/1024、939/1024、940/1024、941/1024、942/1024、943/1024、944/1024、945/1024、946/1024、947/1024、948/1024、949/1024、950/1024、951/1024、952/1024、953/1024、954/1024、955/1024、956/1024、957/1024、958/1024、959/1024、960/1024、961/1024、962/1024、963/1024、964/1024、965/1024、966/1024、967/1024、968/1024、969/1024、970/1024、971/1024、972/1024、973/1024、974/1024、975/1024、976/1024、977/1024、978/1024、979/1024、980/1024、981/1024、982/1024、983/1024、984/1024、985/1024、986/1024、987/1024、988/1024、989/1024、990/1024、991/1024、992/1024、993/1024、994/1024、995/1024、996/1024、997/1024、998/1024、999/1024、1000/1024、1001/1024、1002/1024、1003/1024、1004/1024、1005/1024、1006/1024、1007/1024、1008/1024、1009/1024、1010/1024、1011/1024、1012/1024、1013/1024、1014/1024、1015/1024、1016/1024、1017/1024、1018/1024、1019/1024和1020/1024。

100.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1025、855/1025、856/1025、857/1025、858/1025、859/1025、860/1025、861/1025、862/1025、863/1025、864/1025、865/1025、866/1025、867/1025、868/1025、869/1025、870/1025、871/1025、872/1025、873/1025、874/1025、875/1025、876/1025、877/1025、878/1025、879/1025、880/1025、881/1025、882/1025、883/1025、884/1025、885/1025、886/1025、887/1025、888/1025、889/1025、890/1025、891/1025、892/1025、893/1025、894/1025、895/1025、896/1025、897/1025、898/1025、899/1025、900/1025、901/1025、902/1025、903/1025、904/1025、905/1025、906/1025、907/1025、908/1025、909/1025、910/1025、911/1025、912/1025、913/1025、914/1025、915/1025、916/1025、917/1025、918/1025、919/1025、920/1025、921/1025、922/1025、923/

1025、924/1025、925/1025、926/1025、927/1025、928/1025、929/1025、930/1025、931/1025、932/1025、933/1025、934/1025、935/1025、936/1025、937/1025、938/1025、939/1025、940/1025、941/1025、942/1025、943/1025、944/1025、945/1025、946/1025、947/1025、948/1025、949/1025、950/1025、951/1025、952/1025、953/1025、954/1025、955/1025、956/1025、957/1025、958/1025、959/1025、960/1025、961/1025、962/1025、963/1025、964/1025、965/1025、966/1025、967/1025、968/1025、969/1025、970/1025、971/1025、972/1025、973/1025、974/1025、975/1025、976/1025、977/1025、978/1025、979/1025、980/1025、981/1025、982/1025、983/1025、984/1025、985/1025、986/1025、987/1025、988/1025、989/1025、990/1025、991/1025、992/1025、993/1025、994/1025、995/1025、996/1025、997/1025、998/1025、999/1025、1000/1025、1001/1025、1002/1025、1003/1025、1004/1025、1005/1025、1006/1025、1007/1025、1008/1025、1009/1025、1010/1025、1011/1025、1012/1025、1013/1025、1014/1025、1015/1025、1016/1025、1017/1025、1018/1025、1019/1025和1020/1025。

101.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1026、855/1026、856/1026、857/1026、858/1026、859/1026、860/1026、861/1026、862/1026、863/1026、864/1026、865/1026、866/1026、867/1026、868/1026、869/1026、870/1026、871/1026、872/1026、873/1026、874/1026、875/1026、876/1026、877/1026、878/1026、879/1026、880/1026、881/1026、882/1026、883/1026、884/1026、885/1026、886/1026、887/1026、888/1026、889/1026、890/1026、891/1026、892/1026、893/1026、894/1026、895/1026、896/1026、897/1026、898/1026、899/1026、900/1026、901/1026、902/1026、903/1026、904/1026、905/1026、906/1026、907/1026、908/1026、909/1026、910/1026、911/1026、912/1026、913/1026、914/1026、915/1026、916/1026、917/1026、918/1026、919/1026、920/1026、921/1026、922/1026、923/1026、924/1026、925/1026、926/1026、927/1026、928/1026、929/1026、930/1026、931/1026、932/1026、933/1026、934/1026、935/1026、936/1026、937/1026、938/1026、939/1026、940/1026、941/1026、942/1026、943/1026、944/1026、945/1026、946/1026、947/1026、948/1026、949/1026、950/1026、951/1026、952/1026、953/1026、954/1026、955/1026、956/1026、957/1026、958/1026、959/1026、960/1026、961/1026、962/1026、963/1026、964/1026、965/1026、966/1026、967/1026、968/1026、969/1026、970/1026、971/1026、972/1026、973/1026、974/1026、975/1026、976/1026、977/1026、978/1026、979/1026、980/1026、981/1026、982/1026、983/1026、984/1026、985/1026、986/1026、987/1026、988/1026、989/1026、990/1026、991/1026、992/1026、993/1026、994/1026、995/1026、996/1026、997/1026、998/1026、999/1026、1000/1026、1001/1026、1002/1026、1003/1026、1004/1026、1005/1026、1006/1026、1007/1026、1008/1026、1009/1026、1010/1026、1011/1026、1012/1026、1013/1026、1014/1026、1015/1026、1016/1026、1017/1026、1018/1026、1019/1026和1020/1026。

102.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:854-1020的V_H。

103.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L。

104.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L

对、或其变体:SEQ ID NO:854/1021、855/1021、856/1021、857/1021、858/1021、859/1021、860/1021、861/1021、862/1021、863/1021、864/1021、865/1021、866/1021、867/1021、868/1021、869/1021、870/1021、871/1021、872/1021、873/1021、874/1021、875/1021、876/1021、877/1021、878/1021、879/1021、880/1021、881/1021、882/1021、883/1021、884/1021、885/1021、886/1021、887/1021、888/1021、889/1021、890/1021、891/1021、892/1021、893/1021、894/1021、895/1021、896/1021、897/1021、898/1021、899/1021、900/1021、901/1021、902/1021、903/1021、904/1021、905/1021、906/1021、907/1021、908/1021、909/1021、910/1021、911/1021、912/1021、913/1021、914/1021、915/1021、916/1021、917/1021、918/1021、919/1021、920/1021、921/1021、922/1021、923/1021、924/1021、925/1021、926/1021、927/1021、928/1021、929/1021、930/1021、931/1021、932/1021、933/1021、934/1021、935/1021、936/1021、937/1021、938/1021、939/1021、940/1021、941/1021、942/1021、943/1021、944/1021、945/1021、946/1021、947/1021、948/1021、949/1021、950/1021、951/1021、952/1021、953/1021、954/1021、955/1021、956/1021、957/1021、958/1021、959/1021、960/1021、961/1021、962/1021、963/1021、964/1021、965/1021、966/1021、967/1021、968/1021、969/1021、970/1021、971/1021、972/1021、973/1021、974/1021、975/1021、976/1021、977/1021、978/1021、979/1021、980/1021、981/1021、982/1021、983/1021、984/1021、985/1021、986/1021、987/1021、988/1021、989/1021、990/1021、991/1021、992/1021、993/1021、994/1021、995/1021、996/1021、997/1021、998/1021、999/1021、1000/1021、1001/1021、1002/1021、1003/1021、1004/1021、1005/1021、1006/1021、1007/1021、1008/1021、1009/1021、1010/1021、1011/1021、1012/1021、1013/1021、1014/1021、1015/1021、1016/1021、1017/1021、1018/1021、1019/1021和1020/1021。

105.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1022、855/1022、856/1022、857/1022、858/1022、859/1022、860/1022、861/1022、862/1022、863/1022、864/1022、865/1022、866/1022、867/1022、868/1022、869/1022、870/1022、871/1022、872/1022、873/1022、874/1022、875/1022、876/1022、877/1022、878/1022、879/1022、880/1022、881/1022、882/1022、883/1022、884/1022、885/1022、886/1022、887/1022、888/1022、889/1022、890/1022、891/1022、892/1022、893/1022、894/1022、895/1022、896/1022、897/1022、898/1022、899/1022、900/1022、901/1022、902/1022、903/1022、904/1022、905/1022、906/1022、907/1022、908/1022、909/1022、910/1022、911/1022、912/1022、913/1022、914/1022、915/1022、916/1022、917/1022、918/1022、919/1022、920/1022、921/1022、922/1022、923/1022、924/1022、925/1022、926/1022、927/1022、928/1022、929/1022、930/1022、931/1022、932/1022、933/1022、934/1022、935/1022、936/1022、937/1022、938/1022、939/1022、940/1022、941/1022、942/1022、943/1022、944/1022、945/1022、946/1022、947/1022、948/1022、949/1022、950/1022、951/1022、952/1022、953/1022、954/1022、955/1022、956/1022、957/1022、958/1022、959/1022、960/1022、961/1022、962/1022、963/1022、964/1022、965/1022、966/1022、967/1022、968/1022、969/1022、970/1022、971/1022、972/1022、973/1022、974/1022、975/1022、976/1022、977/1022、978/1022、979/1022、980/1022、981/1022、982/1022、983/1022、984/1022、985/1022、986/1022、987/1022、988/1022、989/1022、990/1022、991/1022、992/1022、993/1022、994/1022、995/1022、

996/1022、997/1022、998/1022、999/1022、1000/1022、1001/1022、1002/1022、1003/1022、1004/1022、1005/1022、1006/1022、1007/1022、1008/1022、1009/1022、1010/1022、1011/1022、1012/1022、1013/1022、1014/1022、1015/1022、1016/1022、1017/1022、1018/1022、1019/1022和1020/1022。

106.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1023、855/1023、856/1023、857/1023、858/1023、859/1023、860/1023、861/1023、862/1023、863/1023、864/1023、865/1023、866/1023、867/1023、868/1023、869/1023、870/1023、871/1023、872/1023、873/1023、874/1023、875/1023、876/1023、877/1023、878/1023、879/1023、880/1023、881/1023、882/1023、883/1023、884/1023、885/1023、886/1023、887/1023、888/1023、889/1023、890/1023、891/1023、892/1023、893/1023、894/1023、895/1023、896/1023、897/1023、898/1023、899/1023、900/1023、901/1023、902/1023、903/1023、904/1023、905/1023、906/1023、907/1023、908/1023、909/1023、910/1023、911/1023、912/1023、913/1023、914/1023、915/1023、916/1023、917/1023、918/1023、919/1023、920/1023、921/1023、922/1023、923/1023、924/1023、925/1023、926/1023、927/1023、928/1023、929/1023、930/1023、931/1023、932/1023、933/1023、934/1023、935/1023、936/1023、937/1023、938/1023、939/1023、940/1023、941/1023、942/1023、943/1023、944/1023、945/1023、946/1023、947/1023、948/1023、949/1023、950/1023、951/1023、952/1023、953/1023、954/1023、955/1023、956/1023、957/1023、958/1023、959/1023、960/1023、961/1023、962/1023、963/1023、964/1023、965/1023、966/1023、967/1023、968/1023、969/1023、970/1023、971/1023、972/1023、973/1023、974/1023、975/1023、976/1023、977/1023、978/1023、979/1023、980/1023、981/1023、982/1023、983/1023、984/1023、985/1023、986/1023、987/1023、988/1023、989/1023、990/1023、991/1023、992/1023、993/1023、994/1023、995/1023、996/1023、997/1023、998/1023、999/1023、1000/1023、1001/1023、1002/1023、1003/1023、1004/1023、1005/1023、1006/1023、1007/1023、1008/1023、1009/1023、1010/1023、1011/1023、1012/1023、1013/1023、1014/1023、1015/1023、1016/1023、1017/1023、1018/1023、1019/1023和1020/1023。

107.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1024、855/1024、856/1024、857/1024、858/1024、859/1024、860/1024、861/1024、862/1024、863/1024、864/1024、865/1024、866/1024、867/1024、868/1024、869/1024、870/1024、871/1024、872/1024、873/1024、874/1024、875/1024、876/1024、877/1024、878/1024、879/1024、880/1024、881/1024、882/1024、883/1024、884/1024、885/1024、886/1024、887/1024、888/1024、889/1024、890/1024、891/1024、892/1024、893/1024、894/1024、895/1024、896/1024、897/1024、898/1024、899/1024、900/1024、901/1024、902/1024、903/1024、904/1024、905/1024、906/1024、907/1024、908/1024、909/1024、910/1024、911/1024、912/1024、913/1024、914/1024、915/1024、916/1024、917/1024、918/1024、919/1024、920/1024、921/1024、922/1024、923/1024、924/1024、925/1024、926/1024、927/1024、928/1024、929/1024、930/1024、931/1024、932/1024、933/1024、934/1024、935/1024、936/1024、937/1024、938/1024、939/1024、940/1024、941/1024、942/1024、943/1024、944/1024、945/1024、946/1024、947/1024、948/1024、949/1024、950/1024、951/1024、952/1024、953/

1024、954/1024、955/1024、956/1024、957/1024、958/1024、959/1024、960/1024、961/1024、962/1024、963/1024、964/1024、965/1024、966/1024、967/1024、968/1024、969/1024、970/1024、971/1024、972/1024、973/1024、974/1024、975/1024、976/1024、977/1024、978/1024、979/1024、980/1024、981/1024、982/1024、983/1024、984/1024、985/1024、986/1024、987/1024、988/1024、989/1024、990/1024、991/1024、992/1024、993/1024、994/1024、995/1024、996/1024、997/1024、998/1024、999/1024、1000/1024、1001/1024、1002/1024、1003/1024、1004/1024、1005/1024、1006/1024、1007/1024、1008/1024、1009/1024、1010/1024、1011/1024、1012/1024、1013/1024、1014/1024、1015/1024、1016/1024、1017/1024、1018/1024、1019/1024和1020/1024。

108.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1025、855/1025、856/1025、857/1025、858/1025、859/1025、860/1025、861/1025、862/1025、863/1025、864/1025、865/1025、866/1025、867/1025、868/1025、869/1025、870/1025、871/1025、872/1025、873/1025、874/1025、875/1025、876/1025、877/1025、878/1025、879/1025、880/1025、881/1025、882/1025、883/1025、884/1025、885/1025、886/1025、887/1025、888/1025、889/1025、890/1025、891/1025、892/1025、893/1025、894/1025、895/1025、896/1025、897/1025、898/1025、899/1025、900/1025、901/1025、902/1025、903/1025、904/1025、905/1025、906/1025、907/1025、908/1025、909/1025、910/1025、911/1025、912/1025、913/1025、914/1025、915/1025、916/1025、917/1025、918/1025、919/1025、920/1025、921/1025、922/1025、923/1025、924/1025、925/1025、926/1025、927/1025、928/1025、929/1025、930/1025、931/1025、932/1025、933/1025、934/1025、935/1025、936/1025、937/1025、938/1025、939/1025、940/1025、941/1025、942/1025、943/1025、944/1025、945/1025、946/1025、947/1025、948/1025、949/1025、950/1025、951/1025、952/1025、953/1025、954/1025、955/1025、956/1025、957/1025、958/1025、959/1025、960/1025、961/1025、962/1025、963/1025、964/1025、965/1025、966/1025、967/1025、968/1025、969/1025、970/1025、971/1025、972/1025、973/1025、974/1025、975/1025、976/1025、977/1025、978/1025、979/1025、980/1025、981/1025、982/1025、983/1025、984/1025、985/1025、986/1025、987/1025、988/1025、989/1025、990/1025、991/1025、992/1025、993/1025、994/1025、995/1025、996/1025、997/1025、998/1025、999/1025、1000/1025、1001/1025、1002/1025、1003/1025、1004/1025、1005/1025、1006/1025、1007/1025、1008/1025、1009/1025、1010/1025、1011/1025、1012/1025、1013/1025、1014/1025、1015/1025、1016/1025、1017/1025、1018/1025、1019/1025和1020/1025。

109.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含选自由以下组成的组的V_H/V_L对、或其变体:SEQ ID NO:854/1026、855/1026、856/1026、857/1026、858/1026、859/1026、860/1026、861/1026、862/1026、863/1026、864/1026、865/1026、866/1026、867/1026、868/1026、869/1026、870/1026、871/1026、872/1026、873/1026、874/1026、875/1026、876/1026、877/1026、878/1026、879/1026、880/1026、881/1026、882/1026、883/1026、884/1026、885/1026、886/1026、887/1026、888/1026、889/1026、890/1026、891/1026、892/1026、893/1026、894/1026、895/1026、896/1026、897/1026、898/1026、899/1026、900/1026、901/1026、902/1026、903/1026、904/1026、905/1026、906/1026、907/1026、908/1026、909/1026、910/1026、

911/1026、912/1026、913/1026、914/1026、915/1026、916/1026、917/1026、918/1026、919/1026、920/1026、921/1026、922/1026、923/1026、924/1026、925/1026、926/1026、927/1026、928/1026、929/1026、930/1026、931/1026、932/1026、933/1026、934/1026、935/1026、936/1026、937/1026、938/1026、939/1026、940/1026、941/1026、942/1026、943/1026、944/1026、945/1026、946/1026、947/1026、948/1026、949/1026、950/1026、951/1026、952/1026、953/1026、954/1026、955/1026、956/1026、957/1026、958/1026、959/1026、960/1026、961/1026、962/1026、963/1026、964/1026、965/1026、966/1026、967/1026、968/1026、969/1026、970/1026、971/1026、972/1026、973/1026、974/1026、975/1026、976/1026、977/1026、978/1026、979/1026、980/1026、981/1026、982/1026、983/1026、984/1026、985/1026、986/1026、987/1026、988/1026、989/1026、990/1026、991/1026、992/1026、993/1026、994/1026、995/1026、996/1026、997/1026、998/1026、999/1026、1000/1026、1001/1026、1002/1026、1003/1026、1004/1026、1005/1026、1006/1026、1007/1026、1008/1026、1009/1026、1010/1026、1011/1026、1012/1026、1013/1026、1014/1026、1015/1026、1016/1026、1017/1026、1018/1026、1019/1026和1020/1026。

110.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含根据以下HC CDR组中之一的三个Chothia HC CDR:SEQ ID NO:4/338/672;5/339/673;6/340/674;7/341/675;8/342/676;9/343/677;10/344/678;11/345/679;12/346/680;13/347/681;14/348/682;15/349/683;16/350/684;17/351/685;18/352/686;19/353/687;20/354/688;21/355/689;22/356/690;23/357/691;24/358/692;25/359/693;26/360/694;27/361/695;28/362/696;29/363/697;30/364/698;31/365/699;32/366/700;33/367/701;34/368/702;35/369/703;36/370/704;37/371/705;38/372/706;39/373/707;40/374/708;41/375/709;42/376/710;43/377/711;44/378/712;45/379/713;46/380/714;47/381/715;48/382/716;49/383/717;50/384/718;51/385/719;52/386/720;53/387/721;54/388/722;55/389/723;56/390/724;57/391/725;58/392/726;59/393/727;60/394/728;61/395/729;62/396/730;63/397/731;64/398/732;65/399/733;66/400/734;67/401/735;68/402/736;69/403/737;70/404/738;71/405/739;72/406/740;73/407/741;74/408/742;75/409/743;76/410/744;77/411/745;78/412/746;79/413/747;80/414/748;81/415/749;82/416/750;83/417/751;84/418/752;85/419/753;86/420/754;87/421/755;88/422/756;89/423/757;90/424/758;91/425/759;92/426/760;93/427/761;94/428/762;95/429/763;96/430/764;97/431/765;98/432/766;99/433/767;100/434/768;101/435/769;102/436/770;103/437/771;104/438/772;105/439/773;106/440/774;107/441/775;108/442/776;109/443/777;110/444/778;111/445/779;112/446/780;113/447/781;114/448/782;115/449/783;116/450/784;117/451/785;118/452/786;119/453/787;120/454/788;121/455/789;122/456/790;123/457/791;124/458/792;125/459/793;126/460/794;127/461/795;128/462/796;129/463/797;130/464/798;131/465/799;132/466/800;133/467/801;134/468/802;135/469/803;136/470/804;137/471/805;138/472/806;139/473/807;140/474/808;141/475/809;142/476/810;143/477/811;144/478/812;145/479/813;146/480/814;147/481/815;148/482/816;149/483/817;150/484/818;151/485/819;152/486/820;153/487/821;154/488/822;155/489/823;156/490/824;157/491/825;158/492/826;159/493/827;160/494/828;161/495/829;162/496/830;

163/497/831;164/498/832;165/499/833;166/500/834;167/501/835;168/502/836;169/503/837;和170/504/838。

111.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含根据以下CDR组中之一的六个CDR:SEQ ID NO:4/338/672/839/844/849;5/339/673/839/844/849;6/340/674/839/844/849;7/341/675/839/844/849;8/342/676/839/844/849;9/343/677/839/844/849;10/344/678/839/844/849;11/345/679/839/844/849;12/346/680/839/844/849;13/347/681/839/844/849;14/348/682/839/844/849;15/349/683/839/844/849;16/350/684/839/844/849;17/351/685/839/844/849;18/352/686/839/844/849;19/353/687/839/844/849;20/354/688/839/844/849;21/355/689/839/844/849;22/356/690/839/844/849;23/357/691/839/844/849;24/358/692/839/844/849;25/359/693/839/844/849;26/360/694/839/844/849;27/361/695/839/844/849;28/362/696/839/844/849;29/363/697/839/844/849;30/364/698/839/844/849;31/365/699/839/844/849;32/366/700/839/844/849;33/367/701/839/844/849;34/368/702/839/844/849;35/369/703/839/844/849;36/370/704/839/844/849;37/371/705/839/844/849;38/372/706/839/844/849;39/373/707/839/844/849;40/374/708/839/844/849;41/375/709/839/844/849;42/376/710/839/844/849;43/377/711/839/844/849;44/378/712/839/844/849;45/379/713/839/844/849;46/380/714/839/844/849;47/381/715/839/844/849;48/382/716/839/844/849;49/383/717/839/844/849;50/384/718/839/844/849;51/385/719/839/844/849;52/386/720/839/844/849;53/387/721/839/844/849;54/388/722/839/844/849;55/389/723/839/844/849;56/390/724/839/844/849;57/391/725/839/844/849;58/392/726/839/844/849;59/393/727/839/844/849;60/394/728/839/844/849;61/395/729/839/844/849;62/396/730/839/844/849;63/397/731/839/844/849;64/398/732/839/844/849;65/399/733/839/844/849;66/400/734/839/844/849;67/401/735/839/844/849;68/402/736/839/844/849;69/403/737/839/844/849;70/404/738/839/844/849;71/405/739/839/844/849;72/406/740/839/844/849;73/407/741/839/844/849;74/408/742/839/844/849;75/409/743/839/844/849;76/410/744/839/844/849;77/411/745/839/844/849;78/412/746/839/844/849;79/413/747/839/844/849;80/414/748/839/844/849;81/415/749/839/844/849;82/416/750/839/844/849;83/417/751/839/844/849;84/418/752/839/844/849;85/419/753/839/844/849;86/420/754/839/844/849;87/421/755/839/844/849;88/422/756/839/844/849;89/423/757/839/844/849;90/424/758/839/844/849;91/425/759/839/844/849;92/426/760/839/844/849;93/427/761/839/844/849;94/428/762/839/844/849;95/429/763/839/844/849;96/430/764/839/844/849;97/431/765/839/844/849;98/432/766/839/844/849;99/433/767/839/844/849;100/434/768/839/844/849;101/435/769/839/844/849;102/436/770/839/844/849;103/437/771/839/844/849;104/438/772/839/844/849;105/439/773/839/844/849;106/440/774/839/844/849;107/441/775/839/844/849;108/442/776/839/844/849;109/443/777/839/844/849;110/444/778/839/844/849;111/445/779/839/844/849;112/446/780/839/844/849;113/447/781/839/844/849;114/448/782/839/844/849;115/449/783/839/844/849;116/450/784/839/844/849;117/451/785/839/844/849;118/452/786/839/844/849;119/453/787/839/844/849;120/454/788/839/844/849;121/455/789/839/844/849;122/456/

790/839/844/849;123/457/791/839/844/849;124/458/792/839/844/849;125/459/793/839/844/849;126/460/794/839/844/849;127/461/795/839/844/849;128/462/796/839/844/849;129/463/797/839/844/849;130/464/798/839/844/849;131/465/799/839/844/849;132/466/800/839/844/849;133/467/801/839/844/849;134/468/802/839/844/849;135/469/803/839/844/849;136/470/804/839/844/849;137/471/805/839/844/849;138/472/806/839/844/849;139/473/807/839/844/849;140/474/808/839/844/849;141/475/809/839/844/849;142/476/810/839/844/849;143/477/811/839/844/849;144/478/812/839/844/849;145/479/813/840/845/850;146/480/814/840/845/850;147/481/815/840/845/850;148/482/816/840/845/850;149/483/817/840/845/850;150/484/818/840/845/850;151/485/819/840/845/850;152/486/820/840/845/850;153/487/821/840/845/850;154/488/822/840/845/850;155/489/823/840/845/850;156/490/824/840/845/850;157/491/825/840/845/850;158/492/826/840/845/850;159/493/827/840/845/850;160/494/828/840/845/850;161/495/829/840/845/850;162/496/830/840/845/850;163/497/831/840/845/850;164/498/832/840/845/850;165/499/833/840/845/850;166/500/834/840/845/850;167/501/835/840/845/850;168/502/836/840/845/850;169/503/837/840/845/850;170/504/838/840/845/850;145/479/813/841/846/851;146/480/814/841/846/851;147/481/815/841/846/851;148/482/816/841/846/851;149/483/817/841/846/851;150/484/818/841/846/851;151/485/819/841/846/851;152/486/820/841/846/851;153/487/821/841/846/851;154/488/822/841/846/851;155/489/823/841/846/851;156/490/824/841/846/851;157/491/825/841/846/851;158/492/826/841/846/851;159/493/827/841/846/851;160/494/828/841/846/851;161/495/829/841/846/851;162/496/830/841/846/851;163/497/831/841/846/851;164/498/832/841/846/851;165/499/833/841/846/851;166/500/834/841/846/851;167/501/835/841/846/851;168/502/836/841/846/851;169/503/837/841/846/851;和170/504/838/841/846/851。

112.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含根据以下HC CDR组中之一的三个Kabat HC CDR:SEQ ID NO:171/505/672;172/506/673;173/507/674;174/508/675;175/509/676;176/510/677;177/511/678;178/512/679;179/513/680;180/514/681;181/515/682;182/516/683;183/517/684;184/518/685;185/519/686;186/520/687;187/521/688;188/522/689;189/523/690;190/524/691;191/525/692;192/526/693;193/527/694;194/528/695;195/529/696;196/530/697;197/531/698;198/532/699;199/533/700;200/534/701;201/535/702;202/536/703;203/537/704;204/538/705;205/539/706;206/540/707;207/541/708;208/542/709;209/543/710;210/544/711;211/545/712;212/546/713;213/547/714;214/548/715;215/549/716;216/550/717;217/551/718;218/552/719;219/553/720;220/554/721;221/555/722;222/556/723;223/557/724;224/558/725;225/559/726;226/560/727;227/561/728;228/562/729;229/563/730;230/564/731;231/565/732;232/566/733;233/567/734;234/568/735;235/569/736;236/570/737;237/571/738;238/572/739;239/573/740;240/574/741;241/575/742;242/576/743;243/577/744;244/578/745;245/579/746;246/580/747;247/581/748;248/582/749;249/583/750;250/584/751;251/585/752;252/586/753;253/587/754;254/588/755;255/589/756;256/590/757;257/

591/758;258/592/759;259/593/760;260/594/761;261/595/762;262/596/763;263/597/764;264/598/765;265/599/766;266/600/767;267/601/768;268/602/769;269/603/770;270/604/771;271/605/772;272/606/773;273/607/774;274/608/775;275/609/776;276/610/777;277/611/778;278/612/779;279/613/780;280/614/781;281/615/782;282/616/783;283/617/784;284/618/785;285/619/786;286/620/787;287/621/788;288/622/789;289/623/790;290/624/791;291/625/792;292/626/793;293/627/794;294/628/795;295/629/796;296/630/797;297/631/798;298/632/799;299/633/800;300/634/801;301/635/802;302/636/803;303/637/804;304/638/805;305/639/806;306/640/807;307/641/808;308/642/809;309/643/810;310/644/811;311/645/812;312/646/813;313/647/814;314/648/815;315/649/816;316/650/817;317/651/818;318/652/819;319/653/820;320/654/821;321/655/822;322/656/823;323/657/824;324/658/825;325/659/826;326/660/827;327/661/828;328/662/829;329/663/830;330/664/831;331/665/832;332/666/833;333/667/834;334/668/835;335/669/836;336/670/837;和337/671/838。

113.如权利要求95所述的分离的抗体,其中所述抗体包含根据以下CDR组中之一的六个CDR:SEQ ID NO:171/505/672/839/844/849;172/506/673/839/844/849;173/507/674/839/844/849;174/508/675/839/844/849;175/509/676/839/844/849;176/510/677/839/844/849;177/511/678/839/844/849;178/512/679/839/844/849;179/513/680/839/844/849;180/514/681/839/844/849;181/515/682/839/844/849;182/516/683/839/844/849;183/517/684/839/844/849;184/518/685/839/844/849;185/519/686/839/844/849;186/520/687/839/844/849;187/521/688/839/844/849;188/522/689/839/844/849;189/523/690/839/844/849;190/524/691/839/844/849;191/525/692/839/844/849;192/526/693/839/844/849;193/527/694/839/844/849;194/528/695/839/844/849;195/529/696/839/844/849;196/530/697/839/844/849;197/531/698/839/844/849;198/532/699/839/844/849;199/533/700/839/844/849;200/534/701/839/844/849;201/535/702/839/844/849;202/536/703/839/844/849;203/537/704/839/844/849;204/538/705/839/844/849;205/539/706/839/844/849;206/540/707/839/844/849;207/541/708/839/844/849;208/542/709/839/844/849;209/543/710/839/844/849;210/544/711/839/844/849;211/545/712/839/844/849;212/546/713/839/844/849;213/547/714/839/844/849;214/548/715/839/844/849;215/549/716/839/844/849;216/550/717/839/844/849;217/551/718/839/844/849;218/552/719/839/844/849;219/553/720/839/844/849;220/554/721/839/844/849;221/555/722/839/844/849;222/556/723/839/844/849;223/557/724/839/844/849;224/558/725/839/844/849;225/559/726/839/844/849;226/560/727/839/844/849;227/561/728/839/844/849;228/562/729/839/844/849;229/563/730/839/844/849;230/564/731/839/844/849;231/565/732/839/844/849;232/566/733/839/844/849;233/567/734/839/844/849;234/568/735/839/844/849;235/569/736/839/844/849;236/570/737/839/844/849;237/571/738/839/844/849;238/572/739/839/844/849;239/573/740/839/844/849;240/574/741/839/844/849;241/575/742/839/844/849;242/576/743/839/844/849;243/577/744/839/844/849;244/578/745/839/844/849;245/579/746/839/844/849;246/580/747/839/844/849;247/581/748/839/844/849;248/582/749/839/844/849;249/583/750/

839/844/849;250/584/751/839/844/849;251/585/752/839/844/849;252/586/753/839/844/849;253/587/754/839/844/849;254/588/755/839/844/849;255/589/756/839/844/849;256/590/757/839/844/849;257/591/758/839/844/849;258/592/759/839/844/849;259/593/760/839/844/849;260/594/761/839/844/849;261/595/762/839/844/849;262/596/763/839/844/849;263/597/764/839/844/849;264/598/765/839/844/849;265/599/766/839/844/849;266/600/767/839/844/849;267/601/768/839/844/849;268/602/769/839/844/849;269/603/770/839/844/849;270/604/771/839/844/849;271/605/772/839/844/849;272/606/773/839/844/849;273/607/774/839/844/849;274/608/775/839/844/849;275/609/776/839/844/849;276/610/777/839/844/849;277/611/778/839/844/849;278/612/779/839/844/849;279/613/780/839/844/849;280/614/781/839/844/849;281/615/782/839/844/849;282/616/783/839/844/849;283/617/784/839/844/849;284/618/785/839/844/849;285/619/786/839/844/849;286/620/787/839/844/849;287/621/788/839/844/849;288/622/789/839/844/849;289/623/790/839/844/849;290/624/791/839/844/849;291/625/792/839/844/849;292/626/793/839/844/849;293/627/794/839/844/849;294/628/795/839/844/849;295/629/796/839/844/849;296/630/797/839/844/849;297/631/798/839/844/849;298/632/799/839/844/849;299/633/800/839/844/849;300/634/801/839/844/849;301/635/802/839/844/849;302/636/803/839/844/849;303/637/804/839/844/849;304/638/805/839/844/849;305/639/806/839/844/849;306/640/807/839/844/849;307/641/808/839/844/849;308/642/809/839/844/849;309/643/810/839/844/849;310/644/811/839/844/849;311/645/812/840/845/850;312/646/813/840/845/850;313/647/814/840/845/850;314/648/815/840/845/850;315/649/816/840/845/850;316/650/817/840/845/850;317/651/818/840/845/850;318/652/819/840/845/850;319/653/820/840/845/850;320/654/821/840/845/850;321/655/822/840/845/850;322/656/823/840/845/850;323/657/824/840/845/850;324/658/825/840/845/850;325/659/826/840/845/850;326/660/827/840/845/850;327/661/828/840/845/850;328/662/829/840/845/850;329/663/830/840/845/850;330/664/831/840/845/850;331/665/832/840/845/850;332/666/833/840/845/850;333/667/834/840/845/850;334/668/835/840/845/850;335/669/836/840/845/850;336/670/837/840/845/850;337/671/838/840/845/850;311/645/812/841/846/851;312/646/813/841/846/851;313/647/814/841/846/851;314/648/815/841/846/851;315/649/816/841/846/851;316/650/817/841/846/851;317/651/818/841/846/851;318/652/819/841/846/851;319/653/820/841/846/851;320/654/821/841/846/851;321/655/822/841/846/851;322/656/823/841/846/851;323/657/824/841/846/851;324/658/825/841/846/851;325/659/826/841/846/851;326/660/827/841/846/851;327/661/828/841/846/851;328/662/829/841/846/851;329/663/830/841/846/851;330/664/831/841/846/851;331/665/832/841/846/851;332/666/833/841/846/851;333/667/834/841/846/851;334/668/835/841/846/851;335/669/836/841/846/851;336/670/837/841/846/851;和337/671/838/841/846/851。

114.如权利要求95-109中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含:

(a)V_H区SEQ ID NO:854和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR;

(b)V_H区SEQ ID NO:859和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR;或

(c)V_H区SEQ ID NO:895和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR。

115.如权利要求114所述的分离的抗体,其中所述抗体包含V_H区SEQ ID NO:854和V_L区SEQ ID NO:1021的三个重链CDR和三个轻链CDR。

116.如权利要求95-115中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含:

(a)V_H,其包含:包含SEQ ID NO:4和171中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:338和505中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:672的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;

(b)V_H,其包含:包含SEQ ID NO:9和176中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:343和510中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:677的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3;或

(c)V_H,其包含:包含SEQ ID NO:45和212中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:379和546中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:713的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3。

117.如权利要求95-116中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含以下:V_H,其包含:包含SEQ ID NO:4和171中的至少一个的CDR-H1;包含SEQ ID NO:338和505中的至少一个的CDR-H2;和包含SEQ ID NO:672的CDR-H3;以及V_L,其包含:包含SEQ ID NO:839的CDR-L1;包含SEQ ID NO:844的CDR-L2;和包含SEQ ID NO:849的CDR-L3。

118.如权利要求95-117中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体缀合物的变体具有20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸取代。

119.如权利要求118所述的分离的抗体,其中所述氨基酸取代是保守氨基酸取代。

120.如权利要求95-117中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体缀合物的变体具有90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性。

121.一种分离的抗体,所述分离的抗体与ROR1特异性结合,其中所述抗体结合与具有选自SEQ ID NO:854-1020的V_H区和选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L区的第二抗体相同的表位。

122.如权利要求121所述的分离的抗体,其中所述分离的抗体将所述第二抗体与ROR1的结合抑制至少50%,或其中所述第二抗体将所述分离的抗体与ROR1的结合抑制至少50%。

123.如权利要求95-122中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体当在25℃温度下与人ROR1缔合时具有约9.17x $10^4M^{-1}\times sec^{-1}$至约$5.94\times10^6M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。

124.如权利要求95-123中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体当在25℃的温度下与人ROR1解离时具有约$1.01\times10^{-4}sec^{-1}$至约$0.05sec^{-1}$的$k_d$。

125.如权利要求95-124中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体当在25℃的温度下与人ROR1结合时具有约1.39x 10^{-10}M至约1.01x 10^{-7}M的K_D。

126.如权利要求95-125中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含至少一个恒定区结构域。

127.如权利要求126所述的分离的抗体,其中所述恒定区包含选自SEQ ID NO:1027-1029的序列。

128.如权利要求95-127中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

129.如权利要求95-128中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是IgA、IgD、IgE、IgG或IgM。

130.如权利要求95-129所述的分离的抗体,其中所述抗体是人源化的或是人抗体。

131.如权利要求95-130中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是无糖基化的。

132.如权利要求95-131所述的分离的抗体,其中所述抗体是抗体片段。

133.如权利要求132所述的分离的抗体,其中所述抗体片段选自Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、scFv(sFv)片段和scFv-Fc片段。

134.如权利要求133所述的分离的抗体,其中所述抗体是scFv片段。

135.一种试剂盒,其包含如权利要求1-94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体,以及使用说明书。

136.如权利要求135所述的试剂盒,其中所述抗体缀合物或分离的抗体是冻干的。

137.如权利要求136所述的试剂盒,其进一步包含用于重构冻干的抗体缀合物或分离的抗体的液体。

138.一种多核苷酸,其编码如权利要求95-134中任一项所述的抗体。

139.一种载体,其包含如权利要求138所述的多核苷酸。

140.一种重组宿主细胞,其包含如权利要求139所述的载体。

141.如权利要求140所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞选自细菌细胞、真菌细胞和哺乳动物细胞。

142.如权利要求141所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞选自大肠杆菌细胞、酿酒酵母细胞和CHO细胞。

143.一种无细胞表达反应,其包含如权利要求139所述的载体。

144.一种药物组合物,其包含如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体以及药学上可接受的载剂。

145.一种药物组合物,其包含(a)如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体,(b)一种或多种另外的活性剂;和(c)药学上可接受的载剂。

146.如权利要求145所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的活性剂是一种或多种检查点抑制剂。

147.如权利要求146所述的药物组合物,其中所述一种或多种检查点抑制剂是PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂或TIM-3抑制剂。

148.如权利要求147所述的药物组合物,其中所述一种或多种检查点抑制剂是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

149.如权利要求148所述的药物组合物,其中所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂是PD-1或PD-L1通路的小分子阻断剂。

150.如权利要求148所述的药物组合物,其中所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂是抑制PD-1或PD-L1活性的抗体。

151.如权利要求147至150中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:CA-170、BMS-8、BMS-202、BMS-936558、CK-301、AUNP12、

阿维鲁单抗、纳武利尤单抗、派姆单抗、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、AMP-224、MEDI0680/AMP-514、PDR001、西米普利单抗、TSR-042、替雷利珠单抗/BGB-A317、CK-301、BMS-936559、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、戈利木单抗、A167、MGA012、PF-06801591、LY3300054、FAZ053、PD-11、CX-072、BGB-A333、BI 754091、JNJ-63723283、AGEN2034、CA-327、CX-188、STI-A1110、JTX-4014、(LLY)AM0001、CBT-502、FS118、XmAb20717、XmAb23104、AB122、KY1003、RXI-762、PRS-33、ALPN-202、TSR-075、MCLA-145、MGD013和MGD019。

152.如权利要求145所述的药物组合物,其中所述一种或多种另外的活性剂是一种或多种PARP抑制剂。

153.如权利要求152所述的药物组合物,其中所述一种或多种PARP抑制剂选自奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼和他拉唑帕尼。

154.如权利要求153所述的药物组合物,其中所述一种或多种PARP抑制剂是奥拉帕尼。

155.一种减少有需要的受试者中的细胞增殖的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物。

156.一种治疗或预防有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物。

157.一种诊断有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物。

158.一种治疗或预防有需要的受试者中的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物,并且向所述受试者施用一种或多种另外的活性剂。

159.如权利要求158所述的方法,其中按顺序施用所述有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物以及所述一种或多种另外的活性剂。

160.如权利要求158所述的方法,其中并行施用所述有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物以及所述一种或多种另外的活性剂。

161.如权利要求158-160中任一项所述的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂是一种或多种检查点抑制剂。

162.如权利要求161所述的方法,其中所述一种或多种检查点抑制剂是PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂或TIM-3抑制剂。

163.如权利要求162所述的方法,其中所述一种或多种检查点抑制剂是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

164.如权利要求163所述的方法,其中所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂是PD-1或PD-L1通路的小分子阻断剂。

165.如权利要求163所述的方法,其中所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂是抑制PD-1

或PD-L1活性的抗体。

166.如权利要求163所述的方法,其中所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:CA-170、BMS-8、BMS-202、BMS-936558、CK-301、AUNP12、阿维鲁单抗、纳武利尤单抗、派姆单抗、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、AMP-224、MEDI0680/AMP-514、PDR001、西米普利单抗、TSR-042、替雷利珠单抗/BGB-A317、CK-301、BMS-936559、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、戈利木单抗、A167、MGA012、PF-06801591、LY3300054、FAZ053、PD-11、CX-072、BGB-A333、BI 754091、JNJ-63723283、AGEN2034、CA-327、CX-188、STI-A1110、JTX-4014、(LLY)AM0001、CBT-502、FS118、XmAb20717、XmAb23104、AB122、KY1003、RXI-762、PRS-33、ALPN-202、TSR-075、MCLA-145、MGD013和MGD019。

167.如权利要求158-160中任一项所述的方法,其中所述一种或多种另外的活性剂是一种或多种PARP抑制剂。

168.如权利要求167所述的方法,其中所述一种或多种PARP抑制剂选自奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼和他拉唑帕尼。

169.如权利要求168所述的方法,其中所述一种或多种PARP抑制剂是奥拉帕尼。

170.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。

171.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是血液癌症。

172.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是实体瘤癌症。

173.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是结直肠癌。

174.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是乳腺癌。

175.如权利要求174所述的方法,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

176.如权利要求175所述的方法,其中所述三阴性乳腺癌是PARP抑制剂抗性的。

177.如权利要求175或176所述的方法,其中所述三阴性乳腺癌是BRCA 1/2野生型三阴性乳腺癌。

178.如权利要求175或176所述的方法,其中所述三阴性乳腺癌是BRCA1/2突变的三阴性乳腺癌。

179.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是卵巢癌。

180.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是宫颈癌。

181.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是肺癌。

182.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是头颈癌。

183.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是肾细胞癌。

184.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是子宫内膜癌。

185.如权利要求155-169中任一项所述的方法,其中所述疾病或病症是表达ROR1的癌症。

186.一种治疗或减少有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物,其中所述有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物通过活化抗肿瘤免疫或保护性免疫来治疗癌症。

187.一种减小有需要的受试者中的肿瘤大小的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物。

188.如权利要求187所述的方法,其中所述肿瘤大小减小至少25%。

189.如权利要求187所述的方法,其中所述肿瘤大小减小至少50%。

190.一种诊断有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括:

a)向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物,其中如权利要求1-94中任一项所述的抗体药物缀合物、如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物中包含的抗体药物缀合物任选地包含标记;以及

b)检测所述抗体药物缀合物或检测所述抗体药物缀合物中包含的所述标记。

191.一种诊断有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括检测细胞或组织中ROR1的表达,其中所述方法包括:

a)向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物,其中如权利要求1-94中任一项所述的抗体药物缀合物、如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物中包含的抗体药物缀合物任选地包含标记;以及

b)检测所述抗体药物缀合物或检测所述抗体药物缀合物中包含的所述标记。

192.一种诊断有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括:

a)检测所述受试者的细胞或组织中ROR1的表达;以及

b)向所述受试者施用有效量的如权利要求1至94中任一项所述的抗体缀合物或如权利要求95-134中任一项所述的分离的抗体、或如权利要求144至154中任一项所述的药物组合物。

抗ROR1抗体和抗体缀合物、包含抗ROR1抗体或抗体缀合物的组合物、以及制备和使用抗ROR1抗体和抗体缀合物的方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2022年6月30日提交的美国临时申请号63/357,442;2022年7月15日提交的美国临时申请号63/389,741;2022年11月3日提交的美国临时申请号63/382,262;2023年3月1日提交的美国临时申请号63/487,706;2023年3月13日提交的美国临时申请号63/489,926;以及2023年4月12日提交的美国临时申请号63/495,635的权益。这些申请中的每一个均出于所有目的以其整体并入。

技术领域

[0002] 本文提供了对受体酪氨酸激酶孤儿受体1(ROR1)具有结合特异性的抗体和抗体缀合物(例如抗体药物缀合物)以及包含所述抗体或抗体缀合物的组合物(包括药物组合物)。本文还提供了产生抗体和缀合物的方法,以及使用抗体或缀合物和组合物用于疗法的方法。抗体、缀合物和组合物可用于以下中:治疗和预防细胞增殖和癌症的方法,例如通过活化抗肿瘤免疫;检测细胞增殖和癌症的方法;以及诊断细胞增殖和癌症的方法。抗体、缀合物和组合物还可用于治疗、预防、检测和诊断自身免疫性疾病、感染性疾病和炎性病症的方法中。

背景技术

[0003] 受体酪氨酸激酶样孤儿受体(ROR1)是受体酪氨酸激酶(RTK)家族的成员。OMIM条目602336。受体酪氨酸激酶作为细胞表面受体发挥作用,并且它们已被假定为在细胞增殖、分化、迁移和代谢的控制中发挥作用。Afzal&Jeffery,2003,Hum.Mutat.[人类突变]22:1-11。基于其他受体酪氨酸激酶的保守序列,ROR1于1992年首次被鉴定。Masiakowski&Carroll,1992,J.Biol.Chem.[生物化学杂志]267:26181-26190。ROR1基因编码I型糖基化膜蛋白,预计长度为937个氨基酸。参见同上;Entrez基因ID.4919。ROR1基因已定位于染色体1p32-p31。Reddy等人,1997,Genomics[基因组]41:283-285。已在人类心脏、肺和肾中观察到ROR1的表达,在中枢神经系统中也有微弱的表达。Reddy等人在多种人类癌症中都观察到了截短表达,包括源自CNS或PNS神经外胚层的癌症。Reddy,1996,Oncogene[癌基因]13:1555-1559。ROR1基因敲除小鼠没有明显的骨骼或心脏异常,但出生后不久就因呼吸功能障碍而死亡。Nomi等人,2001,Molec.Cell.Biol.[分子细胞生物学]21:8329-8335。

[0004] 最近显示ROR1在癌细胞(包括卵巢癌细胞)和癌症干细胞上表达。Zhang等人,2014,Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]111:17266-71。使用ROR1特异性单克隆抗体治疗抑制卵巢癌细胞的发育,并且ROR1已被认为是癌症治疗剂的靶标。参见同上。

[0005] 需要改进的靶向和/或调节ROR1活性的方法。鉴于ROR1在癌细胞和肿瘤干细胞中的特异性表达,需要能够特异性靶向表达或过表达ROR1的细胞和组织的改进的治疗剂。针对ROR1的抗体缀合物可用于将治疗性或诊断性有效载荷部分递送至表达ROR1的靶细胞,用于此类疾病的治疗或诊断。

发明内容

[0006] 本文提供了选择性结合ROR1的抗体。在一些实施例中,抗体结合人ROR1。在一些实施例中,抗体还结合人ROR1的同系物。

[0007] 在一些实施例中,抗体包含本披露中提供的说明性CDR、V_H或V_L序列,或其变体。在一些方面,变体是具有一个或多个保守氨基酸取代的变体。在一些方面,变体与说明性的一个或多个序列具有序列同一性。

[0008] 还提供了包含抗体的组合物和试剂盒。在一些实施例中,组合物是药物组合物。可以使用任何合适的药物组合物。在一些实施例中,药物组合物是用于肠胃外施用的组合物。

[0009] 本披露还提供了使用本文提供的抗ROR1抗体的方法。在一些实施例中,方法是治疗方法。在一些实施例中,方法是诊断方法。在一些实施例中,方法是分析方法。在一些实施例中,方法是纯化和/或定量ROR1的方法。

[0010] 在一些实施例中,抗体用于治疗疾病或病症。在一些方面,疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病和感染。

[0011] 本文还提供了选择性结合受体酪氨酸激酶孤儿受体1(ROR1)的抗体缀合物。抗体缀合物包含结合与一个或多个有效载荷部分连接的ROR1的抗体。抗体可以通过共价键直接连接至有效载荷,也可以通过接头间接连接至有效载荷。本文详细描述了ROR1抗体以及有用的有效载荷部分和有用的接头。

[0012] 在另一方面,提供了包含抗体缀合物的组合物。在一些实施例中,组合物是药物组合物。可以使用任何合适的药物组合物。在一些实施例中,药物组合物是用于肠胃外施用的组合物。在进一步方面,本文提供包含抗体缀合物或药物组合物的试剂盒。

[0013] 在另一方面,本文提供了使用抗ROR1抗体缀合物的方法。在一些实施例中,方法是将一个或多个有效载荷部分递送至表达ROR1的靶细胞或组织的方法。在一些实施例中,方法是治疗方法。在一些实施例中,方法是诊断方法。在一些实施例中,方法是分析方法。在一些实施例中,抗体缀合物用于治疗疾病或病症。在一些方面,疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病和感染。在某些实施例中,抗ROR1抗体缀合物通过活化抗肿瘤免疫或保护性免疫来治疗疾病或病症,例如癌症。

[0014] 在一些实施例中,抗体缀合物结合人ROR1。在一些实施例中,抗体缀合物还结合人ROR1的同系物。在一些方面,抗体缀合物还结合食蟹猴和/或小鼠受体ROR1的同系物。

[0015] 联合下文和附图更详细地描述本发明的这些和其他实施例及其许多特征。

附图说明

[0016] 图1提供了CDR-H1的Kabat和Chothia编号系统的比较。改编自Martin A.C.R.(2010)。Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.[抗体可变结构域的蛋白质序列和结构分析]载于R.Kontermann和S.Dübel(编辑),Antibody Engineering[抗体工程]第2卷(第33-51页)。Springer-Verlag[施普林格出版社],柏林海德堡。

[0017] 图2-6提供了来自本文提供的变体抗体的VH序列(SEQ ID NO:854-1020)的比对。根据Chothia的CDR被突出显示,根据Kabat的CDR被加框显示。

[0018] 图7提供了来自曲妥珠单抗和本文提供的变体抗体的VL序列(SEQ ID NO:1021-

1026)的比对。根据Chothia的CDR被突出显示,根据Kabat的CDR被下划线显示。

[0019] 图8A-8C提供了选择的重链与三种不同的轻链的ELISA结合曲线。

[0020] 图9A-9H提供了选择的重链与四种不同的轻链的动力学筛选结果。

[0021] 图10A提供了在4℃条件下缀合物46的配制缓冲液比较。图10B提供了在25℃和37℃条件下缀合物46的配制缓冲液比较。图10C提供了在4℃条件下缀合物47的配制缓冲液比较。图10D提供了在25℃和37℃条件下缀合物47的配制缓冲液比较。图10E提供了在5x冷冻/解冻循环中缀合物46的HPLC-SEC结果。图10F提供了在5x冷冻/解冻循环中缀合物47的HPLC-SEC结果。图10G提供了在5x冷冻/解冻循环中缀合物46的蛋白质浓度结果。图10H提供了在5x冷冻/解冻循环中缀合物47的蛋白质浓度结果。图10I和图10J提供了随着蛋白质浓度的增加,在4℃下保持3周的SEC单体%。

[0022] 图11A提供了缀合物47经7天的计算DAR。图11B提供了缀合物46经7天的计算DAR。图11C提供了缀合物48经7天的计算DAR。图11D提供了缀合物50经7天的计算DAR。图11E提供了来自缀合物46的体内接头有效载荷稳定性研究的aROR1 ADC样品的解卷积质谱。图11F提供了来自缀合物47的体内接头有效载荷稳定性研究的aROR1 ADC样品的解卷积质谱。图11G提供了来自缀合物48的体内接头有效载荷稳定性研究的aROR1 ADC样品的解卷积质谱。图11H提供了来自缀合物50的体内接头有效载荷稳定性研究的aROR1 ADC样品的解卷积质谱。

[0023] 图12A和图12B展示了缀合物46和缀合物47对ROR1阳性Ntera-2细胞显示出有效的细胞杀伤,而与LP3或LP4缀合的抗GFP抗体对Ntera-2细胞显示出根本无检测到的细胞杀伤。图12C和图12D展示了在1μM未缀合的抗ROR1抗体2188-D04的存在下,缀合物46和缀合物47两者的细胞杀伤活性被抑制。

[0024] 图13A-C提供了应答于用四个每周剂量(qwx4)的ROR1靶向ADC处理的MDA-MB-231肿瘤生长曲线,剂量范围为(11A)2mg/kg至(11B)5mg/kg。(11C)处理后第42天(当对照肿瘤达到研究终点时)单个肿瘤体积的散点图。箭头表示给药天数。在第42天,使用单向方差ANOVA和Dunnett多重比较检验与媒剂组相比对肿瘤体积进行统计分析。小于5%($p<0.05$)的概率被认为是显著的。***=$p<0.001$;****=$p<0.0001$。所有图均以单独值或平均值±SEM呈现。

[0025] 图14A-C提供了应答于用四个每周剂量(qwx4)的ROR1靶向ADC处理的MDA-MB-231肿瘤生长曲线,剂量范围为(12A)2mg/kg至(12B)5mg/kg。(12C)处理后第43天(当对照肿瘤达到研究终点时)单个肿瘤体积的散点图。箭头表示给药天数。在第43天,使用单向方差ANOVA和Dunnett多重比较检验与媒剂组相比对肿瘤体积进行统计分析。小于5%($p<0.05$)的概率被认为是显著的。****=$p<0.0001$。所有图均以单独值或平均值±SEM呈现。

[0026] 图15A-C提供了应答于用三个每周剂量(qwx3)的ROR1靶向ADC处理的MDA-MB-231肿瘤生长曲线,剂量范围为(13A)2mg/kg至(13B)5mg/kg。(13C)处理后第37天(当对照肿瘤达到研究终点时)单个肿瘤体积的散点图。箭头表示给药天数。在第37天,使用单向方差ANOVA和Dunnett多重比较检验与媒剂组相比对肿瘤体积进行统计分析。小于5%($p<0.05$)的概率被认为是显著的。*=$p<0.05$;**=$p<0.01$;***=$p<0.001$;****=$p<0.0001$。所有图均以单独值或平均值±SEM呈现。

[0027] 图16A-C提供了应答于用四个每周剂量(qwx4)的ROR1靶向ADC(14A)缀合物49和(14B)缀合物46处理的MDA-MB-231肿瘤生长曲线,剂量范围为1mg/kg至5mg/kg。(14C)研究

第29天(当对照肿瘤达到研究终点时)单个肿瘤体积的散点图。箭头表示给药天数。在研究第29天,使用单向方差ANOVA和Dunnett多重比较检验与媒剂组相比对肿瘤体积进行统计分析。小于5%(p<0.05)的概率被认为是显著的。*=p<0.05;**=p<0.01;***=p<0.001;****=p<0.0001。所有图均以单独值或平均值±SEM呈现。

[0028] 图17A-D提供了应答于用两个每周剂量(qwx2)的ROR1靶向ADC(15A)缀合物46、(15B)缀合物47和(15C)缀合物44处理的H1975肿瘤生长曲线,剂量范围为1mg/kg至10mg/kg。(15D)研究第14天(当对照肿瘤达到研究终点时)单个肿瘤体积的散点图。箭头表示给药天数。在研究第14天,使用单向方差ANOVA和Dunnett多重比较检验与媒剂组相比对肿瘤体积进行统计分析。小于5%(p<0.05)的概率被认为是显著的。**=p<0.01。所有图均以单独值或平均值±SEM呈现。

[0029] 图18A-I提供了在不同NSCLC PDx模型中应答于用多达五个每周剂量(qwx5)的以10mg/kg给药的ROR1靶向ADC缀合物46、缀合物47和缀合物49处理的PDX肿瘤生长曲线。箭头表示给药天数。所有图均以平均值±SEM呈现。

[0030] 图19A-D提供了在不同TNBC PDX模型中应答于用多达三个每周剂量(qwx3)的以5mg/kg给药的缀合物46和二十八个日剂量(qdx28)的以50mg/kg给药的奥拉帕尼处理的PDX肿瘤生长曲线。箭头表示缀合物46的给药天数;虚线表示奥拉帕尼的给药天数。所有图均以平均值±SEM呈现。

[0031] 图20A提供了与单独的抗体和缀合物46的同种型对照相比,用缀合物46或依喜替康处理后Ntera-2细胞中的钙网蛋白表达。

[0032] 图20B提供了与单独的抗体和缀合物46的同种型对照相比,用缀合物46或依喜替康处理后Ntera-2细胞中的HMGB1释放。

[0033] 图21A提供了与单独的抗体和缀合物46的同种型对照相比,用缀合物46或依喜替康处理后Ntera-2细胞中活靶细胞的百分比。

[0034] 图21B的图显示了与单独的抗体和缀合物46的同种型对照相比,用缀合物46或依喜替康处理后Ntera-2细胞中的单核细胞活化。

[0035] 图21C的图显示了与单独的抗体和缀合物46的同种型对照相比,用缀合物46或依喜替康处理后Ntera-2细胞的细胞表面上钙网蛋白的百分比。钙网蛋白表面表达以与未处理细胞相比的百分比来测量。

[0036] 图22A-22F提供了(图22A)总T细胞、(图22B)$CD4^+$T细胞、(图22C)$CD8^+$T细胞、(图22D)和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的比例、(图22E)TAM上的CD80中值荧光强度(MFI)和(图22F)精氨酸酶1^+($Arg1^+$)TAM在用媒剂或10mg/kg缀合物46(qwx2)和/或8mg/kg抗PD-1(q3dx3)处理的小鼠的肿瘤中的比例的柱状图。所有图均以单独值和平均值±SEM呈现。

具体实施方式

1.定义

[0037] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术术语、符号和其他科学术语都旨在具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。在一些情况下,为了清楚起见和/或为了便于参考,本文定义了具有通常理解的含义的术语,并且本文对这些定义的包含不应被解释为代表相对于本领域中通常理解的差异。本文所描述或所引用的技术和程序通常是本领域技

术人员众所周知的且通常使用常规方法而被采用,诸如,例如,以下中所描述的广泛采用的分子克隆方法,Sambrook等人,Molecular Cloning:ALaboratory Manual[分子克隆:实验室手册],第2版,(1989)冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press),冷泉港,纽约州。视情况而定,涉及使用可商购获得的试剂盒和试剂的程序通常根据制造商定义的方案和条件来实施,除非另有说明。

[0038] 如本文所用,除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一个/一种(a,an)”和“所述(the)”包括复数指示物。

[0039] 术语“约”指示并涵盖所指示的值以及高于和低于该值的范围。在某些实施例中,术语“约”指示指定值±10%、±5%或±1%。在某些实施例中,术语“约”指示指定值±该值的一个标准偏差。

[0040] 术语“其组合”包括该术语所指要素的每种可能的组合。

[0041] 术语“ROR1”和“受体酪氨酸激酶样孤儿受体1”在本文中可互换使用。ROR1也有同义词,包括NTRKR1神经营养性酪氨酸激酶、受体相关1和dJ537F10.1等。除非另有说明,否则这些术语包括由细胞天然表达的或由用ROR1或ROR1基因转染的细胞表达的人ROR1的任何变体、同种型和物种同系物。ROR1蛋白包括例如人ROR1(SEQ ID NO:1)。在一些实施例中,ROR1蛋白包括食蟹猴ROR1(SEQ ID NO:2)。在一些实施例中,ROR1蛋白包括鼠ROR1(SEQ ID NO:3)。

[0042] 术语“免疫球蛋白”是指一类结构相关的蛋白质,其通常包含两对多肽链:一对轻链(L)和一对重链(H)。在“完整的免疫球蛋白”中,所有这四个链都通过二硫键互连。免疫球蛋白的结构已得到很好的表征。参见,例如,Paul,Fundamental Immunology[基础免疫学]第7版,,第5章(2013)Lippincott Williams&Wilkins,费城,宾夕法尼亚州。简言之,每条重链通常典型地重链可变区(V_H)和重链恒定区(C_H)。重链恒定区典型地包含三个结构域,缩写为C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}。每条轻链典型地包含轻链可变区(V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区典型地包含一个结构域,缩写为C_L。

[0043] 术语“抗体”描述一种类型的免疫球蛋白分子并且在本文中以其最广泛的意义使用。抗体具体包括完整抗体(例如,完整免疫球蛋白)和抗体片段。抗体包含至少一个抗原结合结构域。抗原结合结构域的一个实例是由V_H-V_L二聚体形成的抗原结合结构域。“ROR1抗体”、“抗ROR1抗体”、“ROR1 Ab”、“ROR1特异性抗体”、“抗ROR1 Ab”、“ROR1抗体”、“抗ROR1抗体”、“ROR1 Ab”、“ROR1特异性抗体”或“抗ROR1 Ab”,如本文所述,是与ROR1或ROR1特异性结合的抗体。在一些实施例中,抗体结合ROR1的胞外结构域。

[0044] V_H和V_L区域可以进一步细分为高变区(“高变区(HVR);”也称为“互补决定区”(CDR)),其中散布着更保守的区域。更保守的区域称为框架区(FR)。每个V_H和V_L一般包含三个CDR和四个FR,按以下顺序排列(从N末端到C末端):FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。CDR参与抗原结合,并影响抗体的抗原特异性和结合亲和力。参见Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫学意义的蛋白质序列]第5版(1991)公共卫生服务,国立卫生研究院[Public Health Service,National Institutes of Health],贝塞斯达,马里兰州,通过引用以其整体并入。

[0045] 根据恒定结构域的序列,来自任何脊椎动物物种的轻链都可以被指定为两种类型之一,该两种类型被称为κ和λ。

[0046] 任何脊椎动物物种的重链都可以指定为五种不同的类别(或同种型)之一:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。这些类别也分别指定为α、δ、ε、γ和μ。IgG和IgA类别根据序列和功能的差异进一步分为亚类。人类表达以下亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、和IgA2。

[0047] CDR的氨基酸序列边界可以由本领域技术人员使用多种已知编号方案中的任一种来确定,包括由以下描述的那些:Kabat等人,同上("Kabat"编号方案);Al-Lazikani等人,1997,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志],273:927-948("Chothia"编号方案);MacCallum等人,1996,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志]262:732-745("Contact"编号方案);Lefranc等人,Dev.Comp.Immunol.[发育与比较免疫学],2003,27:55-77("IMGT"编号方案);和Honegge和Plückthun,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志],2001,309:657-70("AHo"编号方案),其中的每个均通过引用以其整体并入。

[0048] 表1提供了通过Kabat和Chothia方案鉴定的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的位置。对于CDR-H1,使用Kabat和Chothia编号方案提供残基编号。

表1.根据Kabat和Chothia编号方案的CDR中的残基。

CDR	Kabat	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1(Kabat编号)	H31-H35B	H26-H32或H34*
H1(Chothia编号)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

*当使用Kabat编号约定进行编号时,CDR-H1的C末端在H32和H34之间变化,这取决于CDR的长度,如图1所示。

[0049] 除非另有说明,本文中用于鉴定特定CDR的编号方案是Kabat/Chothia编号方案。当这两个编号方案涵盖的残基不同时(例如,CDR-H1和/或CDR-H2),编号方案指定为Kabat或Chothia。为了方便起见,CDR-H3在本文中有时被称为Kabat或Chothia。然而,这并不意味着暗示序列中不存在差异,并且本领域技术人员可以通过检查序列容易地确认序列是否相同或不同。

[0050] CDR可以例如使用抗体编号软件例如Abnum来指定,该软件可在www.bioinf.org.uk/abs/abnum/获得,并且描述于Abhinandan和Martin,Immunology[免疫学],2008,45:3832-3839,通过引用以其整体并入。

[0051] 当提及抗体重链恒定区中的残基时,通常使用"EU编号方案"(例如,如Kabat等人,同上中所报道的)。除非另有说明,否则EU编号方案用于指本文所述的抗体重链恒定区中的残基。

[0052] "抗体片段"包含完整抗体的一部分,例如完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段包括例如Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、scFv(sFv)片段和scFv-Fc片段。

[0053] "Fv"片段包含一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域的非共价连接的二聚体。

[0054] “Fab”片段除了包含重链和轻链可变结构域之外,还包含轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。Fab片段可以例如通过重组方法或通过木瓜蛋白酶消化全长抗体来产生。

[0055] “$F(ab')_2$”片段包含两个在铰链区附近通过二硫键连接的Fab'片段。$F(ab')_2$片段可以例如通过重组方法或通过胃蛋白酶消化完整抗体来产生。F(ab')片段可以通过例如用β-巯基乙醇处理来解离。

[0056] “单链Fv”或“sFv”或“scFv”抗体片段在单个多肽链中包含V_H结构域和V_L结构域。V_H和V_L通常通过肽接头连接。参见Plückthun A.(1994)。在一些实施例中,接头是SEQ ID NO:1034。在一些实施例中,接头是SEQ ID NO:1035。来自大肠杆菌的抗体。在Rosenberg M.& Moore G.P.(编辑),The Pharmacology of Monoclonal Antibodies[单克隆抗体的药理学]第113卷(第269-315页)。Springer-Verlag[施普林格出版社],纽约,通过引用以其整体并入。

[0057] “scFv-Fc”片段包含附着于Fc结构域的scFv。例如,Fc结构域可以连接至scFv的C末端。Fc结构域可以在V_H或V_L之后,这取决于scFv中可变结构域的取向(即,V_H-V_L或V_L-V_H)。可以使用本领域已知的或本文所述的任何合适的Fc结构域。在一些情况中,Fc结构域包含IgG1 Fc结构域。在一些实施例中,IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:1027或其一部分。SEQ ID NO:1027提供了人IgG1恒定区的C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}的序列。

[0058] 术语“单克隆抗体”是指来自基本上同质的抗体群体的抗体。基本上同质的抗体群体包含基本上类似并且结合一个或多个相同表位的抗体,除了在单克隆抗体产生期间通常可能出现的变体之外。此类变体通常仅以少量存在。单克隆抗体典型地通过包括从多个抗体中选择单一抗体的方法获得。例如,选择过程可以是从多个克隆(例如杂交瘤克隆、噬菌体克隆、酵母克隆、细菌克隆或其他重组DNA克隆的池)中选择独特的克隆。所选择的抗体可以被进一步改变,例如,以改善对靶标的亲和力(“亲和力成熟”)、使抗体人源化以改善其在细胞培养物中的产生、和/或降低其在受试者中的免疫原性。

[0059] 术语“嵌合抗体”是指其中重链和/或轻链的一部分衍生自特定来源或物种,而重链和/或轻链的其余部分衍生自不同来源或物种的抗体。

[0060] 非人抗体的“人源化”形式是含有衍生自非人抗体的最小序列的嵌合抗体。人源化抗体通常是人免疫球蛋白(受体抗体),其中来自一个或多个CDR的残基被来自非人抗体(供体抗体)的一个或多个CDR的残基替换。供体抗体可以是任何合适的非人抗体,例如具有所期望特异性、亲和力或生物效应的小鼠、大鼠、兔、鸡或非人灵长类动物抗体。在一些情况下,受体抗体的选定框架区残基被来自供体抗体的相应框架区残基替换。人源化抗体还可以包含在受体抗体或供体抗体中未发现的残基。可以进行此类修饰以进一步完善抗体功能。欲了解更多详情,参见Jones等人,Nature[自然],1986,321:522-525;Riechmann等人,Nature[自然],1988,332:323-329;和Presta,Curr.Op.Struct.Biol.[结构生物学最新观点],1992,2:593-596,其中的每个均通过引用以其整体并入。

[0061] “人抗体”是具有与人或人细胞产生的抗体的氨基酸序列相对应的氨基酸序列的抗体,或者衍生自利用人抗体库或人抗体编码的序列(例如,从人来源获得或重新设计)的非人来源的抗体。人抗体特别排除人源化抗体。

[0062] “分离的抗体”是从其自然环境的组分中分离和/或回收的抗体。自然环境的组分

可包括酶、激素和其他蛋白质或非蛋白质材料。在一些实施例中,将分离的抗体纯化至足以获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,例如通过使用旋转杯测序仪。在一些实施例中,通过凝胶电泳(例如,SDS-PAGE)在还原或非还原条件下将分离的抗体纯化至同质,其中通过考马斯蓝或银染色进行检测。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为抗体天然环境的至少一种组分不存在。在一些方面,分离的抗体通过至少一个纯化步骤来制备。

[0063] 在一些实施例中,分离的抗体被纯化至按重量计至少80%、85%、90%、95%或99%。在一些实施例中,分离的抗体被纯化至按体积计至少80%、85%、90%、95%或99%。在一些实施例中,分离的抗体作为包含按重量计至少85%、90%、95%、98%、99%至100%的溶液提供。在一些实施例中,分离的抗体作为包含按体积计至少85%、90%、95%、98%、99%至100%的溶液提供。

[0064] "亲和力"是指分子的单个结合位点(例如,抗体)与其结合配偶体(例如,抗原)之间非共价相互作用的总强度。除非另有说明,否则如本文所用,"结合亲和力"是指内在结合亲和力,其反映结合对成员(例如,抗体和抗原)之间的1:1相互作用。分子X对其配偶体Y的亲和力可以用解离常数(K_D)表示。亲和力可以通过本领域已知的常用方法来测量,包括本文描述的那些方法。例如,可以使用表面等离子共振(SPR)技术,例如Biacore®仪器来测定亲和力。在一些实施例中,亲和力在25℃下测定。

[0065] 关于抗体与靶分子的结合,术语"特异性结合"、"特异性结合至"、"特异性针对"、"选择性结合"和"选择性针对"特定抗原(例如,多肽靶)或特定抗原上的表位意指与非特异性或非选择性相互作用显著不同的结合。例如,可以通过与对照分子的结合相比确定分子的结合来测量特异性结合。特异性结合也可以通过与模拟靶标上抗体结合位点的对照分子竞争来确定。在这种情况下,如果抗体与靶标的结合被对照分子竞争性抑制,则表明特异性结合。

[0066] 如本文所用,术语"k_d"(sec^{-1})是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数。该值也称为k_{off}值。

[0067] 如本文所用,术语"k_a"($M^{-1}\times sec^{-1}$)是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率常数。该值也称为k_{on}值。

[0068] 如本文所用,术语"K_D"(M)是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。$K_D=k_d/k_a$。

[0069] 如本文所用,术语"K_A"(M^{-1})是指特定抗体-抗原相互作用的缔合平衡常数。$K_A=k_a/k_d$。

[0070] "亲和力成熟的"抗体是在一个或多个CDR或FR中具有一个或多个改变的抗体,与不具有该一个或多个改变的亲本抗体相比,这些改变导致抗体对其抗原的亲和力改善。在一个实施例中,亲和力成熟的抗体对靶抗原具有纳摩尔或皮摩尔的亲和力。可以使用本领域已知的多种方法来产生亲和力成熟的抗体。例如,Marks等人(Bio/Technology[生物/技术],1992,10:779-783,通过引用以其整体并入)描述了通过V_H和V_L结构域改组的亲和力成熟。CDR和/或框架残基的随机诱变描述于例如,Barbas等人(Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1994,91:3809-3813);Schier等人,Gene[基因],1995,169:147-155;Yelton等人,J.Immunol.[免疫学杂志],1995,155:1994-2004;Jackson等人,

J.Immunol.[免疫学杂志],1995,154:3310-33199;和Hawkins等人,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志],1992,226:889-896,其中的每个均通过引用以其整体并入。

[0071] 当本文在两个或更多个抗体的上下文中使用时,术语“竞争”或“交叉竞争”表示所述两个或更多个抗体竞争结合抗原(例如,受体酪氨酸激酶)孤儿受体1,或ROR1)。在一个示例性测定中,ROR1被包被在板上并允许其结合第一抗体,之后添加第二标记抗体。如果第一抗体的存在减少了第二抗体的结合,那么抗体就会竞争。在另一个示例性测定中,将第一抗体包被在板上并使其与抗原结合,然后添加第二抗体。术语“竞争”还包括抗体的组合,其中一个抗体减少另一个抗体的结合,但当以相反顺序添加抗体时没有观察到竞争。然而,在一些实施例中,第一和第二抗体抑制彼此的结合,无论它们添加的顺序如何。在一些实施例中,一个抗体使另一个抗体与其抗原的结合降低至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

[0072] 术语“表位”是指能够与抗体特异性结合的抗原的一部分。表位通常由表面可及的氨基酸残基和/或糖侧链组成,并且可以具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。构象表位和非构象表位的区别在于在变性溶剂的存在下丧失与前者而不是后者的结合。表位可以包含直接参与结合的氨基酸残基和不直接参与结合的其他氨基酸残基。可以使用用于表位确定的已知技术来确定与抗体结合的表位,例如测试抗体与具有不同点突变的ROR1变体的结合。

[0073] 多肽序列和参考序列之间的“同一性”百分比被定义为在序列比对和引入缺口(如果必要的话)以获得最大的序列同一性百分比后,多肽序列中与参考序列中氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。出于确定百分比氨基酸序列同一性的目的的比对可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如,使用公开可用的计算机软件例如BLAST、BLAST-2、ALIGN、MEGALIGN(DNASTAR)、CLUSTALW、CLUSTAL OMEGA或MUSCLE软件。本领域技术人员可以确定用于比对序列的适当参数,包括在被比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0074] “保守取代”或“保守氨基酸取代”是指将氨基酸用化学或功能相似的氨基酸取代。提供类似氨基酸的保守取代表是本领域众所周知的。具有此类取代的多肽序列被称为“保守修饰的变体”。此类保守修饰的变体是多态变体、种间同系物和等位基因的补充,并且不排除其。举例来说,表2-4中提供的氨基酸组在一些实施例中被认为是彼此的保守取代。

表2.在某些实施例中,被认为是彼此保守取代的选定氨基酸组。

酸性残基	D和E
碱性残基	K、R和H
亲水性不带电荷残基	S、T、N和Q
脂肪族不带电荷残基	G、A、V、L和I
非极性不带电荷残基	C、M和P
芳香族残基	F、Y和W
含醇基团的残基	S和T
脂肪族残基	I、L、V和M
环烯基相关残基	F、H、W和Y
疏水残基	A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、W和Y

带负电荷的残基	D和E
极性残基	C、D、E、H、K、N、Q、R、S和T
带正电荷的残基	H、K和R
小残基	A、C、D、G、N、P、S、T和V
非常小的残基	A、G和S
参与转角形成的残基	A、C、D、E、G、H、K、N、Q、R、S、P和T
柔性残基	Q、T、K、S、G、P、D、E和R

表3.在某些实施例中,被认为是彼此保守取代的另外的选定氨基酸组。

组1	A、S和T
组2	D和E
组3	N和Q
组4	R和K
组5	I、L和M
组6	F、Y和W

表4.在某些实施例中,被认为是彼此保守取代的进一步的选定氨基酸组。

组A	A和G
组B	D和E
组C	N和Q
组D	R、K和H
组E	I、L、M、V
组F	F、Y和W
组G	S和T
组H	C和M

[0075] 另外的保守取代可以发现于例如Creighton,Proteins:Structures and Molecular Properties[蛋白质:结构和分子特性]第2版.(1993)W.H.Freeman&Co.[弗里曼出版社],纽约,纽约州。通过对亲本抗体中的氨基酸残基进行一个或多个保守取代而产生的抗体被称为“经保守修饰的变体”。

[0076] 术语“有效载荷”是指可以与抗体缀合的分子部分。在特定实施例中,有效载荷选自由治疗性部分和标记部分组成的组。

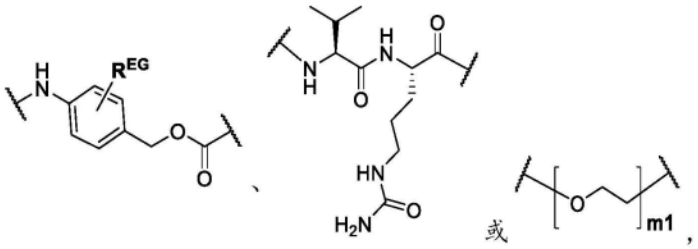
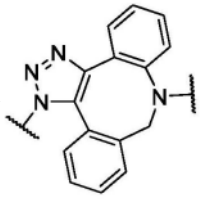
[0077] “三阴性乳腺癌”(TNBC)是指以雌激素受体阴性、孕激素受体阴性和人表皮生长因子受体2阴性(HER2阴性)为特征的乳腺癌。TNBC可以是BRCA1/2野生型或BRCA1/2突变型。雌激素、孕酮和Her2/neu表达的阴性状态的确定可以由本领域技术人员很容易地确定,例如,根据当前公认的指南。例如,美国临床肿瘤学会(ASCO)和美国病理学家学会(CAP)制定的指南被广泛接受。ASCO/CAP建议通过免疫组织化学(IHC)或原位杂交(ISH)技术进行检测。此外,如果对肿瘤样本进行的单个测试(或所有测试)显示以下情况,则癌症为Her2阴性:(a)IHC阴性、IHC 1+或IHC 0,或(b)使用单探针ISH或双探针ISH呈ISH阴性。本领域技术人员将认识到,本文所述的三阴性癌症不包括具有如病理学家所观察到的明显组织病理学不一致的任何癌症。Wolff,A C等人J Clin Oncol.[临床肿瘤杂志]2013年11月1:31(31):3997-4013。如果在有证据表明样品可以表达ER或PR(可见阳性内在对照)的情况下,<1%的肿瘤

细胞核具有免疫反应性,则癌症为ER阴性或PR阴性。

[0078] “PARP抑制剂抗性”是指PARP抑制剂在治疗、治愈或改善受试者的三阴性乳腺癌中的有效性降低。在某些实施例中,长时间暴露于一种或多种PARP抑制剂会产生PARP抑制剂抗性。

[0079] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”是指当向受试者施用时有效治疗疾病或障碍的抗体、抗体缀合物或组合物的量。在一些实施例中,治疗有效量或有效量是指当向受试者施用时有效预防或改善疾病或疾病进展、或导致症状改善的抗体、抗体缀合物或组合物的量。“治疗有效量”可根据尤其是化合物、疾病或障碍及其严重程度,以及接受治疗的受试者的年龄、体重等而变化。

[0080] 如本文所用,术语“抑制生长”(例如,指细胞,如肿瘤细胞)旨在包括当与本文所述的ROR1抗体或抗体缀合物接触时,与未接触ROR1抗体的相同细胞的生长相比,细胞生长(例如,肿瘤细胞生长)的任何可测量的减少。在一些实施例中,生长可被抑制至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%。细胞生长的减少可以通过多种机制发生,包括但不限于抗体内化、细胞凋亡、坏死和/或效应子功能介导的活性。

[0081] 在本文所示的一些化学结构中,某些取代基、化学基团和原子用与一个或多个键相交的曲线/波浪线(例如,)来描绘,以指示取代基、化学基团和原子通过其键合的原子。例如,在一些结构中,例如但不限于  ,该曲线/波浪线表示所示化学实体所键合的缀合物或接头-有效载荷结构的主链中的原子。在一些结构中,例如但不限于  该曲线/波浪线表示抗体或抗体片段中的原子,以及所示化学实体所键合的缀合物或接头-有效载荷结构的主链中的原子。

[0082] 用重叠环描绘的螺环化合物表明环可以在任何顶点键合。例如,在螺环基团 中,两个环可以在任一环中的三个可用顶点原子中的任何一个处键合。

[0083] 当提及本文提供的化合物时,除非另有说明,否则以下术语具有以下含义。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本领域普通技术人员所理解的相同的含义。如果本文中的一个术语有多个定义,除非另外说明,否则以本节中的定义为准。

[0084] “烷氧基(Alkoxy)”和“烷氧基(alkoxyl)”是指基团-OR″,其中R″是烷基或环烷基。在某些实施例中,烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲

丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0085] 如本文所用,术语“烷氧基胺”是指基团-亚烷基-O-NH_2,其中亚烷基如本文所定义。在一些实施例中,烷氧基胺基团可以与醛反应形成肟残基。烷氧基胺基团的实例包括-CH_2CH_2-O-NH_2、-CH_2-O-NH_2和-O-NH_2。

[0086] 如本文所用,术语“烷基”,除非另有说明,是指饱和直链烃或支链化烃。在某些实施例中,烷基基团是伯烃、仲烃或叔烃。在某些实施例中,烷基基团包括一至十个碳原子(即,C_1至C_{10}烷基)。在某些实施例中,烷基为低级烷基,例如C_{1-6}烷基等。在某些实施例中,烷基基团选自由以下组成的组:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基和2,3-二甲基丁基。在某些实施例中,“经取代的烷基”是指被例如一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代的烷基:卤素(例如,氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I))、烷基、-CN、-NO_2、酰胺基、-C(O)-、-C(S)-、酯、氨基甲酸酯、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、二烷基氨基、卤代烷基、羟基、氨基、烷基氨基和烷氧基。在一些实施例中,烷基是未取代的。

[0087] 如本文所用,除非另有说明,术语“亚烷基”是指如本文所定义的二价烷基。“经取代的亚烷基”是指如本文针对烷基所述经取代的亚烷基。在一些实施例中,亚烷基是未取代的。

[0088] “烯基”是指烯属不饱和烃基团,在某些实施例中,所述烯属不饱和烃基团具有多达约11个碳原子或2至6个碳原子(例如,“低级烯基”),所述烯属不饱和烃基团可以是直链或支链的,并且具有至少一个或一至两个烯属不饱和位点。“经取代的烯基”是指如本文针对烷基所述经取代的烯基。

[0089] “亚烯基”是指如本文所定义的二价烯基。低级亚烯基是例如C_2-C_6-亚烯基。

[0090] “炔基”是指炔属不饱和烃基团,在某些实施例中,所述炔属不饱和烃基团具有多达约11个碳原子或2至6个碳原子(例如,“低级炔基”),所述炔属不饱和烃基团可以是直链或支链的,并且具有至少一个或一至两个炔属不饱和位点。炔基基团的非限制性实例包括乙炔(-C≡CH)、炔丙基(-CH_2C≡CH)等。“经取代的炔基”是指如本文针对烷基所述经取代的炔基。

[0091] “亚炔基”是指如本文所定义的二价炔基。低级亚炔基是例如C_2-C_6-亚炔基。

[0092] “氨基”是指-NH_2。

[0093] 如本文所用,术语“烷基氨基”,除非另有说明,否则是指基团-NHR”,其中R”是例如如本文所定义的C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环、C_{1-10}卤代烷基等。在某些实施例中,烷基氨基是C_{1-6}烷基氨基。

[0094] 如本文所用,术语“二烷基氨基”在本文中,除非另有说明,是指基团-NR″R″,其中每个R″独立地是如本文所定义的C_{1-10}烷基。在某些实施例中,二烷基氨基是例如二-C_{1-6}烷基氨基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环、C_{1-10}卤代烷基等。

[0095] 如本文所用,术语“芳基”,除非另有说明,是指苯基、联苯基或萘基。该术语包括经取代的和未取代的部分。芳基基团可以被任何描述的部分取代,所述描述的部分包括但不限于选自由以下组成的组的一个或多个部分(例如,在一些实施例中一个、两个或三个部分):卤素(例如,氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I))、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳基氧基、硝基、氰基、磺酸、硫酸酯、膦酸、磷酸酯和膦酸酯,其中每个部分

独立地未受保护或根据需要受保护,如本领域技术人员所理解的(参见例如Greene,等人,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],John Wiley and Sons[约翰威立国际出版公司],第二版,1991);并且其中芳基氨基和芳基氧基取代基中的芳基未被进一步取代。

[0096] 如本文所用,术语"芳基氨基"在本文中,除非另有说明,是指-NR′R″基团,其中R′是氢或C_1-C_6-烷基;并且R″是如本文所定义的芳基。

[0097] 如本文所用,术语"亚芳基",除非另有说明,是指如本文所定义的二价芳基基团。

[0098] 如本文所用,术语"芳基氧基",除非另有说明,是指-OR基团,其中R是如本文所定义的芳基。

[0099] "亚烷芳基"是指如本文所定义的亚芳基基团,其中芳环被一个或两个烷基基团取代。"经取代的亚烷芳基"是指如本文所定义的亚烷芳基,其中亚芳基基团被进一步取代,如本文针对芳基所定义的。

[0100] "亚芳烷基"是指-CH_2-亚芳基-、-亚芳基-CH_2-或-CH_2-亚芳基-CH_2-基团,其中亚芳基如本文所定义。"经取代的亚芳烷基"是指如本文所定义的亚芳烷基,其中亚芳烷基基团经取代,如本文针对芳基所定义的。

[0101] "羧基(Carboxyl)"或"羧基(carboxy)"是指-C(O)OH或-COOH。

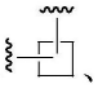
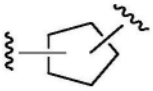
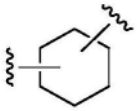
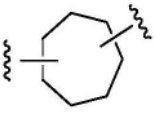
[0102] 如本文所用,术语"环烷基",除非另有说明,是指饱和环状烃。在某些实施例中,环烷基基团可以是饱和的、和/或桥连的、和/或非桥连的、和/或稠合双环基团和/或螺环双环基团。在某些实施例中,环烷基基团包括三至十个碳原子(即,C_3至C_{10}环烷基)。在一些实施例中,环烷基具有三至十五个碳(C_{3-15})、三至十个碳(C_{3-10})、三至七个碳(C_{3-7}),或三至六个碳(C_3-C_6)(即,"低级环烷基")。在某些实施例中,环烷基基团是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己基甲基、环庚基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢化萘基或金刚烷基。示例性的"环烷基"或"碳环"包括环戊基、环己基、环己烯基、金刚烷基、苯基、茚满基和萘基。"环烷基"或"碳环"包括3至10元单环、6至12元双环和6至12元桥连环。双环环烷基或碳环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳香族环。双环环烷基或碳环包括饱和双环、不饱和双环和芳香族双环的任何组合,只要化合价允许。双环环烷基或碳环包括环尺寸的任何组合,所述环尺寸是例如4-5稠合环系统、5-5稠合环系统、5-6稠合环系统、6-6稠合环系统、5-7稠合环系统、6-7稠合环系统、5-8稠合环系统和6-8稠合环系统。桥连双环环烷基或碳环基团的非限制性实例包括但不限于双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.1.1]己基、双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.3.2]癸基和2-氧杂双环[2.2.2]辛基。螺环环烷基或碳环基团的非限制性实例包括但不限于螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[5.5]十一烷基、螺[5.6]十二烷基和螺[5.7]十三烷基。

[0103] 术语"双环环系统"包括形成两个环的6-12元(例如,8-12元或9元、10元或11元)结构,其中这两个环具有至少一个共同原子(例如,两个共同原子)。双环可以是稠合的、桥连的或螺环的。双环环系统包括双环脂肪族(例如,双环烷基或双环烯基)、双环杂脂肪族基团、双环芳基和双环杂芳基。

[0104] 术语"桥连双环系统"是指其中环被桥连的双环杂环脂肪族环系统或双环环脂肪族环系统。桥连双环环系统的实例包括但不限于金刚烷基、降冰片烷基、双环[1.1.1]戊基、

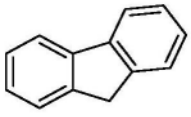
双环[2.1.1]己基、双环[2.1.1]己基、双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[2.2.2]辛基、双环[3.3.1]壬基、双环[3.3.2]癸基、2-氧杂双环[2.2.2]辛基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、1-氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、1-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基和2-氧杂双环[3.1.1]庚基、2,6-二氧杂-三环[3.3.1.$0^{3,7}$]壬基。桥连双环环系统可以任选地被一个或多个取代基取代,该一个或多个取代基是例如烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基例如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳烷基氧基,芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳烷基羰基氨基、氰基、卤代、羟基、酰基、巯基、烷基硫烷基、硫氧基、脲、硫脲、氨磺酰基、磺酰胺、氧代或氨基甲酰基。

[0105] 术语“螺双环环系统”是指双环杂环脂肪族环系统或双环脂环族环系统,其中2或3个环通过一个共同原子连接在一起。用重叠环描绘的螺环化合物表明环可以在任何顶点键合。例如,在螺环基团 中,两个环可以在任一环中的三个可用顶点原子中的任何一个处键合。

[0106] 如本文所用,术语“亚环烷基”是指如本文所定义的二价环烷基。在某些实施例中,亚环烷基基团是亚环丙基 、亚环丁基  、亚环戊基  、亚环己基  、亚环庚基  等等。低级亚环烷基是指C_3-C_6-亚环烷基。

[0107] 如本文所用,术语“环烷基烷基”,除非另有说明,否则是指经一个或两个如本文所定义的环烷基取代的如本文所定义的烷基基团。

[0108] 如本文所用,术语“酯”是指-C(O)OR或-COOR,其中R是如本文所定义的烷基。

[0109] 如本文所用,术语“芴”是指  ,其中带有一个或多个氢的任何一个或多个碳可以经本文所述的化学官能团取代。

[0110] 如本文所定义,术语“卤代烷基”是指经一个或多个(例如,在某些实施例中一个、两个、三个、四个或五个)被独立选择的卤素原子取代的烷基基团。

[0111] 术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个或多个碳原子被杂原子替代。如本文所用,“杂烯基”是指如本文所定义的烯基,其中一个或多个碳原子被杂原子替代。如本文所用,“杂炔基”是指如本文所定义的炔基,其中一个或多个碳原子被杂原子替代。合适的杂原子包括但不限于氮(N)、氧(O)和硫(S)原子。杂烷基、杂烯基和杂炔基任选地经取代。

杂烷基部分的实例包括但不限于氨基烷基、磺酰基烷基和亚磺酰基烷基。杂烷基部分的实例还包括但不限于甲基氨基、甲基磺酰基和甲基亚磺酰基。“经取代的杂烷基”是指经一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代的杂烷基:卤素(例如,氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I))、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、烷基氨基和烷氧基。在一些实施例中,杂烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个杂原子。本领域技术人员将认识到,4元杂烷基通常可包含一个或两个杂原子,5元或6元杂烷基通常可包含一个、两个或三个杂原子,且7至10元杂烷基通常可包含一个、两个、三个或四个杂原子。

[0112] 如本文所用,术语“亚杂烷基”是指如本文所定义的二价杂烷基。“经取代的亚杂烷基”是指如针对杂烷基所述经取代的如本文所定义的二价杂烷基。

[0113] 术语“杂环烷基”是指单价、单环或多环非芳香族环系统,其中环原子中的一个或多个是独立地选自氧(O)、硫(S)和氮(N)的杂原子(例如,其中氮或硫原子可以任选地被氧化,并且氮原子可以任选地被季铵化)并且非芳香族环的其余环原子是碳原子。在某些实施例中,杂环烷基是单价、单环或多环完全饱和环系统。在某些实施例中,杂环烷基基团具有三至二十个、三至十五个、三至十个、三至八个、四至七个、四至十一个或五至六个环原子。杂环烷基可以在任何杂原子或碳原子处连接至核心结构,从而产生稳定的化合物。在某些实施例中,杂环烷基是单环、双环、三环或四环环系统,其可以包括稠合和/或桥连双环基团和/或螺环双环基团环系统,并且其中氮或硫原子可以任选地被氧化,和/或氮原子可以任选地被季铵化。在一些实施例中,杂环烷基游离基包括但不限于2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施例中,杂环烷基也可以任选地经取代,如本文所述。在某些实施例中,杂环烷基被一个、两个或三个独立地选自以下的基团取代:卤素(例如,氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I))、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、烷基氨基和烷氧基。在一些实施例中,杂环烷基基团可以包含一个、两个、三个或四个杂原子。本领域技术人员将认识到,4元杂环烷基通常可包含一个或两个杂原子,5元或6元杂环烷基通常可包含一个、两个或三个杂原子,且7至10元杂环烷基通常可包含一个、两个、三个或四个杂原子。在一些实施例中,“杂环烷基”或“杂环”游离基包括但不限于2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢吡喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、硫代吗啉基、噻唑烷基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。桥连杂环烷基或杂环基团的非限制性实例包括但不限于6-氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、1-氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、1-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基和2-氧杂双环[3.1.1]庚基、2,6-二氧杂-三环

[3.3.1.$0^{3,7}$]壬基。螺环杂环烷基或杂环基团的非限制性实例包括但不限于2,8-二氮杂螺[4.5]癸基;2,7-二氮杂螺[3.5]壬基;3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷基;3-氮杂螺[5.5]十一烷基;2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基;2-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基;3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基;7-氮杂螺[3.5]壬基;2-氮杂螺[3.5]壬基;7-氧杂螺[3.5]壬基;和,2-氧杂螺[3.5]壬基。

[0114] “亚杂环烷基”是指如本文所定义的二价杂环烷基。

[0115] 术语“杂芳基”是指单价、单环芳香族基团和/或多环芳香族基团,其中至少一个芳香族环在环内含有一个或多个独立地选自氧、硫和氮的杂原子。杂芳基基团的每个环可含有一个或两个氧原子、一个或两个硫原子和/或一至四个氮原子,条件是每个环中的杂原子总数为四个或更少并且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施例中,杂芳基具有五至二十个、五至十五个或五至十个环原子。杂芳基可以通过氮或碳原子附接至分子的其余部分。在一些实施例中,单环杂芳基基团包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、三唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、和三嗪基。双环杂芳基基团的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吲哚嗪基、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吲哚基、异喹啉基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基基团的实例包括但不限于吖啶基、苯并吲哚基、咔唑基、二苯并呋喃基、哌啶基、菲咯啉基、菲啶基、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和呫吨基。在某些实施例中,杂芳基也可以任选地经取代,如本文所述。“经取代的杂芳基”是如针对芳基所定义的那样经取代的杂芳基。

[0116] 术语“亚杂芳基”是指如本文所定义的二价杂芳基。“经取代的亚杂芳基”是如针对芳基所定义的那样经取代的亚杂芳基。

[0117] 如本文所用,术语“保护基团”,除非另有说明,否则是指添加至氧、氮或磷原子上以防止在(受保护的)氧、氮或磷上进一步反应或者出于其他目的的基团。多种氧和氮保护基团对于有机合成领域的技术人员来说是已知的(参见例如,Greene,等人,Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团],John Wiley and Sons[约翰威立国际出版公司],第四版,2006,将其通过引用以其整体并入本文)。

[0118] “药学上可接受的盐”是指本文提供的化合物的任何盐,其保留其生物特性并且无毒或没有在其他方面不期望用于药学用途。此类盐可衍生自本领域熟知的多种有机抗衡离子和无机抗衡离子。此类盐包括但不限于(1)与有机酸或无机酸形成的酸加成盐,所述有机酸或无机酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氨磺酸、乙酸、三氟乙酸、三氯乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、乙醇酸、戊二酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、山梨酸、抗坏血酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、苦味酸、肉桂酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、月桂酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、环己基氨磺酸、奎尼酸和粘康酸等;或(2)当亲本化合物中存

在的酸性质子出现以下情况之一时形成的盐:(a)被金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铝离子),或者碱金属或碱土金属氢氧化物(例如,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化锌和氢氧化钡或氨)替代;或(b)与有机碱配位,例如脂肪族、脂环族或芳香族有机胺,包括但不限于氨、甲胺、二甲胺、二乙胺、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、N-甲基葡糖胺哌嗪、三(羟基甲基)氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等。

[0119] 药学上可接受的盐进一步包括,例如但不限于,钠、钾、钙、镁、铵和四烷基铵盐等,并且当化合物含有碱性官能度时,无毒有机或无机酸的盐,例如氢卤化物,例如盐酸盐和氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氨基磺酸盐、硝酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、环戊基丙酸盐、乙醇酸盐、戊二酸盐、丙酮酸盐、乳酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、山梨酸盐、抗坏血酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸盐、苦味酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酸盐、月桂酸盐、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、乙磺酸盐、1,2-乙烷-二磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐,苯磺酸盐(benzenesulfonate)(苯磺酸盐(besylate))、4-氯苯磺酸盐、2-萘磺酸盐、4-甲苯磺酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸盐、葡庚糖酸盐、3-苯基丙酸盐、三甲基乙酸盐、叔丁基乙酸盐、十二烷基硫酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羟基萘甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、环已基氨基磺酸盐、奎尼酸盐、粘康酸盐等。

[0120] 关于组合物的术语"基本不含"或"基本不存在"是指组合物包含按重量计至少85%或90%,在某些实施例中按重量计95%、98%、99%或100%;或者在某些实施例中,95%、98%、99%或100%的化合物的指定对映异构体或非对映异构体。在某些实施例中,在本文提供的方法和化合物中,化合物基本上不含两种对映异构体之一。在某些实施例中,在本文提供的方法和化合物中,化合物基本上不含两种非对映异构体之一。在某些实施例中,在本文提供的方法和化合物中,化合物基本上不含对映异构体(即,化合物不是化合物的外消旋或50:50混合物)。

[0121] 类似地,关于组合物的术语"分离的"是指组合物包括按重量计至少85%、90%、95%、98%或99%至100%的化合物,其余部分包括其他化学种类、对映异构体或非对映异构体。

[0122] "溶剂化物"是指本文提供的化合物或其盐,所述化合物或其盐进一步包括化学计量或非化学计量的量的通过非共价分子间力结合的溶剂。当溶剂是水时,则溶剂化物是水合物。

[0123] "同位素组成"是指给定原子存在的每种同位素的量,以及"天然同位素组成"是指给定原子的天然存在的同位素组成或丰度。含有其天然同位素组成的原子在本文中也可称为"非富集"原子。除非另有说明,本文所述化合物的原子意在表示该原子的任何稳定同位素。例如,除非另有说明,否则当位置被具体指定为氢(H)时,该位置被理解为在其天然同位素组成下具有氢。

[0124] "同位素富集"是指分子中给定原子处代替该原子的天然同位素丰度的特定同位素的并入量百分比。例如,给定位置处1%的氘(D)富集意味着给定样品中1%的分子在指定位置处含有氘。由于氘的天然存在分布为约0.0156%,因此使用非富集的起始材料合成的

化合物中任何位置处的氘富集为约0.0156%。本文提供的化合物的同位素富集可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法来确定,包括质谱法和核磁共振波谱法。

[0125] “同位素富集”是指原子具有不同于该原子的天然同位素组成的同位素组成。“同位素富集”还可以指含有至少一个原子的化合物,该原子具有不同于该原子的天然同位素组成的同位素组成。

[0126] 如本文所用,“烷基”、“亚烷基”、“烷基氨基”、“二烷基氨基”、“环烷基”、“芳基”、“亚芳基”、“烷氧基”、“氨基”、“羧基”、“杂环烷基”、“杂芳基”、“亚杂芳基”、“羧基”和“氨基酸”基团任选地在存在氢(H)原子的一个或多个位置处包含氘(D),并且其中该一个或多个原子的氘组成不同于天然同位素组成。

[0127] 还如本文所用,“烷基”、“亚烷基”、“烷基氨基”、“二烷基氨基”、“环烷基”、“芳基”、“亚芳基”、“烷氧基”、“氨基”、“羧基”、“杂环烷基”、“杂芳基”、“亚杂芳基”、“羧基”和“氨基酸”基团任选地包含碳-13(^{13}C),其量不同于天然同位素组成。

[0128] 术语“大分子”或“大分子部分”是指蛋白质、肽、抗体、核酸、碳水化合物或由聚合单体构成的其他大分子。它们包括具有两个或更多个残基、或者十个或更多个残基的肽。在某些实施例中,大分子的质量至少为1000Da。在某些实施例中,大分子至少有1000个原子。在某些实施例中,大分子可以被修饰。例如,蛋白质、肽或抗体可以用一种或多种碳水化合物和/或小分子治疗性化合物进行修饰。

[0129] 术语“氨基酸”是指二十种常见的天然存在的氨基酸。天然存在的氨基酸包括丙氨酸(Ala;A)、精氨酸(Arg;R)、天冬酰胺(Asn;N)、天冬氨酸(Asp;D)、半胱氨酸(Cys;C);谷氨酸(Glu;E)、谷氨酰胺(Gln;Q)、甘氨酸(Gly;G);组氨酸(His;H)、异亮氨酸(Ile;I)、亮氨酸(Leu;L)、赖氨酸(Lys;K)、甲硫氨酸(Met;M)、苯丙氨酸(Phe;F)、脯氨酸(Pro;P)、丝氨酸(Ser;S)、苏氨酸(Thr;T)、色氨酸(Trp;W)、酪氨酸(Tyr;Y)、和缬氨酸(Val;V),以及不太常见的吡咯赖氨酸和硒代半胱氨酸。天然氨基酸还包括瓜氨酸。天然编码的氨基酸包括二十二种天然存在的氨基酸的翻译后变体,例如戊烯基化的氨基酸、异戊烯基化的氨基酸、肉豆蔻酰化的氨基酸、棕榈酰化的氨基酸、N-连接的糖基化的氨基酸、O-连接的糖基化的氨基酸、磷酸化的氨基酸和酰化的氨基酸。术语“氨基酸”还包括非天然(或非自然)或合成的α-、β-、γ-或δ-氨基酸,并且包括但不限于蛋白质中发现的氨基酸,即,甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸,半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在某些实施例中,氨基酸呈L-构型。在某些实施例中,氨基酸呈D-构型。可替代地,氨基酸可以是丙氨酰基、缬氨酰基、亮氨酰基、异亮氨酰基、脯氨酰基、苯丙氨酰基、色氨酰基、甲硫氨酰基、甘氨酰基、丝氨酰基、苏氨酰基、半胱氨酰基、酪氨酰基、天冬酰胺酰基、谷氨酰胺酰基、天冬氨酰基、戊二酰基、赖氨酰基、精氨酰基、组氨酰基、β-丙氨酰基、β-缬氨酰基、β-亮氨酰基、β-异亮氨酰基、β-脯氨酰基、β-苯丙氨酰基、β-色氨酰基、β-甲硫氨酰基、β-甘氨酰基、β丝氨酰基、β-苏氨酰基、β-半胱氨酰基、β-酪氨酰基、β-天冬酰胺酰基、β-谷氨酰胺酰基、β-天冬氨酰基、β戊二酰基、β-赖氨酰基、β-精氨酰基或β-组氨酰基。非天然氨基酸不是蛋白氨基酸或其翻译后修饰的变体。特定地,术语非天然氨基酸是指不是二十种常见氨基酸或吡咯赖氨酸或硒代半胱氨酸之一的氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。

[0130] 术语“缀合物”或“抗体缀合物”是指本文所述的与一个或多个大分子部分连接的

化合物或药物部分。大分子部分如本文所定义或者是本领域技术人员认为合适的任何大分子。化合物或药物部分可以是本文所述的任何化合物或药物部分。化合物或药物部分可以经由共价键直接连接至大分子部分,或者化合物或药物部分可以经由接头间接连接至大分子部分。通常,接头与大分子部分共价键合,并且还与化合物或药物部分共价键合。

[0131] “pAMF”、“pAMF残基”或“pAMF突变”是指添加或取代到多肽中的变体苯丙氨酸残基(即,对叠氮基甲基-L-苯丙氨酸)。

[0132] 术语“接头”是指能够形成至少两个共价键的分子部分。典型地,接头能够与大分子部分形成至少一个共价键并且与化合物或药物部分形成至少另一个共价键。在某些实施例中,接头可以与大分子部分形成多于一个共价键。在某些实施例中,接头可以与化合物或药物部分形成多于一个共价键,或者可以与多于一个化合物或药物部分形成共价键。在接头与大分子部分、化合物或药物部分或两者形成键后,剩余结构(即一个或多个共价键形成后的接头残基(“接头残基”))在本文中仍可被称为“接头”。术语“接头前体”是指具有一个或多个能够与大分子、或化合物或药物部分、或两者形成共价键的反应性基团的接头。在给出如何使用术语接头的上下文中,本领域普通技术人员将理解“接头”是否意指具有一个反应性基团的接头前体、具有多于一个反应性基团的接头前体、与大分子共价键合的接头残基、与化合物或药物部分共价键合的接头残基、和/或与大分子共价键合并且与化合物或药物部分共价键合的接头残基。在一些实施例中,接头是可切割接头。例如,可切割接头可以是通过生物不稳定或酶促功能(其可以是或可以不是经过工程化的)释放的接头。在一些实施例中,接头是不可切割接头。例如,不可切割接头可以是在大分子部分降解后释放的接头。

[0133] 如本文所用,术语“EC_{50}”是指在由特定测试化合物诱导、激发或增强的特定应答的最大表达的50%处引发剂量依赖性应答的特定测试化合物的剂量、浓度或量。

[0134] 如本文所用,并且除非另有说明,否则术语“IC_{50}”是指在测量应答的测定中实现最大此类应答的50%抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0135] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换地使用。术语“受试者”和“多个受试者”是指动物,例如哺乳动物,包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠、小鼠、骆驼、禽鸟、山羊和绵羊)以及灵长类动物(例如,猴,例如食蟹猴、黑猩猩和人),并且在某些实施例中,是指人。在某些实施例中,受试者是农场动物(例如,马、牛、猪等)或宠物(例如,狗或猫)。在某些实施例中,受试者是人。在一些实施例中,受试者患有可用本文提供的抗体或抗体缀合物治疗或诊断的疾病。在一些实施例中,疾病是胃癌、结直肠癌、肾细胞癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌和/或上皮来源的癌症。

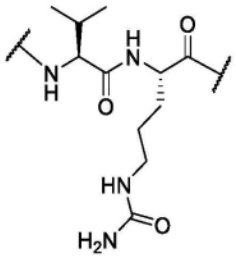
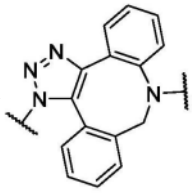
[0136] 如本文所用,术语“治疗性药剂”和“多个治疗性药剂”是指可用于在障碍或其一种或多种症状的治疗或预防中使用的任何一种或多种药剂。在某些实施例中,术语“治疗性药剂”包括本文提供的抗体或抗体缀合物。在某些实施例中,治疗性药剂是已知可用于、或已经或目前正用于障碍或其一种或多种症状的治疗或预防的药剂。

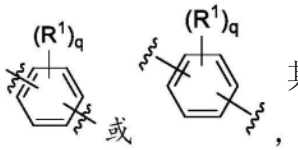
[0137] 任何疾病或病症的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”在某些实施例中是指改善受试者中存在的疾病或病症。在另一个实施例中,“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括改善至少一个可能是受试者无法察觉的物理参数。在又另一个实施例

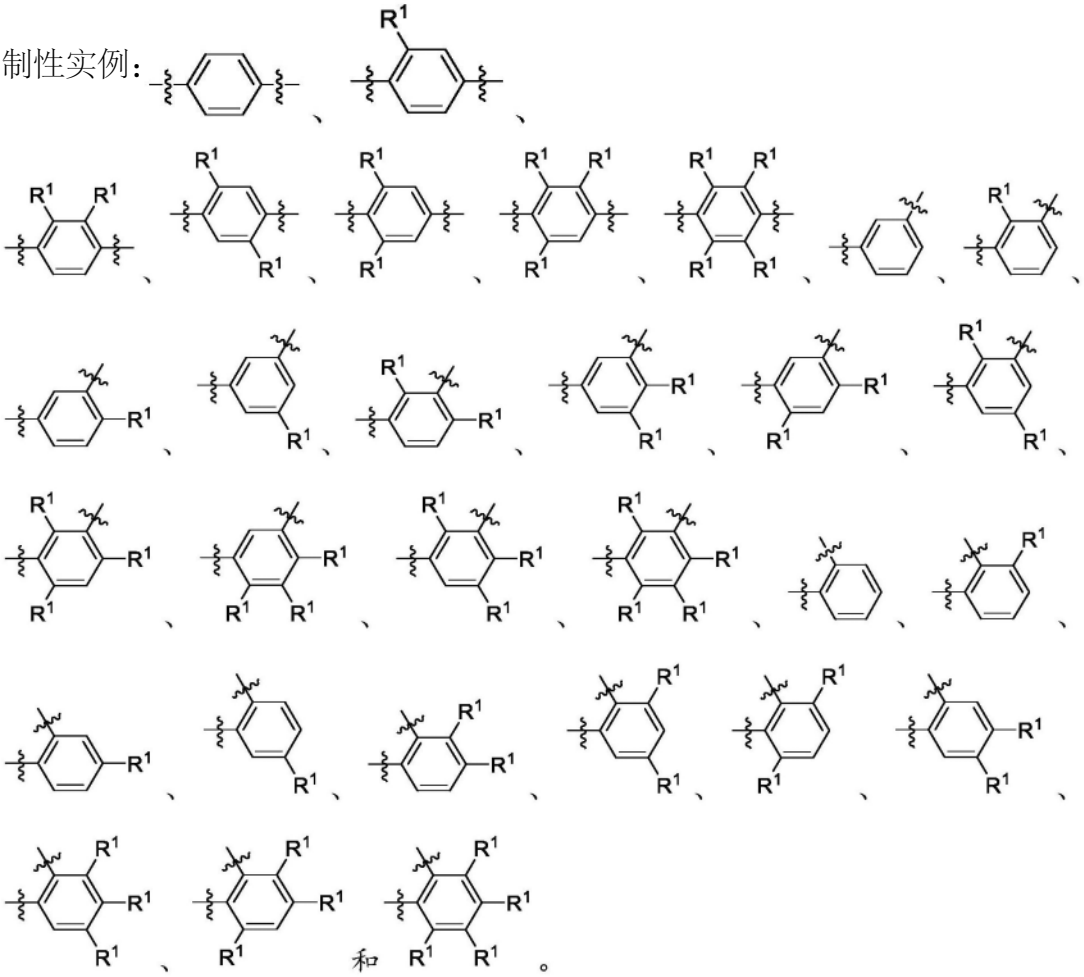
中,“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括在物理上(例如,可辨别的症状的稳定)或在生理上(例如,物理参数的稳定)或两者来调节疾病或障碍。在又另一个实施例中,“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括延迟或预防疾病或障碍的发作,或者延迟或预防疾病或障碍的复发。在又另一个实施例中,“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”包括疾病或障碍的减少或消除,或延缓疾病或障碍的进展或疾病或障碍的一种或多种症状的进展,或降低疾病或障碍的严重程度或疾病或障碍的一种或多种症状的严重程度。

[0138] 如本文所用,所使用的术语“预防性药剂”和“多个预防性药剂”是指可用于在障碍或其一种或多种症状的预防中使用的任何一种或多种药剂。在某些实施例中,术语“预防性药剂”包括本文提供的化合物、药物部分或缀合物。在某些其他实施例中,术语“预防性药剂”不是指本文提供的化合物、药物部分或缀合物。例如,预防性药剂是已知可用于、或已经或目前正用于预防或阻碍障碍的发作、发展、进展和/或严重程度的药剂。

[0139] 如本文所用,短语“预防有效量”是指疗法(例如,预防性药剂)的量,所述量足以导致与障碍相关的一种或多种症状的发展、复发或发作的预防或减少或增强或改善另一种疗法(例如,另一种预防性药剂)的一种或多种预防效应。

[0140] 在本文所示的一些化学结构中,某些取代基、化学基团和原子用与一个或多个键相交的曲线/波浪线/起波线(例如,)来描绘,以指示取代基、化学基团和原子通过其键合的原子。例如,在一些结构中,例如但不限于  该曲线/波浪线/起波线表示所示化学实体所键合的缀合物、化合物或药物部分结构的主链中的原子。在一些结构中,例如但不限于  该曲线/波浪线/起波线表示大分子中的原子以及所示化学实体所键合的缀合物、化合物或药物部分结构的主链中的原子。

[0141] 如本文所用,显示取代基通过环原子之间的键与环状基团(例如芳香族、杂芳香族、稠合环和饱和或不饱和环烷基或杂环烷基)键合的图解意在表示,除非另有说明,否则环状基团可以根据本文阐述的技术或本披露所属领域中已知的技术,在环状基团中的任何环位置或在稠合环基团中的任何环上经该取代基取代。例如,基团  其中下标q是0至4的整数并且其中取代基R^1的位置是一般描述的,即,不直接附接至键线结构的任何顶点,即,特定环碳原子,包括以下其中取代基R^1与特定环碳原子键合的基团的非限

制性实例： 

[0142] 如本文所用，术语“碳环”在本文中，除非另有说明，是指其中环原子是碳的饱和环、不饱和环或芳香族环。在某些实施例中，碳环基团可以是饱和的、和/或桥连的、和/或非桥连的、和/或稠合双环基团和/或螺环双环基团。在某些实施例中，碳环基团包括三至十个碳原子(即，C_3至C_{10}碳环)。在一些实施例中，碳烷基具有三至十五个碳(C_{3-15})、三至十个碳(C_{3-10})、三至七个碳(C_{3-7})，或三至六个碳(C_3-C_6)。在某些实施例中，碳环基团是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己基甲基、环庚基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢化萘基或金刚烷基。

[0143] 术语“杂环”是指包含一个或多个杂原子的饱和环、不饱和环或芳香族环。示例性的杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子，其中氮或硫原子可以任选地被氧化，并且氮原子可以任选地被季铵化并且非芳香族环的剩余环原子是碳原子。杂环包括3至10元单环、6至12元双环和6至12元桥连环。在某些实施例中，杂环是单价、单环或多环完全饱和环系统。在某些实施例中，杂环烷基或“杂环”基团可以是不饱和的、和/或桥连的、和/或非桥连的、和/或稠合双环基团、和/或螺环双环基团。

[0144] 术语“位点特异性”是指在多肽中的预定序列位置处对多肽的修饰。修饰是在多肽的单个、可预测的残基处，几乎没有变化或没有变化。在特定实施例中，在该序列位置处引入经修饰的氨基酸，例如重组地或合成地引入。类似地，部分可以“位点特异性”连接至多肽中特定序列位置处的残基。在某些实施例中，多肽可以包含多于一个位点特异性修饰。

2.缀合物

[0145] 本文提供了针对受体酪氨酸激酶孤儿受体1(ROR1)的抗体的缀合物。缀合物包含直接或通过接头间接共价连接至有效载荷的ROR1抗体。在一些实施例中,缀合物包含与受体酪氨酸激酶孤儿受体1(ROR1)特异性结合的抗体,所述抗体与至少一个有效载荷部分位点特异性连接,并且所述抗体包含一个或多个非天然氨基酸。在某些实施例中,抗体连接至一个有效载荷。在进一步的实施例中,抗体连接至多于一个有效载荷。在某些实施例中,抗体连接至两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或更多有效载荷。

[0146] 有效载荷可以是技术从业者认为有用的任何有效载荷。在某些实施例中,有效载荷是治疗性部分。在某些实施例中,有效载荷是诊断性部分,例如,标记。下面的部分和实例中描述了有用的有效载荷。

[0147] 接头可以是能够与抗体形成至少一个键以及与有效载荷形成至少一个键的任何接头。下面的部分和实例描述了有用的接头。

[0148] 在本文提供的缀合物中,抗体可以是对ROR1具有结合特异性的任何抗体。ROR1可以来自任何物种。在某些实施例中,ROR1是脊椎动物ROR1。在某些实施例中,ROR1是哺乳动物ROR1。在某些实施例中,ROR1是人ROR1。在某些实施例中,ROR1是小鼠ROR1。在某些实施例中,ROR1是食蟹猴ROR1。

[0149] 在某些实施例中,ROR1的抗体与本文所述的抗体竞争结合。在某些实施例中,ROR1的抗体与本文所述的抗体结合相同的表位。

[0150] 抗体典型地是包含多条多肽链的蛋白质。在某些实施例中,抗体是包含两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链的异四聚体。每条轻链可通过一个共价二硫键与重链连接。每条重链可通过一个或多个共价二硫键与另一重链连接。每条重链和每条轻链还可以具有一个或多个链内二硫键。如本领域技术人员已知的,每条重链典型地包含可变结构域(V_H),随后是多个恒定结构域。每条轻链典型地包含在一端的可变结构域(V_L)、和恒定结构域。如本领域技术人员已知的,抗体典型地对其靶分子即抗原具有选择性亲和力。

[0151] 本文提供的抗体可以具有本领域技术人员已知的任何抗体形式。它们可以是全长,也可以是片段。示例性全长抗体包括IgA、IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM等。示例性片段包括Fv、Fab、Fc、scFv、scFv-Fc等。

[0152] 在某些实施例中,缀合物的抗体包含本文所述的CDR序列中的一个、两个、三个、四个、五个或六个。在某些实施例中,缀合物的抗体包含下文所述的重链可变结构域(V_H)。在某些实施例中,缀合物的抗体包含本文所述的轻链可变结构域(V_L)。在某些实施例中,缀合物的抗体包含本文所述的重链可变结构域(V_H)和本文所述的轻链可变结构域(V_L)。在某些实施例中,缀合物的抗体包含本文所述的配对的重链可变结构域和轻链可变结构域(V_H-V_L对)。

[0153] 在某些实施例中,缀合物的抗体包含上述抗体的氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达10个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达9个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达8个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达7个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达6个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达5个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达4个氨基

酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达3个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达2个氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达1个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在一些实施例中,氨基酸取代是保守氨基酸取代。例如,在某些实施例中,抗体包含具有多达10个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达9个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达8个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达7个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达6个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达5个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达4个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达3个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达2个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。在某些实施例中,抗体包含具有多达1个保守氨基酸取代的上述氨基酸序列中的任一个。

[0154] 在某些实施例中,抗体缀合物可以由包含一个或多个反应性基团的抗体形成。在某些实施例中,抗体缀合物可以由包含所有天然编码氨基酸的抗体形成。本领域技术人员将认识到,几个天然编码的氨基酸包括能够与有效载荷或接头缀合的反应性基团。这些反应性基团包括半胱氨酸侧链、赖氨酸侧链和氨基末端基团。在这些实施例中,抗体缀合物可以包含与抗体反应性基团的残基连接的有效载荷或接头。在这些实施例中,有效载荷前体或接头前体包含能够与抗体反应性基团形成键的反应性基团。典型的反应性基团包括马来酰亚胺基团、活化的碳酸酯(包括但不限于对硝基苯酯)、活化的酯(包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺、对硝基苯酯和醛)。特别有用的反应性基团包括马来酰亚胺和琥珀酰亚胺,例如N-羟基琥珀酰亚胺,用于与半胱氨酸和赖氨酸侧链形成键。另外的反应性基团包括炔烃,例如应变炔烃,和叠氮化物,用于与掺入抗体多肽链中的非天然氨基酸形成键。其他反应性基团在下面的部分和实例中描述。

[0155] 在某些实施例中,抗体包含一个或多个具有如本文所述的反应性基团的经修饰的氨基酸。通常,经修饰的氨基酸不是天然编码的氨基酸。这些经修饰的氨基酸可以包含可用于与接头前体或有效载荷前体形成共价键的反应性基团。本领域技术人员可以使用反应性基团将多肽连接至能够与经修饰的氨基酸形成共价键的任何分子实体。因此,本文提供了包含抗体的缀合物,所述抗体包含直接或通过接头间接连接至有效载荷的经修饰的氨基酸残基。示例性经修饰的氨基酸在下面的部分中描述。一般而言,经修饰的氨基酸具有能够形成接头或有效载荷与互补反应性基团的键的反应性基团。

[0156] 非天然氨基酸位于抗体的多肽链中的选定位置。这些位置被确定为提供非天然氨基酸取代的最佳位点。每个位点都能够带有具有最佳结构、功能和/或产生抗体的方法的非天然氨基酸。

[0157] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了稳定的抗体。稳定性可以通过本领域技术人员显而易见的任何技术来测量。

[0158] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了具有最佳功能特性的抗体。例如,所述抗体与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,可以显示出对其靶抗原的

结合亲和力的很少损失或没有损失。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的结合。

[0159] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了可以有利地制备的抗体。例如,在某些实施例中,抗体在其合成方法中显示出有利的特性,如下所述。在某些实施例中,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体在生产中可以显示很少或没有损失产率。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的产率。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示很少或没有损失tRNA阻遏。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以在生产中显示增强的tRNA阻遏。

[0160] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了具有有利溶解度的抗体。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示很少或没有损失溶解度。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的溶解度。

[0161] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了具有有利表达的抗体。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示很少或没有损失表达。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的表达。

[0162] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了具有有利折叠的抗体。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示很少或没有损失正确折叠。在某些实施例中,与没有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的折叠。

[0163] 在某些实施例中,用于取代的位点特异性位置提供了能够有利缀合的抗体。如下所述,几个非天然氨基酸具有侧链或官能团,其促进抗体与第二药剂直接或经由接头缀合。在某些实施例中,与在其他位置没有相同或其他非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的缀合效率。在某些实施例中,与在其他位置没有相同或其他非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的缀合产率。在某些实施例中,与在其他位置没有相同或其他非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可以显示增强的缀合特异性。

[0164] 一个或多个非天然氨基酸位于抗体的至少一条多肽链中选定的位点特异性位置。多肽链可以是抗体的任何多肽链,但不限于此,包括轻链或重链。位点特异性位置可以在抗体的任何结构域中,包括任何可变结构域和任何恒定结构域。

[0165] 在某些实施例中,本文提供的抗体在位点特异性位置包含一个非天然氨基酸。在某些实施例中,本文提供的抗体在位点特异性位置包含两个非天然氨基酸。在某些实施例中,本文提供的抗体在位点特异性位置包含三个非天然氨基酸。在某些实施例中,本文提供的抗体在位点特异性位置包含多于三个非天然氨基酸。在某些实施例中,本文提供的抗体在位点特异性位置包含四个非天然氨基酸。

[0166] 在某些实施例中,本文提供的抗体各自在选自由以下组成的组的位置处包含一个或多个非天然氨基酸或其翻译后经修饰的变体:重链或轻链残基HC-F404、HC-K121、HC-Y180、HC-F241、HC-221、LC-T22、LC-S7、LC-N152、LC-K42、LC-E161、LC-D170、HC-S136、HC-S25、HC-A40、HC-S119、HC-S190、HC-K222、HC-R19、HC-Y52或HC-S70(根据Kabat或Chothia或

EU编号方案)。在某些实施例中,本文提供的抗体各自在选自由以下组成的组的位置处包含一个或多个非天然氨基酸或其翻译后经修饰的变体:重链或轻链残基HC-F404、HC-Y180、HC-F241、LC-K42和LC-E161(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-Y180(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404和HC-Y180(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F241(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置LC-K42(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置LC-E161(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404、HC-Y180和LC-K42(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404、HC-Y180、LC-K42和LC-E161(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404、HC-Y180和HC-F241(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404、HC-Y180、HC-F241和LC-K42(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在某些实施例中,本文提供的抗体在位置HC-F404、HC-Y180、HC-F241和LC-K42(根据Kabat或Chothia或EU编号方案)处包含非天然氨基酸,或其翻译后经修饰的变体。在这些名称中,HC表示重链残基,LC表示轻链残基。

[0167] 在一些方面,本披露提供了根据以下式的缀合物: 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、区域异构体或互变异构体,其中:

COMP是抗ROR1抗体的残基;

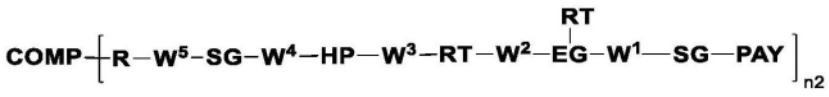
PAY是有效载荷部分;

LINK是接头;以及

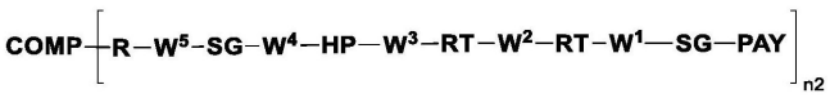
n2是1至10的整数,

其中COMP包含一个或多个非天然氨基酸。

[0168] 在某些实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物:



(C1)



(C2)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、区域异构体或互变异构体,其中:

COMP是抗ROR1抗体的残基;

PAY是有效载荷部分;

W^1、W^2、W^3、W^4和W^5各自独立地是单键、不存在或二价附接基团;

EG不存在,或者是消除基团;

每个RT是释放触发基团,在式(C1)或(C2)的主链中或与EG键合,其中每个RT是任选的;

HP是单键、不存在或二价亲水基团;

每个SG是单键、不存在或二价间隔子基团;

R是氢、末端缀合基团、或末端缀合基团的二价残基;以及

n2是1至10的整数。

[0169] 在一些实施例中,根据式(C1)或(C2)的缀合物包含n2个连接的PAY部分,其中n2是1至10的整数。在一些实施例中,n2是2。在一些实施例中,n2是3。在一些实施例中,n2是4。在一些实施例中,n2是5。在一些实施例中,n2是6。在一些实施例中,n2是7。在一些实施例中,n2是8。在一些实施例中,n2是10。

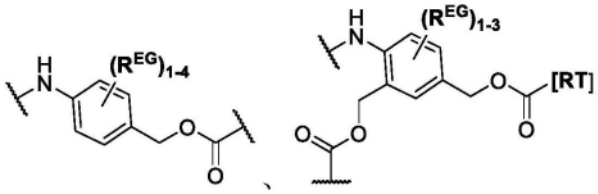
附接基团

[0170] 附接基团有利于将消除基团、释放触发基团、疏水基团、间隔子基团和/或缀合基团掺入化合物中。有用的附接基团是本领域技术人员已知的并且是显而易见的。本文提供了有用的附接基团的实例。在某些实施例中,附接基团指定为W^1、W^2、W^3、W^4或W^5。在某些实施例中,附接基团可以包含二价酮、二价酯、二价醚、二价酰胺、二价胺、亚烷基、亚芳基、硫醚、二硫醚、亚羰基或其组合。在某些实施例中,附接基团可以包含-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)NH-烷基-、-OC(O)NH-、-SC(O)NH-、-NH-、-NH-烷基-、-$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)$-、-S-、-S-S-、-OCH_2CH_2O-或其反向形式(例如-NHC(O)-),或其组合。

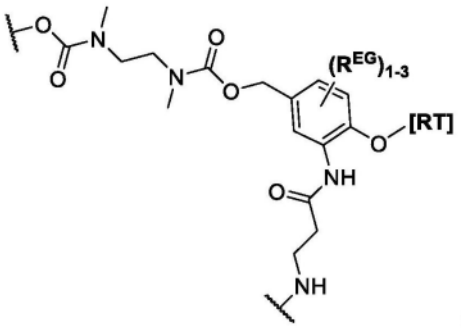
消除基团

[0171] 消除基团促进本文所述的化合物或缀合物的生物活性部分与化合物或缀合物的其余部分的体内和/或体外分离。消除基团还可以有利于与释放触发基团结合的本文所述的化合物或缀合物的生物活性部分的分离。例如,消除基团和释放触发基团可以在释放反应中反应,以从化合物或缀合物体内和/或体外释放本文所述的化合物或缀合物的生物活性部分。当通过释放触发物引发释放反应后,消除基团切割生物活性部分或生物活性部分的前药形式,并形成稳定的、无毒的实体,其对生物活性部分的活性没有进一步影响。

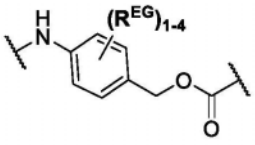
[0172] 在某些实施例中,消除基团在本文中被指定为EG。有用的消除基团包括那些上文所述的那些。在某些实施例中,消除基团是:

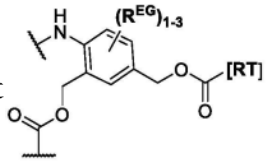


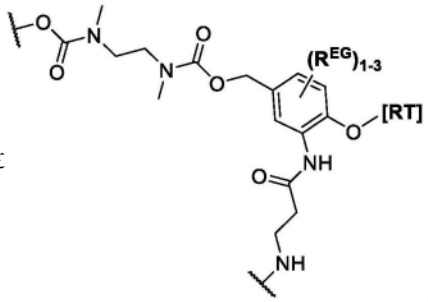
或


;

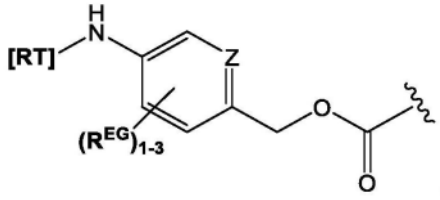
其中R^{EG}选自由以下组成的组:氢、烷基、联苯基、-CF_3、-NO_2、-CN、氟、溴、氯、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-和二烷基氨基C(O)-。在每个结构中,苯基环可以与一个、两个、三个或在某些情况下四个R^{EG}基团结合。在第二和第三结构中,本领域技术人员将认识到EG被键合至不在式(C1)的主链内的RT,如式(C1)的以上描述中所示。在一些实施例中,R^{EG}选自由以下组成的组:氢、烷基、联苯基、-CF_3、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-和二烷基氨基C(O)-。在进一步实施例中,R^{EG}选自由以下组成的组:氢、-NO_2、-CN、氟、溴和氯。在某些实施例中,消除基团是

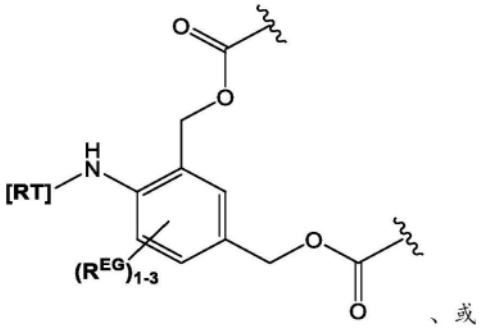

在某些实施例中,消除基团是


在某些实施例中,消除基团是

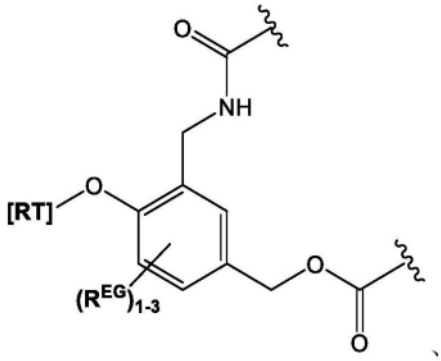

。

[0173] 在一些实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中EG包含亚苯基、亚羧基、胺或其组合。在一些实施例中,消除基团是:


、

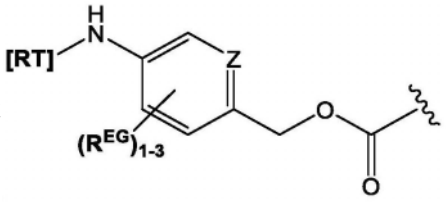


、或

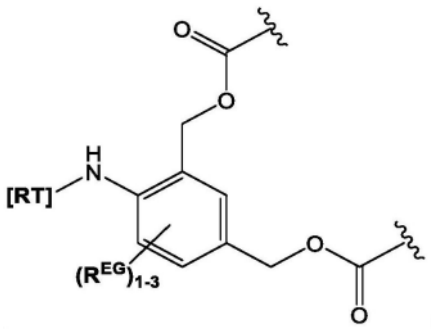


、

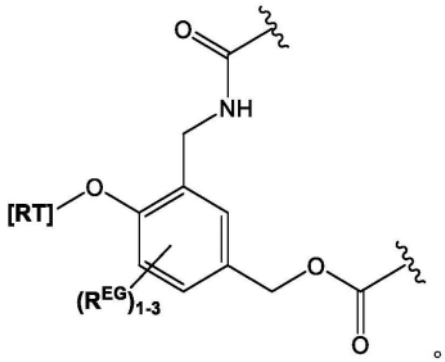
其中Z可以是CH或N,R^{EG}选自由以下组成的组:氢、烷基、联苯基、-CF_3、-NO_2、-CN、氟、溴、氯、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-和二烷基氨基C(O)-。在每个结构中,苯基环可以与一个、两个、三个或在某些情况下四个R^{EG}基团结合。在第一和第二结构中,本领域技术人员将认识到EG被键合至不在式(C1)的主链内的RT,如式(C1)的以上描述中所示。在一些实施例中,R^{EG}选自由以下组成的组:氢、烷基、联苯基、-CF_3、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-和二烷基氨基C(O)-。在进一步实施例中,R^{EG}选自由以下组成的组:氢、-NO_2、-CN、氟、溴和氯。在一些实施例中,EG中的每个R^{EG}是氢。在某些实施例中,消除基团是



。在某些实施例中,消除基团是



。在某些实施例中,消除基团是

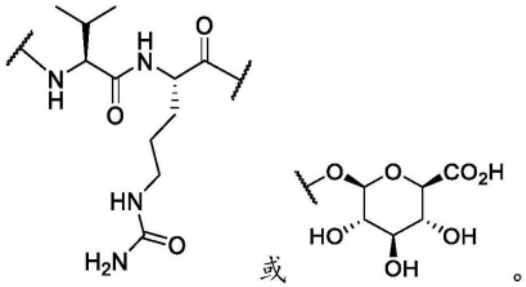


。

释放触发基团

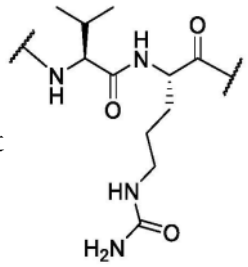
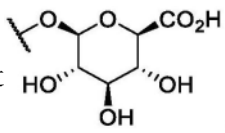
[0174] 释放触发基团促进本文所述的化合物或缀合物的生物活性部分与化合物或缀合物的其余部分的体内和/或体外分离。释放触发基团还可以有利于与消除基团结合的本文所述的化合物或缀合物的生物活性部分的分离。例如,消除基团和释放触发基团可以在释放反应中反应,以从化合物或缀合物体内和/或体外释放本文所述的化合物或缀合物的生物活性部分。在某些实施例中,释放触发物可以通过具有高肿瘤:非肿瘤特异性的生物驱动反应(例如在肿瘤环境中过表达的酶的蛋白水解作用)起作用。

[0175] 在某些实施例中,释放触发基团在本文中被指定为RT。在某些实施例中,RT是二价的并且键合在式(C1)的主链内。在其他实施例中,RT是单价的并与如上所描绘的EG键合。有用的释放触发基团包括本文所述的那些。在某些实施例中,释放触发基团包含天然或非天然氨基酸的残基或糖环的残基。在某些实施例中,释放触发基团是:

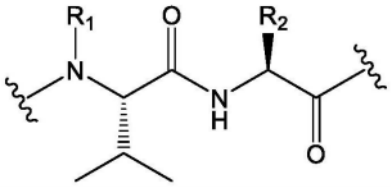


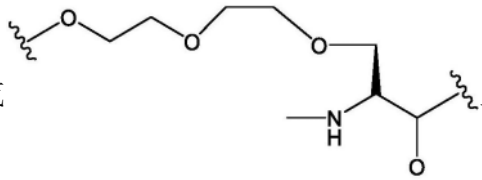
。

技术人员将认识到,第一结构是二价的并且可以在式(C1)的主链内或如式(C2)中所描绘被键合,并且第二结构是单价的并且可以被键合至如上述式(C1)中所描绘的EG。

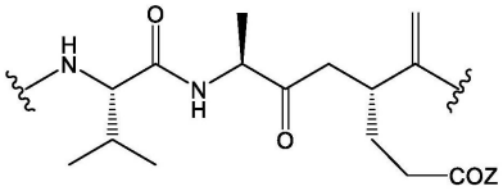
在某些实施例中,释放触发基团是  。在某些实施例中,释放触发基团是  。

[0176] 在一些实施例中,释放触发基团是蛋白酶可切割的R_1-Val-X肽,其具有以下结构:

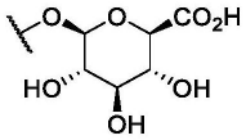




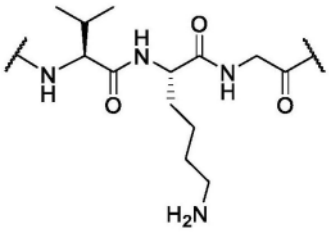
其中R_1是H或 且R_2是CH_3、$CH_2CH_2CO_2H$、或$(CH_2)_3NHCONH_2$;豆荚蛋白(legumain)可切割的Ala-Ala-Asn或Ala-Ala-Asp肽,其具有以下结构:

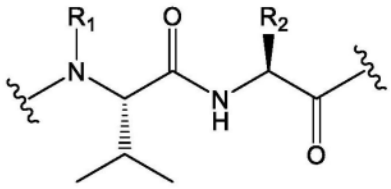


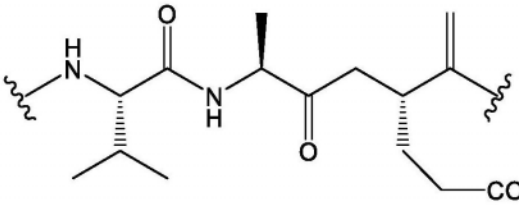
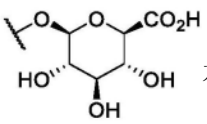
其中Z是OH或NH_2;或β-葡萄糖醛酸酶可切割的β-葡萄糖苷酸,其具有以下结构:



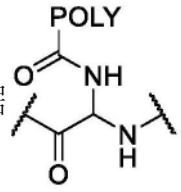
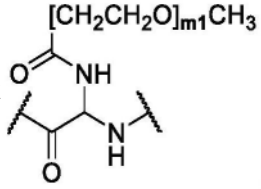
或具有以下结构的Val-Lys-Gly肽:



本领域技术人员将认识到,  和

 是二价结构并且可以在式(C1)的主链内或如式(C2)中所描绘被键合。结构  是单价的并且可以键合至EG,如上述式(C1)中所描绘。

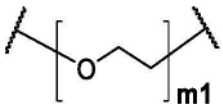
[0177] 在某些实施例中,释放触发物选自由以下组成的组:Val-Lys-Gly、Val-Ala-Asp、Ala-Ala-Ala、Val-Lys、Gly-Gly-Gly、Val-Ala、Gly-Gly-Phe-Gly、Val-Cit、Val-Cit、Val-

Glu、Ala-Ala-Asn和Gly。在某些实施例中,释放触发基团进一步包含非天然氨基酸。在某些实施例中,非天然氨基酸是根据  其中POLY是聚合物,例如亲水聚合物。在某些实施例中,非天然氨基酸是根据  其中m1是1至25的整数,例如8、9、10、11、12、13、14、15、20或25。

亲水基团

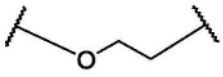
[0178] 亲水基团有利于增加本文所述的化合物的亲水性。据信,增加的亲水性允许在水溶液(例如在生物系统中发现的水溶液)中更大的溶解度。亲水基团也可充当在本文中进一步详细描述的间隔子基团。

[0179] 在某些实施例中,亲水基团在本文中指定为HP。有用的亲水基团包括本文所述的那些。在某些实施例中,亲水基团是二价聚(乙二醇)。在某些实施例中,亲水基团是根据下式的二价聚(乙二醇):

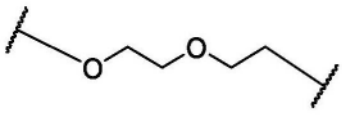
 ;

其中m1是1至13、任选地1至4、任选地2至4或任选地4至8的整数。在某些实施例中,m1是4。在某些实施例中,m1是12。在某些实施例中,m1是13。

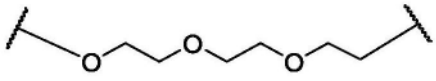
[0180] 在一些实施例中,亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

 。

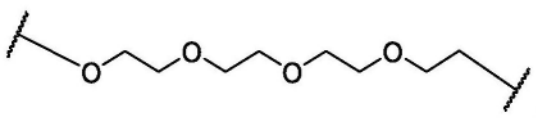
[0181] 在一些其他实施例中,亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

 。

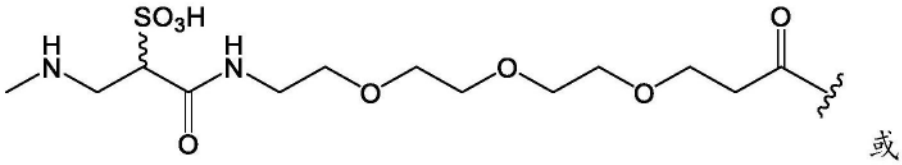
[0182] 在其他实施例中,亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

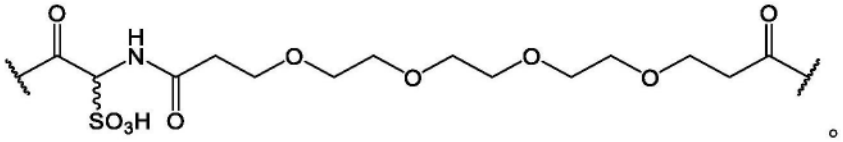
 。

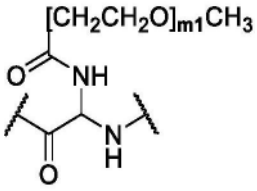
[0183] 在其他实施例中,亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

 。

[0184] 在一些实施例中,亲水基团是磺酸。在一些实施例中,亲水基团是磺基丙氨酸的侧链。在一些实施例中,亲水基团可以带有具有下式的链呈现的磺酸:


或

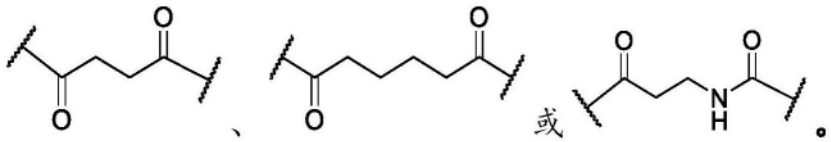

。

在某些实施例中,亲水基团是根据  的非天然氨基酸的侧链,其中m1是1至25的整数,例如8、9、10、11、12、13、14、15、20或25。

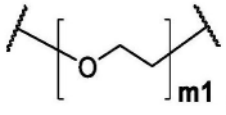
间隔子基团

[0185] 间隔子基团有利于将缀合基团与本文所述的化合物的其他基团间隔开。这种间隔可使本文所述的化合物更有效地与抗体缀合,以及更有效地切割活性分解代谢物。间隔子基团还可以稳定缀合基团并改善整体抗体-药物缀合物特性。

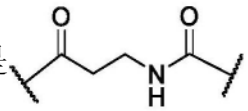
[0186] 在某些实施例中,间隔子基团在本文中指定为SP。有用的间隔子基团包括本文所述的那些。在某些实施例中,间隔子基团是:


或 。

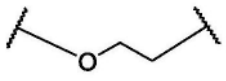
在某些实施例中,间隔子基团W^4和亲水基团组合形成根据下式的二价聚(乙二醇):


;

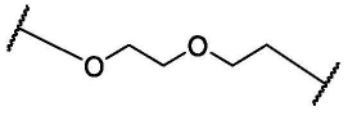
其中m1是1至13、任选地1至4、任选地2至4或任选地4至8的整数。

[0187] 在一些实施例中,SP是  。

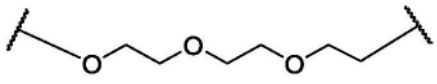
[0188] 在一些实施例中,二价聚(乙二醇)具有下式:


。

[0189] 在一些其他实施例中,二价聚(乙二醇)具有下式:

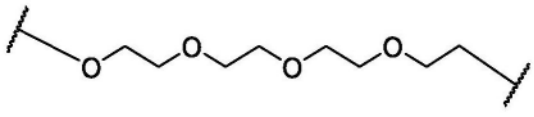

。

[0190] 在其他实施例中,二价聚(乙二醇)具有下式:



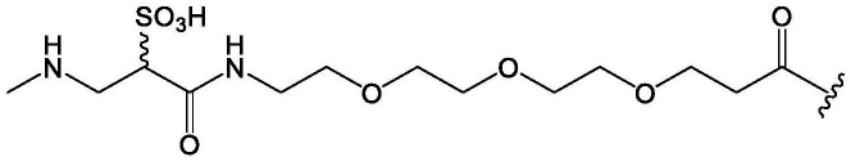
。

[0191] 在其他实施例中,二价聚(乙二醇)具有下式:



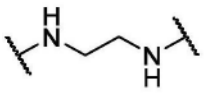
。

[0192] 在一些实施例中,间隔子基团可以带有具有下式的链呈现的磺酸:

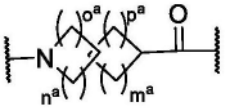
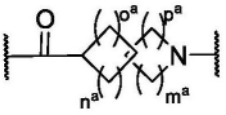


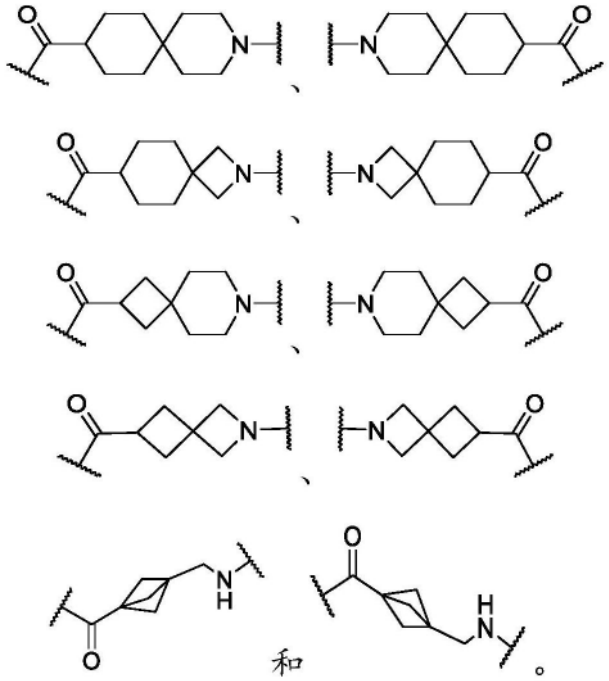
。

[0193] 在一些实施例中,间隔子基团是二胺。在一些实施例中,间隔子基团是根据



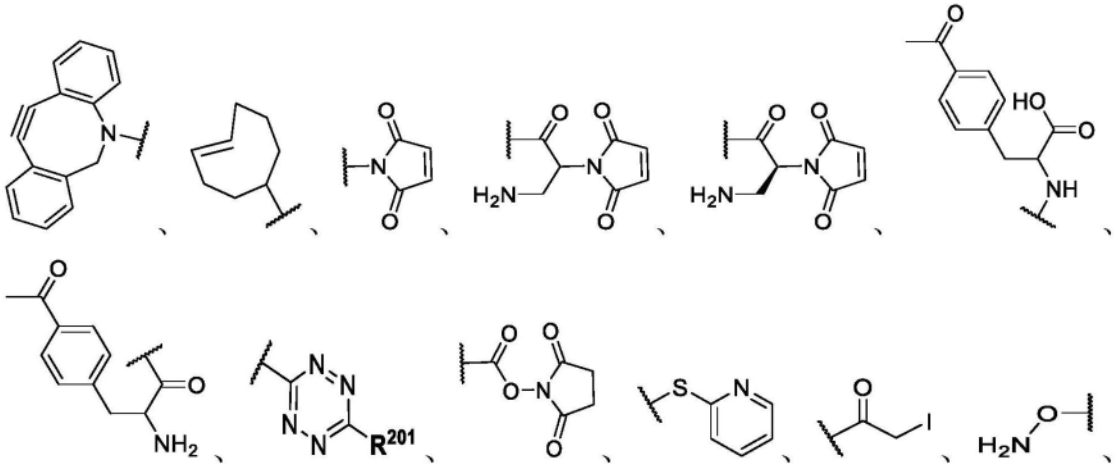
。

[0194] 在一些实施例中,间隔子基团包括稠合环或螺环。在一些实施例中,间隔子基团是根据  其中每个n^a、m^a、o^a和p^a是独立地选自1、2、3、4和5的整数。在一些实施例中,间隔子基团是根据  其中每个n^a、m^a、o^a和p^a是独立地选自1、2、3、4和5的整数。在一些实施例中,间隔子基团选自由以下组成的组:



缀合基团及其残基

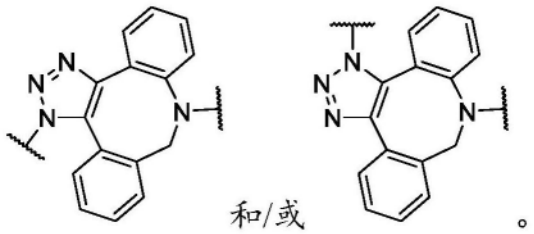
[0195] 缀合基团有利于本文所述的有效载荷与第二化合物(例如本文所述的抗体)的缀合。在某些实施例中,缀合基团在本文中指定为R。缀合基团可以通过本领域技术人员已知的任何合适的反应机制进行反应。在某些实施例中,缀合基团通过[3+2]炔烃-叠氮化物环加成反应、反电子需求狄尔斯-阿尔德连接反应、硫醇-亲电子剂反应或羰基-氧基胺反应进行反应,如本文详细描述的。在某些实施例中,缀合基团包括炔烃、应变炔烃、四嗪、硫醇、对乙酰基-苯丙氨酸残基、氧基胺、马来酰亚胺或叠氮化物。在某些实施例中,缀合基团是:



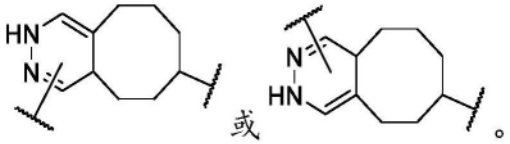
$-N_3$或-SH;其中R^{201}是低级烷基。在实施例中,R^{201}是甲基、乙基或丙基。在实施例中,R^{201}是甲基。另外的缀合基团描述于例如美国专利公开号2014/0356385、美国专利公开号2013/0189287、美国专利公开号2013/0251783、美国专利号8,703,936、美国专利号9,145,361、美国专利号9,222,940和美国专利号8,431,558中。

[0196] 缀合后,形成缀合基团的二价残基并与抗体的残基键合。二价残基的结构由用于形成缀合物的缀合反应的类型决定。

[0197] 在某些实施例中,当通过[3+2]炔烃-叠氮化物环加成反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基包含三唑环或包含三唑环的稠合环状基团。在某些实施例中,当通过应变促进的[3+2]炔烃-叠氮化物环加成(SPAAC)反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基是:

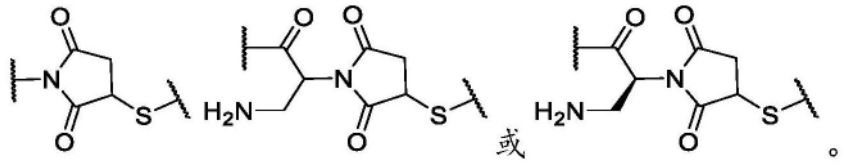


[0198] 在某些实施例中,当通过四嗪反电子需求狄尔斯-阿尔德连接反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基包含在环中具有至少两个相邻氮原子的稠合双环。在某些实施例中,当通过四嗪反电子需求狄尔斯-阿尔德连接反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基是:

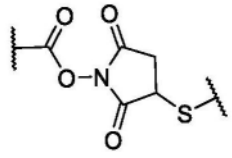


[0199] 在某些实施例中,当通过硫醇-马来酰亚胺反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基包含亚琥珀酰亚胺基和硫连接。在某些实施例中,当通过硫醇-马来酰亚胺反应形成缀合

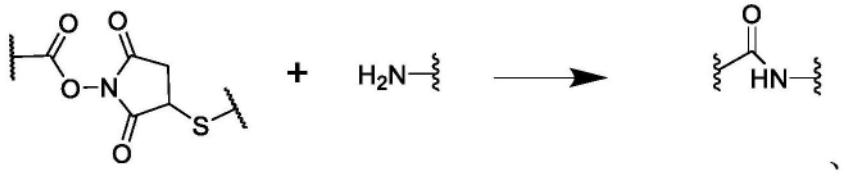
物时,缀合基团的二价残基是:



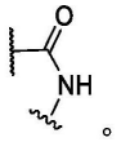
[0200] 在某些实施例中,使用以下基团通过硫醇-N-羟基琥珀酰亚胺反应形成缀合物:



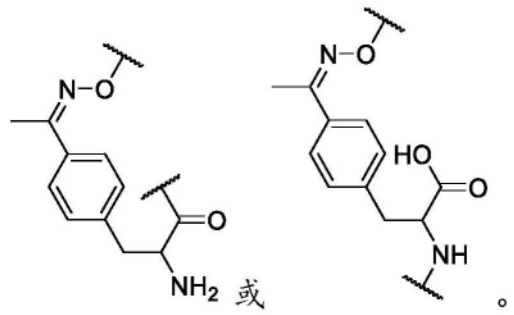
形成缀合物所涉及的反应包括以下步骤:



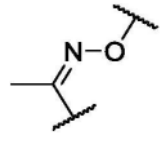
并且所得缀合基团的二价残基是:



[0201] 在某些实施例中,当通过羰基-氧基胺反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基包含非天然氨基酸的二价残基。在某些实施例中,当通过羰基-氧基胺反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基是:

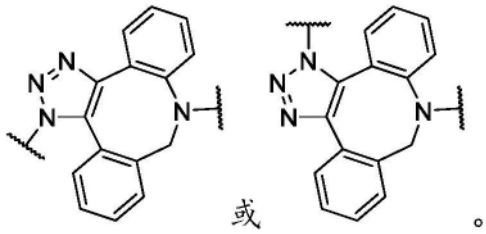


[0202] 在某些实施例中,当通过羰基-氧基胺反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基包含肟连接。在某些实施例中,当通过羰基-氧基胺反应形成缀合物时,缀合基团的二价残基是:

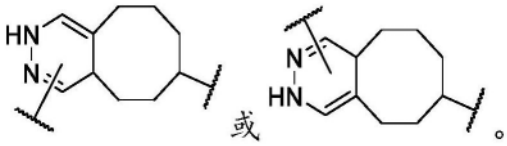


[0203] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R包含三唑环。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;R是三唑环或包含三唑环的稠合环状基团。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其

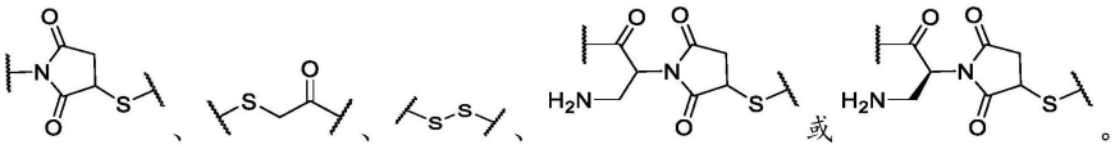
药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:



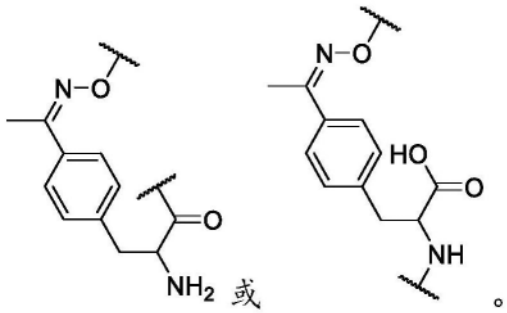
[0204] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R包含在环中具有至少两个相邻氮原子的稠合双环。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:



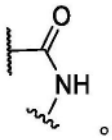
[0205] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R包含硫连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:



[0206] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R包含非天然氨基酸的二价残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:

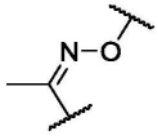


[0207] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中包含酰胺连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:



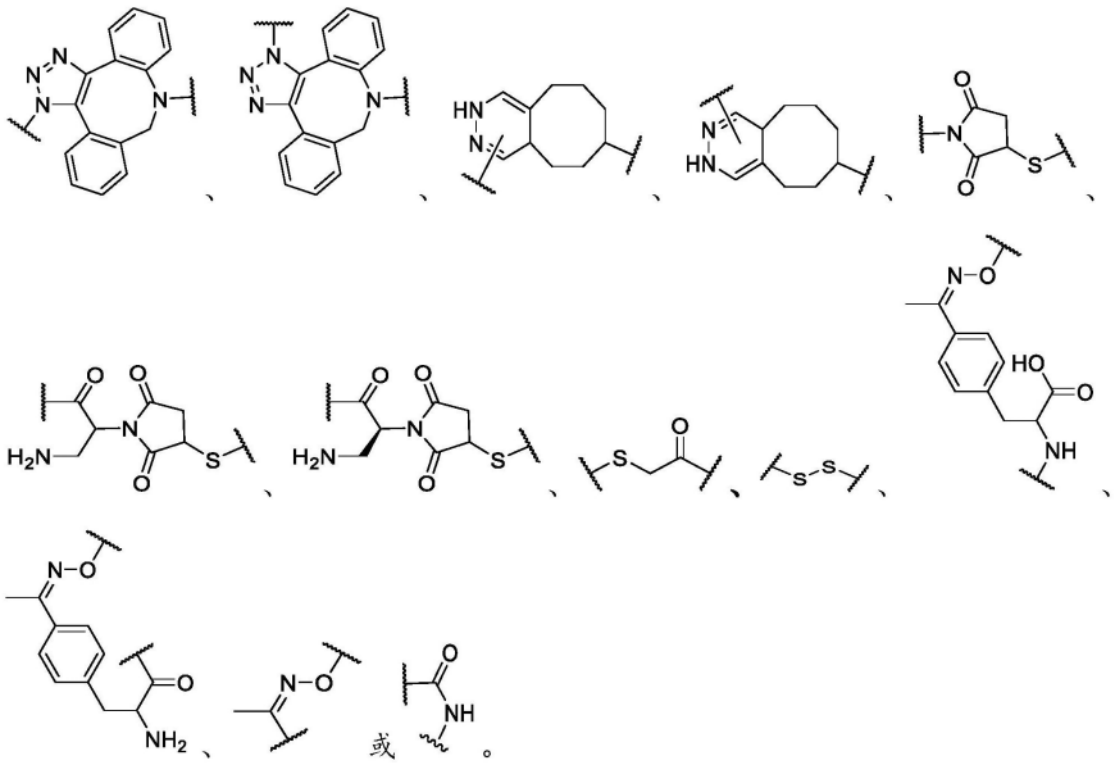
[0208] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶

剂化物、立体异构体或互变异构体;其中包含肟连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:



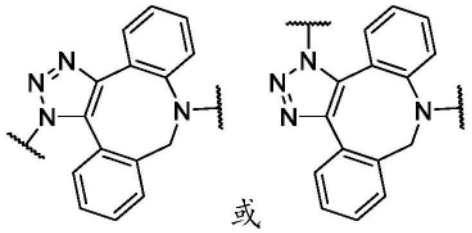
。

[0209] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的缀合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中R是:

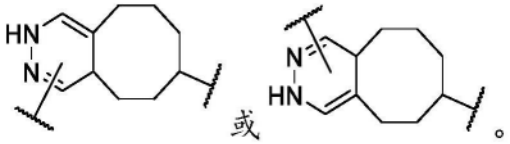


[0210] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中COMP是已知可用于与本文所述的有效载荷和本文所述的任选接头缀合的任何化合物的残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体;其中COMP是抗体链的残基。

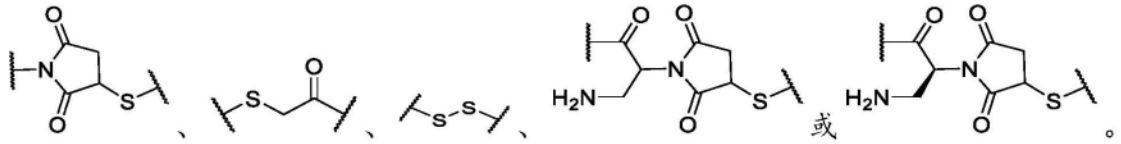
[0211] 在一方面,本文提供了抗体缀合物,其包含连接至抗ROR1抗体的本文所述的有效载荷和任选的本文所述的接头,其中COMP是抗体的残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含三唑环或含有三唑环的稠合环状基团。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:


或 。

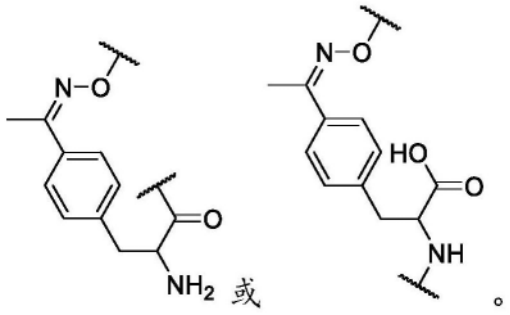
[0212] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含稠合双环,其中稠合双环在环中具有至少两个相邻的氮原子。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:


或 。

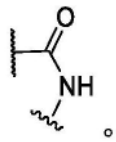
[0213] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R包含硫连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R是:


或 。

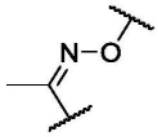
[0214] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R包含非天然氨基酸的二价残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R是:


或 。

[0215] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R包含酰胺连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R是:

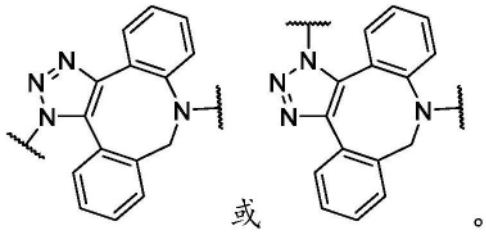

。

[0216] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R包含酰胺连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是多肽的残基;并且R是:



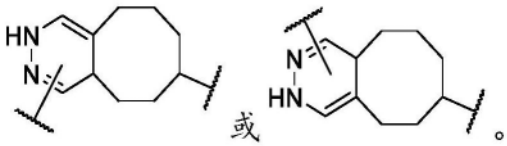
。

[0217] 在一方面,本文提供了抗体缀合物,其包含连接至根据式(C1)或(C2)的抗体或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体的本文所述的有效载荷和任选的本文所述的接头,其中COMP是抗体的残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含三唑环或含有三唑环的稠合环状基团。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:



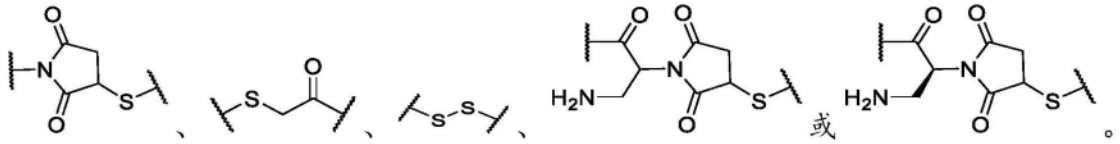
。

[0218] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含稠合双环,其中稠合双环在环中具有至少两个相邻的氮原子。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:



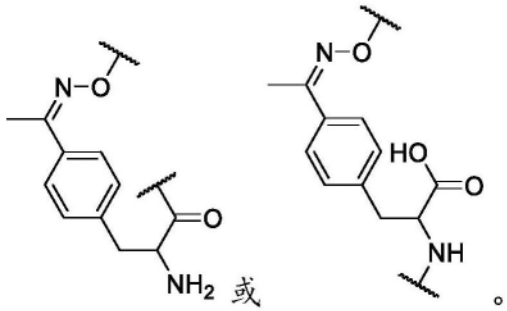
。

[0219] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含硫连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:

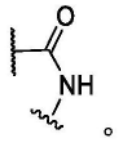


。

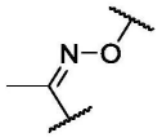
[0220] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含非天然氨基酸的二价残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:



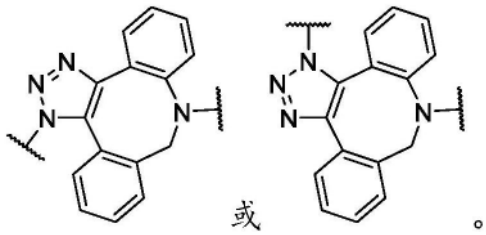
[0221] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含酰胺连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:



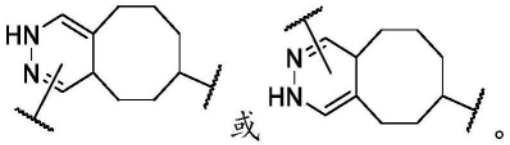
[0222] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R包含肟连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体的残基;并且R是:



[0223] 在一方面,本文提供了抗体缀合物,其包含连接至根据式(C1)或(C2)的抗体链或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体的本文所述的有效载荷和任选的本文所述的接头,其中COMP是抗体链的残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R包含三唑环或含有三唑环的稠合环状基团。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R是:

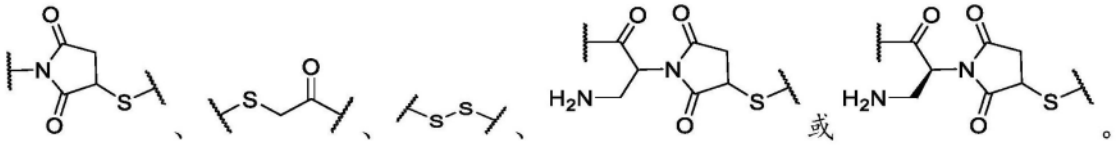


[0224] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R包含稠合双环,其中稠合双环在环中具有至少两个相邻的氮原子。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R是:

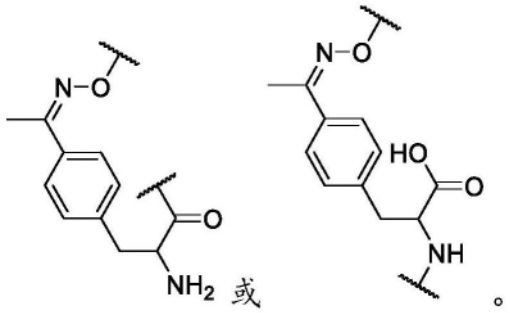

或

。

[0225] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R包含硫连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R是:

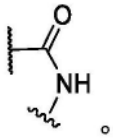

。

[0226] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R包含非天然氨基酸的二价残基。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R是:

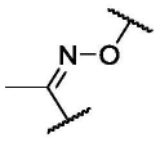

或

。

[0227] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R包含酰胺连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R是:

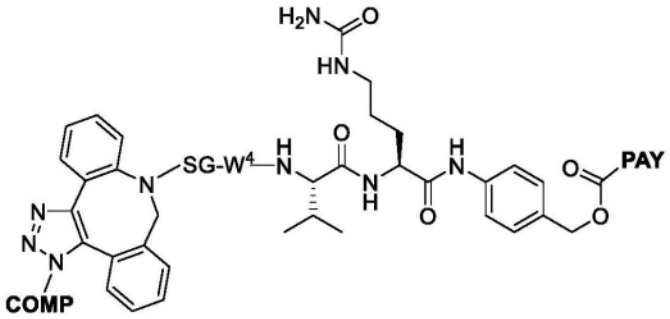

。

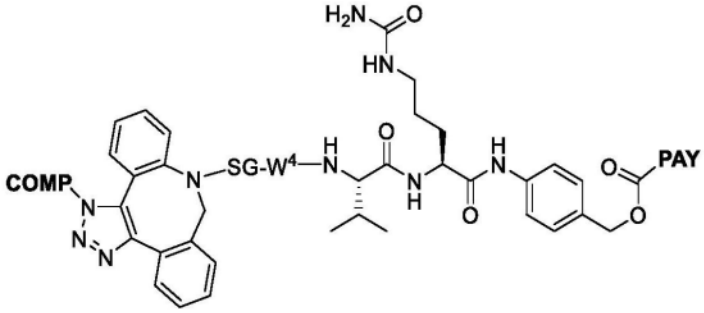
[0228] 在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R包含酰胺连接。在实施例中,本文提供了根据式(C1)或(C2)的抗体缀合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:COMP是抗体链的残基;并且R是:

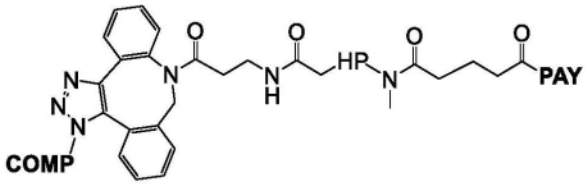

。

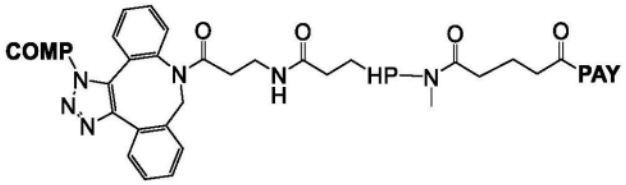
缀合物

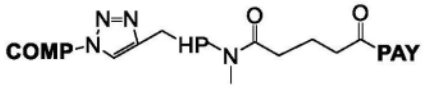
[0229] 在实施例中,本文提供了根据下式中任一个的缀合物,其中COMP表示抗ROR1抗体的残基并且PAY表示有效载荷部分:

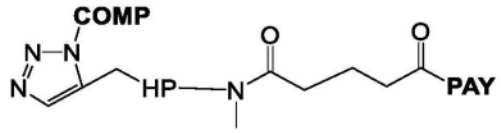

H2N
O
HN
SG-W4
H
N
O
N
H
O
H
N
O
PAY
O
N
N
N
COMP

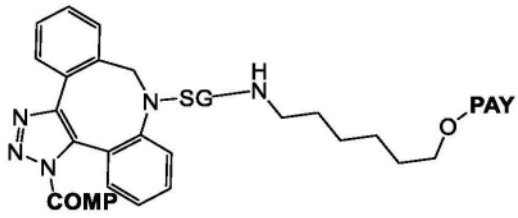

H2N
O
HN
COMP
N
N
N
SG-W4
H
N
O
N
H
O
H
N
O
PAY
O

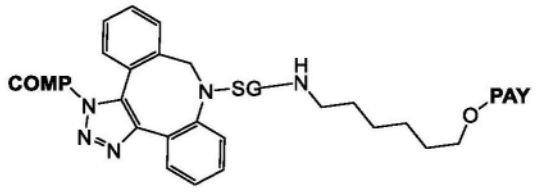

N
N
N
COMP
O
N
O
N
H
HP
N
O
O
PAY

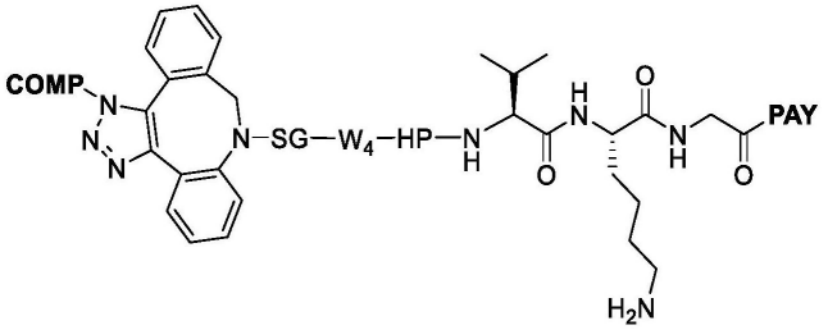

COMP
N
N
N
O
N
O
N
H
HP
N
O
O
PAY

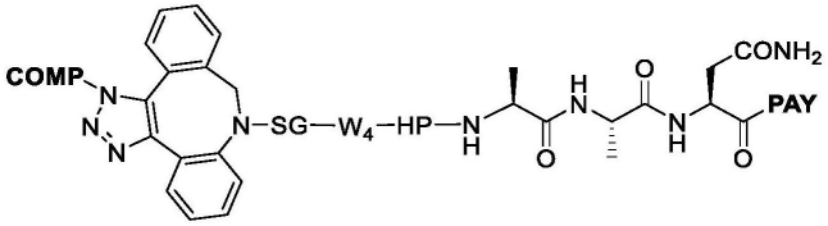

N=N
COMP
N
HP
N
O
O
PAY

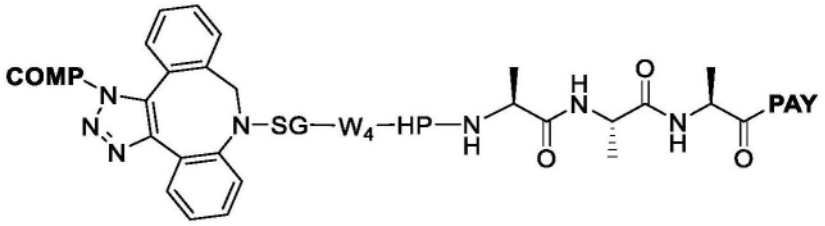

COMP
N
N
N
HP
N
O
O
PAY

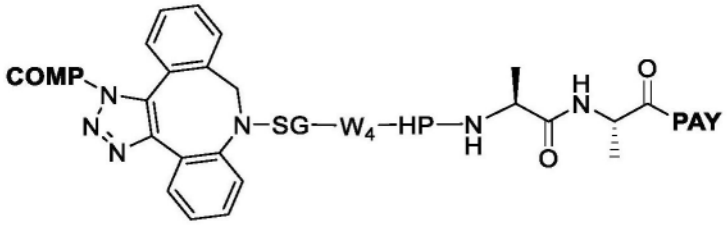

N
N
N
COMP
N
SG
H
N
O
PAY

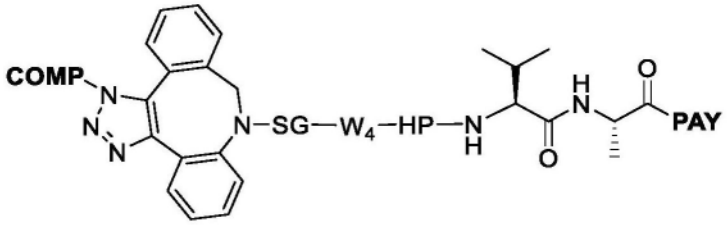

COMP
N
N
N
N-SG
H
N
O
PAY

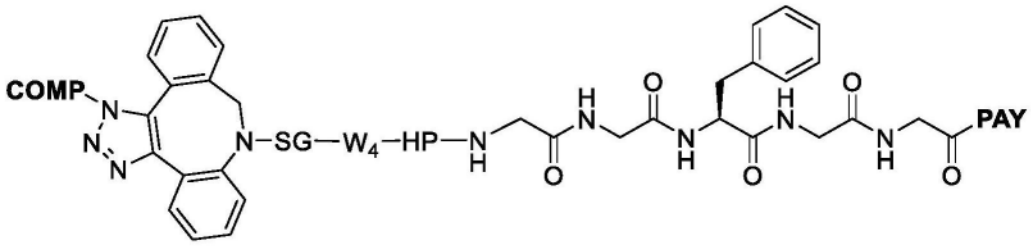

COMP
N
N
N
N-SG-W4-HP-N
H
O
H
N
O
H
N
O
PAY
H2N

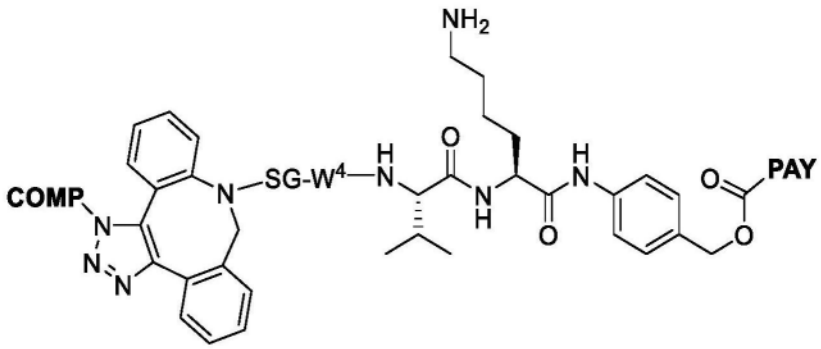

COMP
N
N
N
N-SG-W4-HP-N
H
O
H
N
O
H
N
CONH2
O
PAY

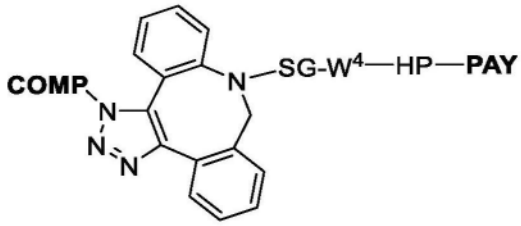

COMP
N
N
N
N-SG-W4-HP-N
H
O
H
N
O
H
N
O
PAY

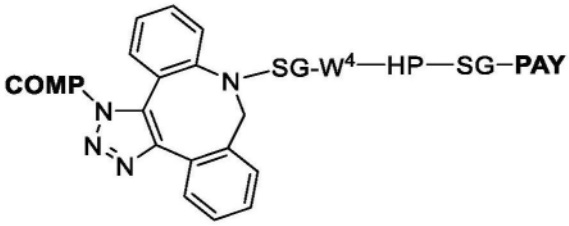

COMP
N
N
N
N-SG-W4-HP-N
H
O
H
N
O
PAY

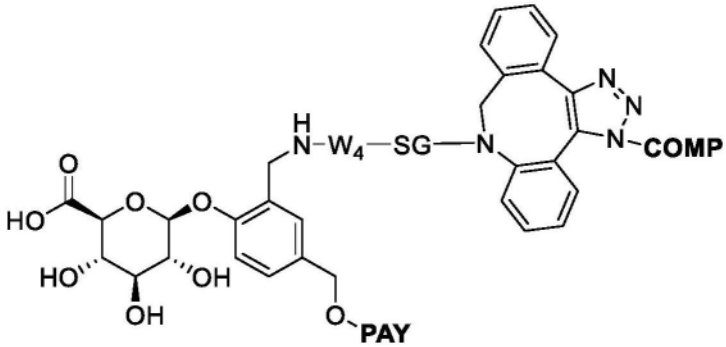

COMP
N
N
N
N-SG-W4-HP-N
H
O
H
N
O
PAY



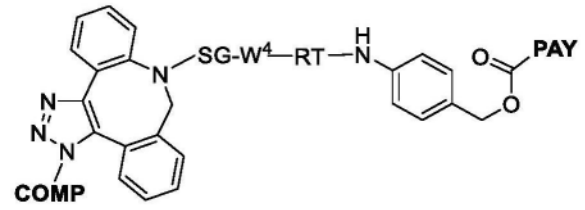




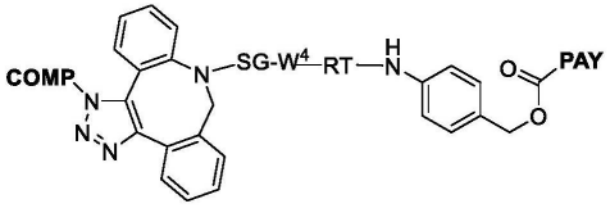




[0230] 在实施例中,本文提供了根据下式中任一个的缀合物,其中COMP表示抗ROR1抗体的残基并且PAY表示有效载荷部分:

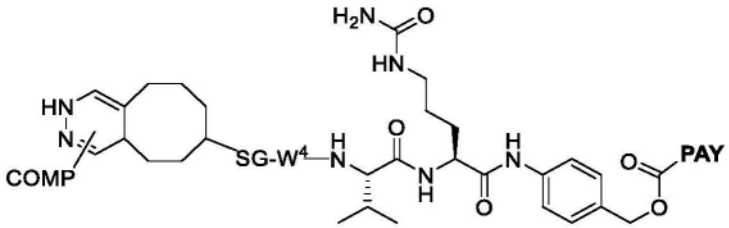


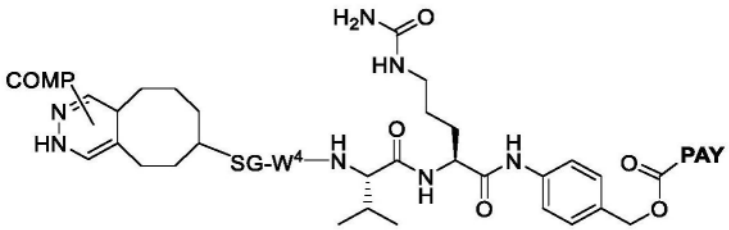
或

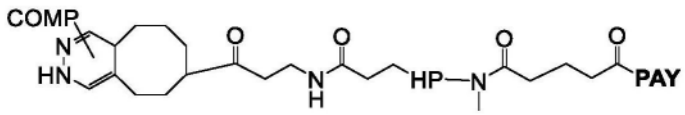


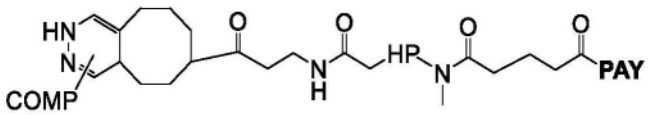
。

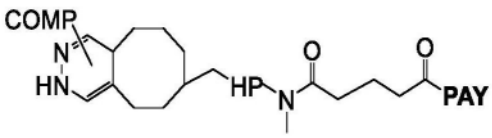
[0231] 在实施例中,本文提供了根据下式中任一个的缀合物,其中COMP表示抗ROR1抗体的残基并且PAY表示有效载荷部分:

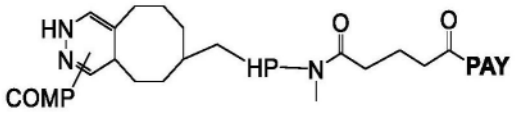


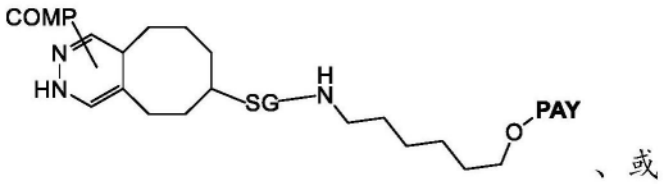




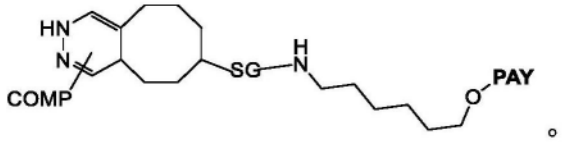






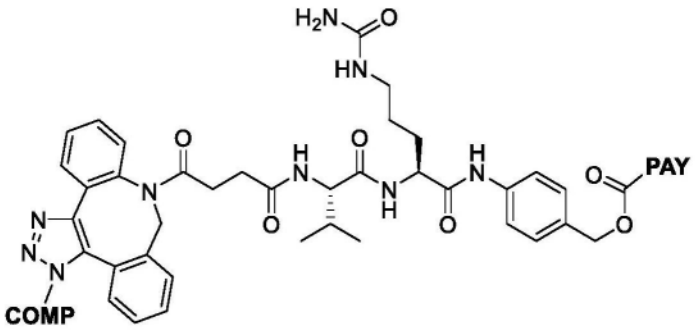


、或

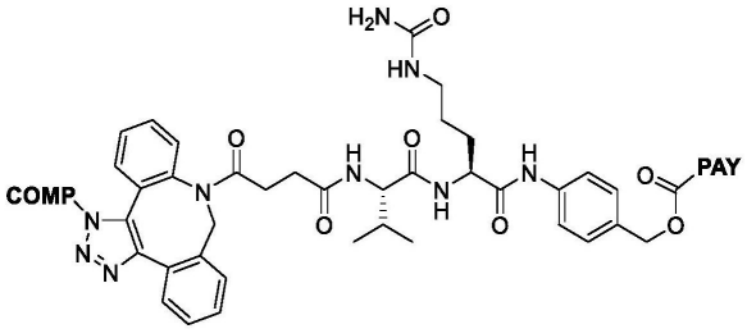


。

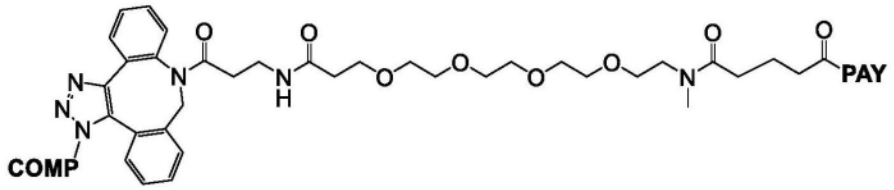
[0232] 在实施例中,本文提供了根据式101a-104b中任一个的缀合物,其中COMP表示抗ROR1抗体的残基并且PAY表示有效载荷部分:



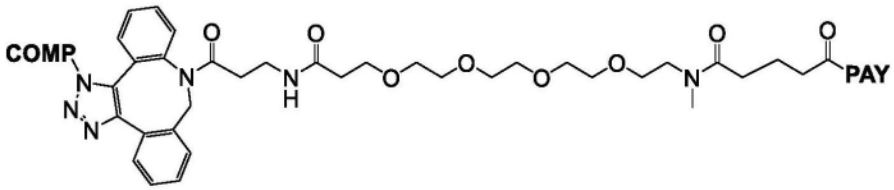
(101a)



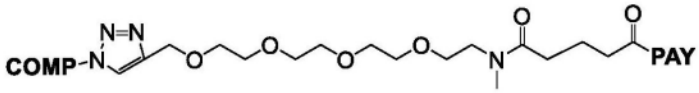
(101b)



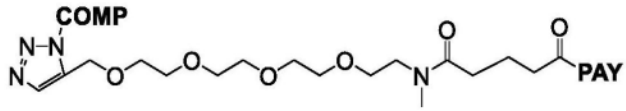
(102a)



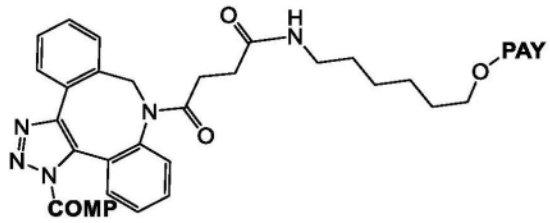
(102b)



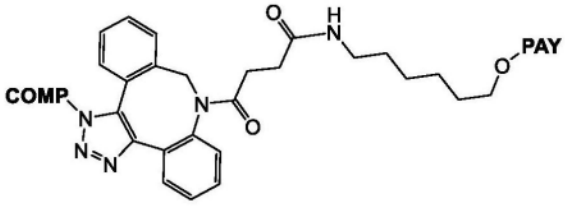
(103a)



(103b)



(104a)



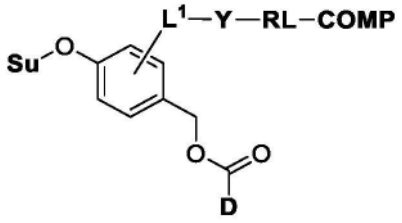
(104b)。

[0233] 在前述实施例的任一个中,缀合物包含n2个PAY部分,其中n2是1至10的整数。在一些实施例中,n2是2。在一些实施例中,n2是3。在一些实施例中,n2是4。在一些实施例中,n2

是5。在一些实施例中,n2是6。在一些实施例中,n2是7。在一些实施例中,n2是8。在一些实施例中,n2是9。在一些实施例中,n2是10。

[0234] 在一些实施例中,本文提供了包含经修饰的哈米特林(hemiasterlin)和接头的抗ROR1缀合物,如例如PCT公开号WO 2016/123582中所述。例如,缀合物可具有包含如PCT公开号WO 2016/2016/123582中所述的式1000-1000b、1001-1001b、1002-1002b和I-XIXb-2、101-111b或1-8b中任一个的结构。下面提供了包含经修饰的哈米特林和接头的缀合物的实例。

[0235] 在一些实施例中,提供了式(I)的缀合物



(I)

或其药学上可接受的盐,其中

COMP是本文提供的抗ROR1抗体的残基;

L^1是-C_{1-6}亚烷基-;

Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-[X^1]$_p$-、-X^1-C_{2-6}亚烯基-[X^1-C_{2-6}亚烯基]$_n$-[X^1]$_p$-、-X^1-C_{2-6}亚炔基-[X^1-C_{2-6}亚炔基]$_n$-[X^1]$_p$-,其中Y中的至少一个亚烷基、亚烯基或亚炔基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代;以及

其中Y中的亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地经一个或多个选自R^{51}的取代基取代;

R^{50}是-C_{1-6}亚烷基-X^2-[C_{1-6}亚烷基]$_m$-POLY、-C_{2-6}亚烯基-X^2-[C_{2-6}亚烯基]$_m$-POLY,或-C_{2-6}亚炔基-X^2-[C_{2-6}亚炔基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

R^{51}独立地选自卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

X^1和X^2独立地选自-C(O)-和-N(R^{10})C(O)-;

R^{10}在每次出现时独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3-12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

POLY是水溶性聚合物;

n是选自0、1、2和3的整数;

m是选自0和1的整数;

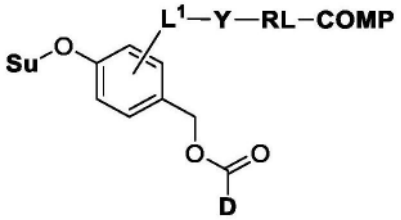
p是选自0和1的整数;

Su是单糖的己糖形式;

D是药物部分;以及

RL是反应性基团残基。

[0236] 在一些实施例中,提供了式(II)的缀合物



(II)

或其药学上可接受的盐,其中

COMP是本文提供的抗ROR1抗体的残基;

L^1是-C_{1-6}亚烷基-;

Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-X^1-、-X^1-C_{2-6}亚烯基-[X^1-C_{2-6}亚烯基]$_n$-X^1-、-X^1-C_{2-6}亚炔基-[X^1-C_{2-6}亚炔基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基、亚烯基或亚炔基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代;

R^{50}是-C_{1-6}亚烷基-X^2-[C_{1-6}亚烷基]$_m$-POLY、-C_{2-6}亚烯基-X^2-[C_{2-6}亚烯基]$_m$-POLY,或-C_{2-6}亚炔基-X^2-[C_{2-6}亚炔基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基、亚烯基或亚炔基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)O$CH_2C_6H_5$、-NHC(O)O$CH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

X^1和X^2独立地选自-C(O)-和-N(R^{10})C(O)-;

R^{10}在每次出现时独立地选自氢、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3-12元杂环和C_{1-10}卤代烷基;

POLY是水溶性聚合物;

n是选自0、1、2和3的整数;

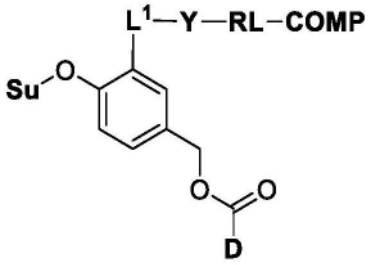
m是选自0和1的整数;

Su是单糖的已糖形式;

D是药物部分;以及

RL是反应性基团残基。

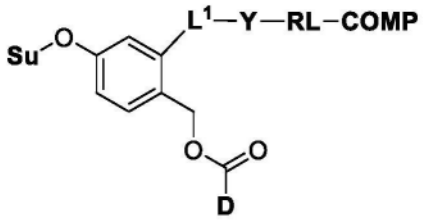
[0237] 在一些实施例中,提供了式(IIA)的缀合物



(IIA)

或其药学上可接受的盐。

[0238] 在一些实施例中,式(II)的化合物是根据式(IIB)



(IIB)

或其药学上可接受的盐。

[0239] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,L^1是-C_{1-3}亚烷基-。在一些实施例中,L^1是-CH_2-。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,L^1是-CH_2CH_2-。在一些实施例中,L^1是-$CH_2CH_2CH_2$-。

[0240] 在式(I)的一些实施例中,包括前述中的任一个,p是0。在式(I)的一些实施例中,包括前述中的任一个,p是1。

[0241] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{1-6}亚烷基-[X^1-C_{1-6}亚烷基]$_n$-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{2-6}亚烯基-[X^1-C_{2-6}亚烯基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚烯基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{2-6}亚烯基-[X^1-C_{2-6}亚烯基]$_n$-,其中Y中的至少一个亚烯基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{2-6}亚炔基-[X^1-C_{2-6}亚炔基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚炔基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{2-6}亚炔基-[X^1-C_{2-6}亚炔基]$_n$-,其中Y中的至少一个亚炔基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n是0。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,n是一。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n是二。在一些实施例中,包括前述中的任一个,n是三。

[0242] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{1-4}亚烷基-[X^1-C_{1-4}亚烷基]$_n$-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n是0。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n是一。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n是二。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n是三。

[0243] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基经一个或多个选自R^{50}的取代基取代。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y是-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-C_{1-4}亚烷基-X^1-,其中Y中的至少一个亚烷基被一个

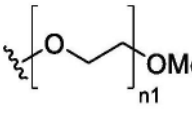
或多个选自R^{50}的取代基取代。

[0244] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^{50}是-C_{1-6}亚烷基-X^2-[C_{1-6}亚烷基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,R^{50}是-C_{1-4}亚烷基-X^2-[C_{1-4}亚烷基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,R^{50}的每个亚烷基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,m是0。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,m是一。

[0245] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^{50}是-C_{2-6}亚烯基-X^2-[C_{2-6}亚烯基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚烯基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,m是0。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,m是一。

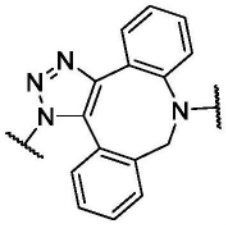
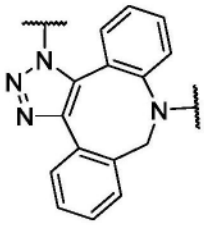
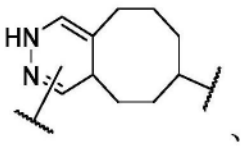
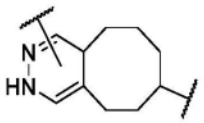
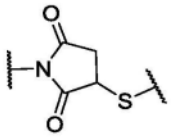
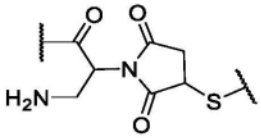
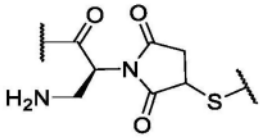
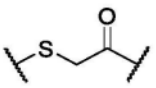
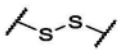
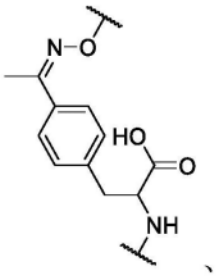
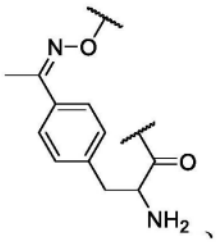
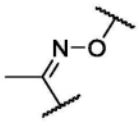
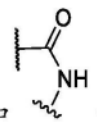
[0246] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^{50}是-C_{2-6}亚炔基-X^2-[C_{2-6}亚炔基]$_m$-POLY,其中R^{50}的每个亚炔基任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NO_2、-OH、-N(R^{10})$_2$、-C(O)N(R^{10})$_2$、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)$OCH_2C_6H_5$、-NHC(O)$OCH_2C_6H_5$、C_{1-10}烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-12}碳环、3至12元杂环和C_{1-10}卤代烷基。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,m是0。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,m是一。

[0247] 在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚乙二醇(PEG)、甲氧基聚乙二醇(mPEG)、聚(丙二醇)(PPG)、乙二醇和丙二醇的共聚物、聚(氧基乙基化多元醇)、聚(烯属醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)、聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)、聚(糖)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯基醇)、聚磷腈、聚噁唑啉(POZ)、聚(N-丙烯酰基吗啉)、聚肌氨酸或其组合。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚乙二醇(PEG)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是甲氧基聚乙二醇(mPEG)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(丙二醇)(PPG)。在一些实施例中,POLY是乙二醇和丙二醇的共聚物。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(氧基乙基化多元醇)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(烯属醇)。在一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(乙烯基吡咯烷酮)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,

POLY是聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(糖)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(α-羟基酸)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(乙烯基醇)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚磷腈。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚噁唑啉(POZ)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚(N-丙烯酰基吗啉)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是聚肌氨酸。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是非肽的水溶性聚合物。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,POLY包括聚乙二醇(PEG)或甲氧基聚乙二醇(mPEG)。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,POLY是  其中 表示与化合物的其余部分的附接,并且其中n1是1至20的整数。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,n1是五至十五之间的整数。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是一。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是三。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是四。在式(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是五。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是六。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,n1是七。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是八。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是九。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十一。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十二。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十三。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十四。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十五。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十六。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十七。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,n1是十八。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是十九。在式(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十一。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十二。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十三。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十四。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十五。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十六。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十七。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的

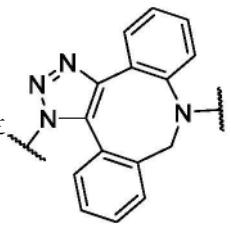
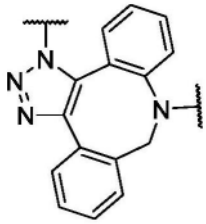
任一个,n1是二十八。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是二十九。在式(I)、(II)、(IIA)或(IIB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,n1是三十。

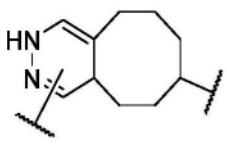
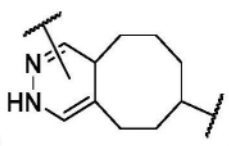
[0248] 在某些实施例中,RL包括炔烃、环辛炔、应变烯烃、四嗪、胺、甲基环丙烯、硫醇、对乙酰基-苯丙氨酸残基、氧基胺,马来酰亚胺或叠氮化物。在一些实施例中,RL包括炔烃。在一些实施例中,RL包括环辛炔。在一些实施例中,RL包括应变烯烃。在一些实施例中,RL包括四嗪。在一些实施例中,RL包括胺。在一些实施例中,RL包括甲基环丙烯。在一些实施例中,RL包括硫醇。在一些实施例中,RL包括对乙酰基-苯丙氨酸残基。在一些实施例中,RL包括氧基胺。在一些实施例中,RL包括马来酰亚胺。在一些实施例中,RL包括叠氮化物。在某些实施例中,RL选自由以下组成的组:

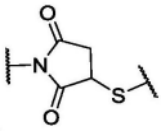
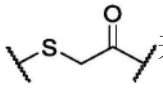
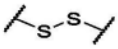
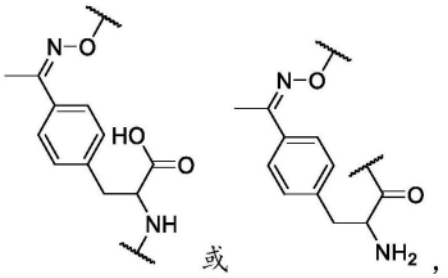
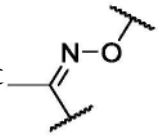
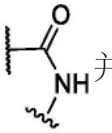
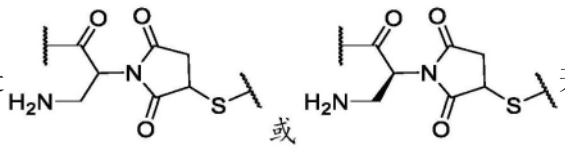
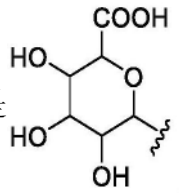
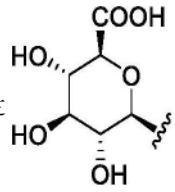

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和

;

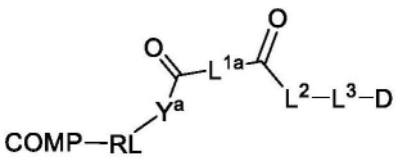
并且~表示与化合物其余部分的附接。在一些实施例中,RL是


或

并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是


或

,并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施

例中,RL是  并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是  并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是  并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是  ,其中~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是  并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是  并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,RL是  并且~表示与化合物的其余部分的附接。在一些实施例中,Su是糖部分。在一些实施例中,Su是单糖的己糖形式。Su可以是葡萄糖醛酸或甘露糖残基。在某些实施例中,Su是  ,其中~表示与化合物的其余部分的附接。在某些实施例中,Su是  ,其中~表示与化合物的其余部分的附接。

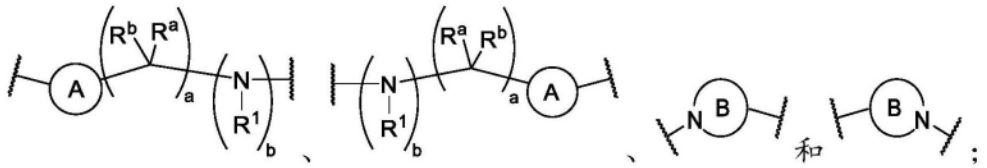
[0249] 在一个方面,本文提供式(III)的缀合物:



(III)

或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

其中

L^{1a}选自 

环A是任选取代的桥连、稠合或螺环双环碳环,或任选取代的桥连、稠合或螺环双环杂环,其中环A的碳环或杂环任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、-C(O)-、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

环B是任选取代的N-连接的桥连、稠合或螺环双环杂环,其中环B任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、-C(O)-、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

R^a和R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

a是独立地选自0、1、2、3、4、5和6的整数;

R^1是氢或任选地经一个或多个选自以下的取代基取代的烷基:环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、芳基和杂芳基;

R^2和R^3独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_c-NH-$或$*-C(O)-(CR^aR^b)_c-$,其中*表示其中Y^a与RL结合;

c是选自1、2、3、4、5或6的整数;

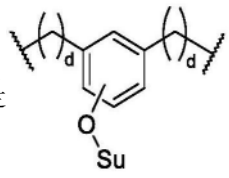
RL是反应性基团残基;

L^2不存在或是包含亲水聚合物残基的接头;

L^3不存在,是$-C(O)-AA-$、$-C(O)-AA-Z-(CR^aR^b)_a-Z-(CR^aR^b)_a-C(O)-$、$-C(O)-Z-(CR^aR^b)_a-C(O)-Z-L^4-OC(O)-$、$-Z-AA-$、$-AA-$、$-C(O)-$、$-C(O)-AA-Z-(CR^aR^b)_a-$、$-AA-C(O)-$、$-C(O)-(CR_aR_b)_a-Z-(CR_aR_b)-Z-AA-C(O)-$、$-C(O)O-L^4-Z-C(O)-(CR_aR_b)_a-Z-C(O)-$、$-AA-Z-$或$-(CR^aR^b)_a-Z-AA-C(O)-$;

Z选自$-NR^2-$和-O-;

AA是氨基酸残基或肽残基;

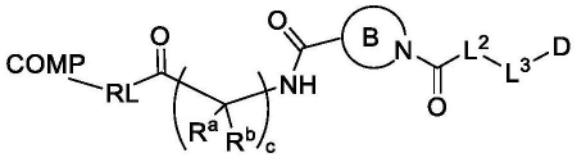
L^4是  其中Su是单糖的己糖形式;

d是独立地选自1、2和3的整数;

D是药物部分;

COMP是ROR1抗体的残基;以及表示与化合物其余部分的附接。

[0250] 在某些实施例中,式(III)的化合物是式(IIIA)的化合物:

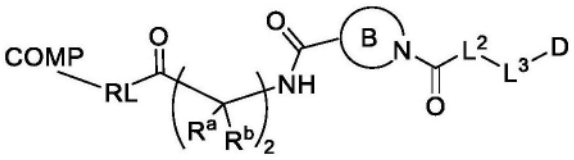


(IIIA);

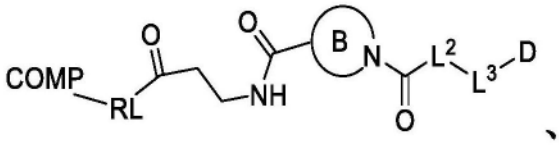
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

其中整数c、RL、R^a、R^b、环B、L^2、L^3、D和COMP是如本文所定义。

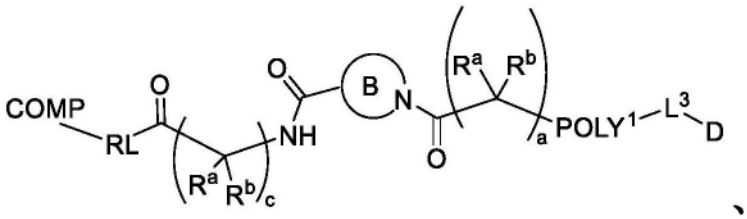
[0251] 在某些实施例中,式(IIIA)的化合物选自以下:



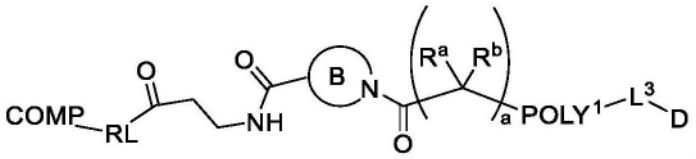
、



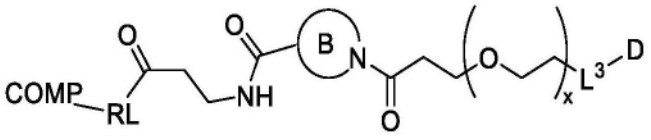
、



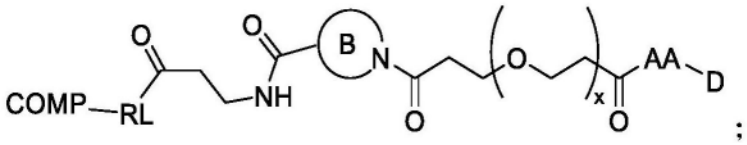
、

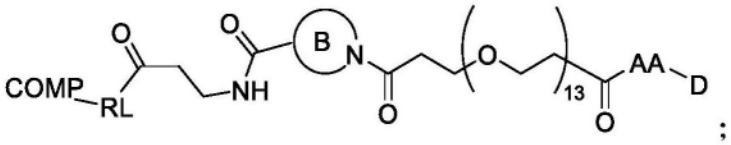


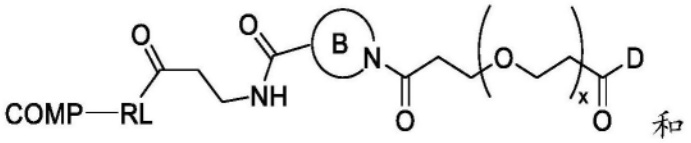
、

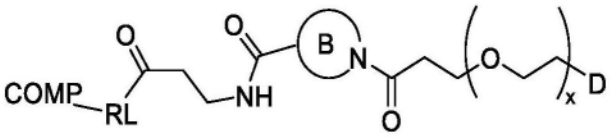


,


;

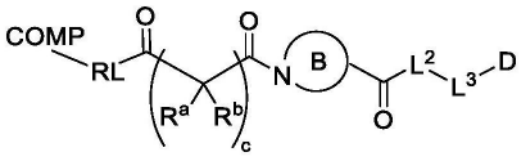

;


和



或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

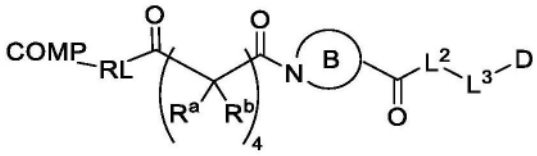
[0252] 在某些实施例中,式(III)的化合物是式(IIIB)的化合物:

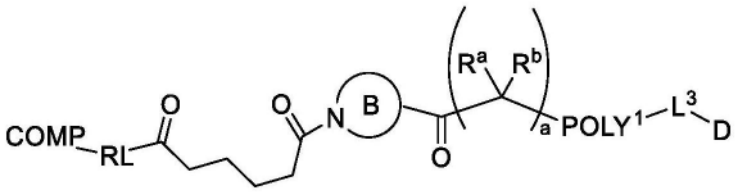

(IIIB);

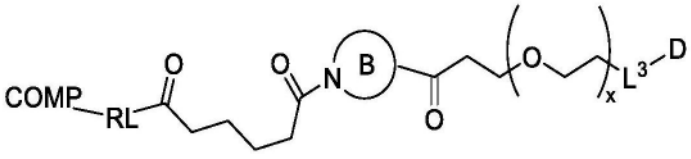
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

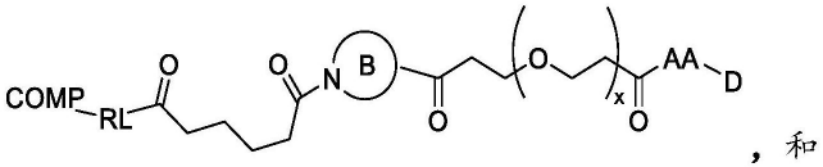
其中整数c、RL、R^a、R^b、环B、L^2、L^3、D和COMP是如本文所定义。

[0253] 在某些实施例中,式(IIIB)的化合物选自以下:

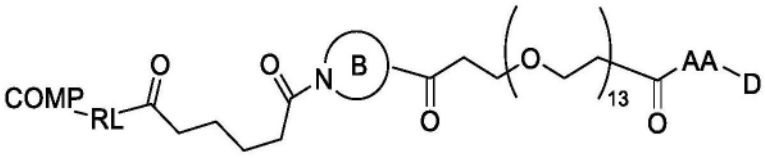

、


、


、

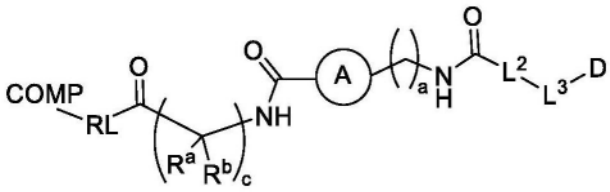


，和



或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

[0254] 在某些实施例中，式(III)的化合物是式(IIIC)的化合物：

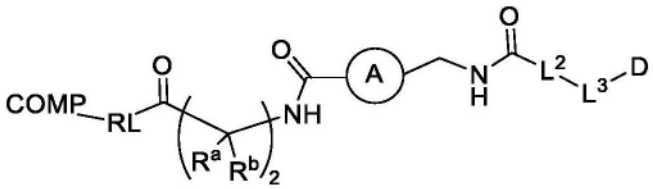


(IIIC)；

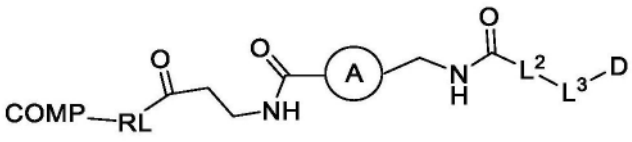
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体；

其中整数a、整数c、RL、R^a、R^b、环A、L^2、L^3、D、和COMP是如本文所定义。

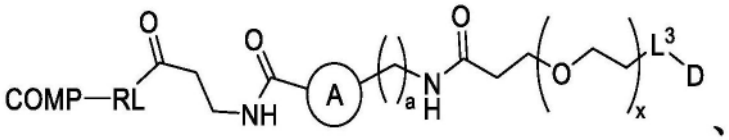
[0255] 在某些实施例中，式(IIIC)的化合物选自以下：



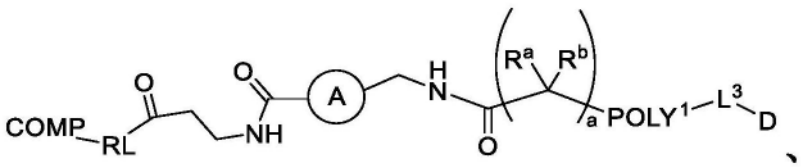
、



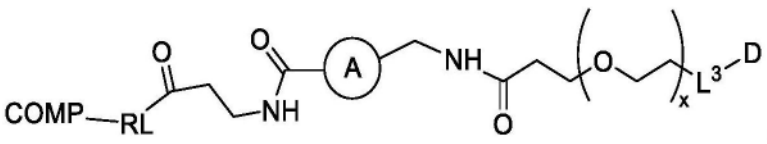
、



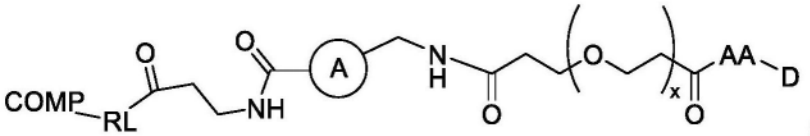
、

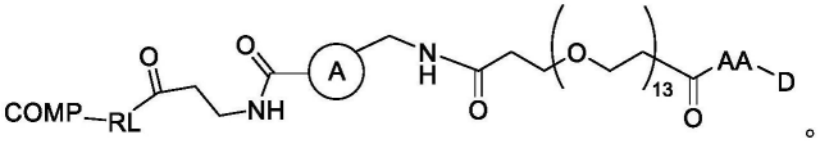


、



、

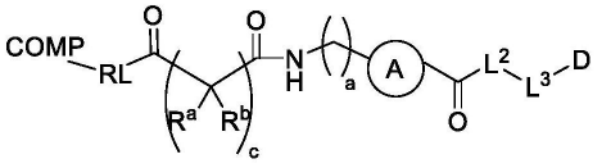

以及


；

。

或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

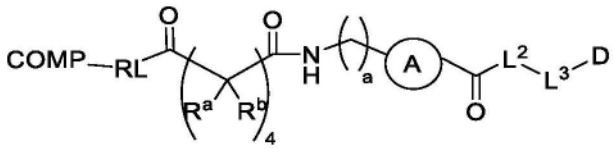
[0256] 在某些实施例中，式(III)的化合物是式(IIID)的化合物：

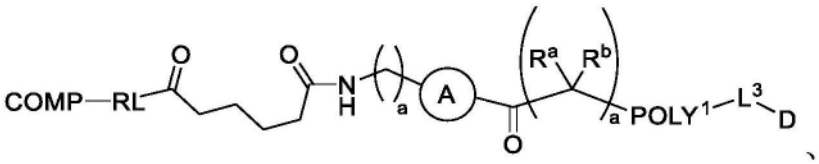

(IIID)；

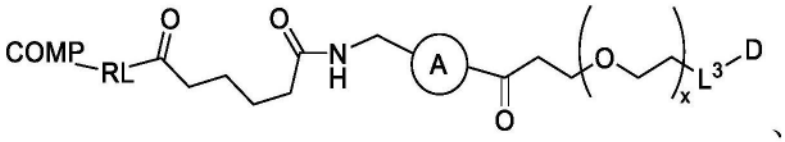
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体；

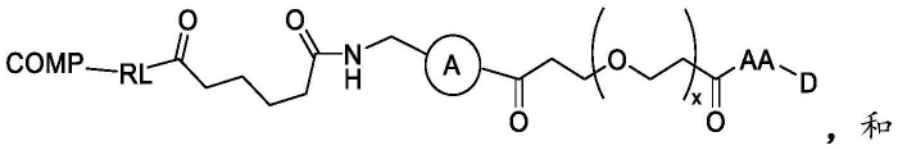
其中整数a、整数c、RL、R^a、R^b、环A、L^2、L^3、D、和COMP是如本文所定义。

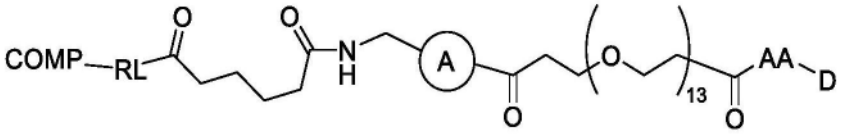
[0257] 在某些实施例中，式(IIID)的化合物选自以下：


、

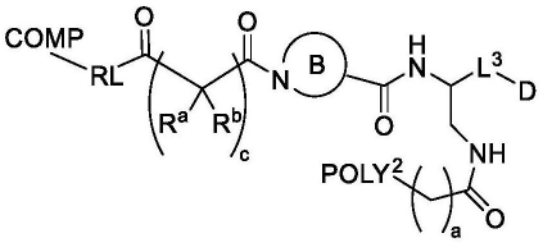

、


、


，和


或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

[0258] 在某些实施例中，式(III)的化合物是式(IIIE)的化合物：

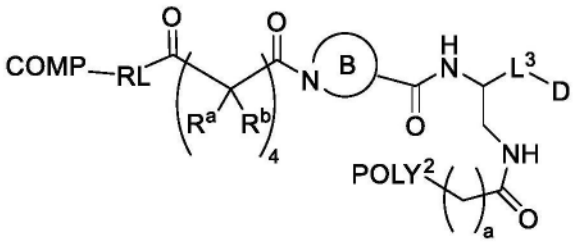


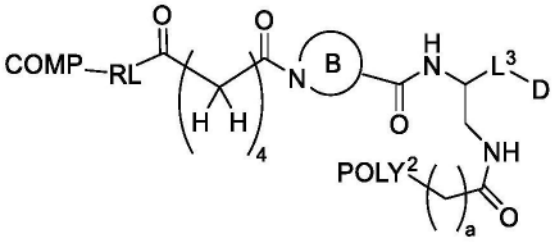
(IIIE);

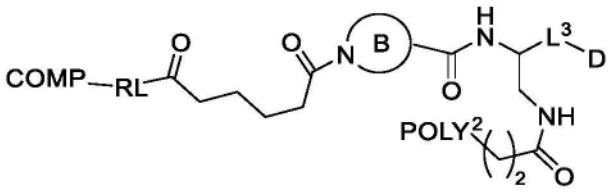
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

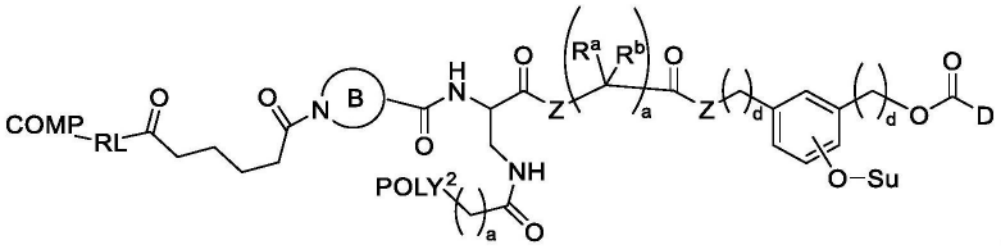
其中整数a、整数c、RL、R^a、R^b、环B、L^3、$POLY^2$、D、和COMP是如本文所定义。

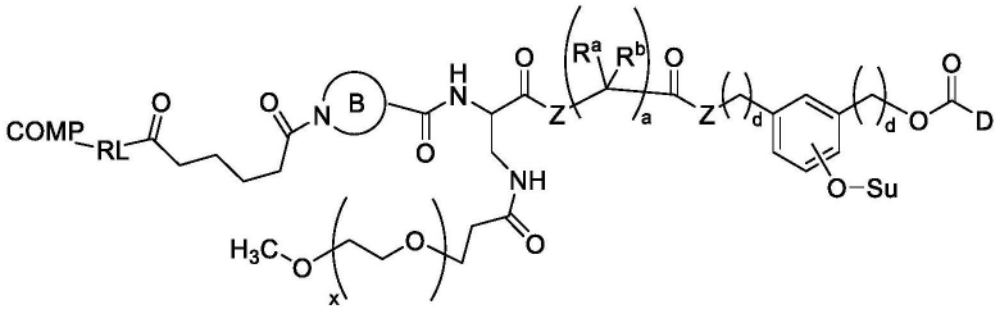
[0259] 在某些实施例中,式(IIIE)的化合物选自以下:

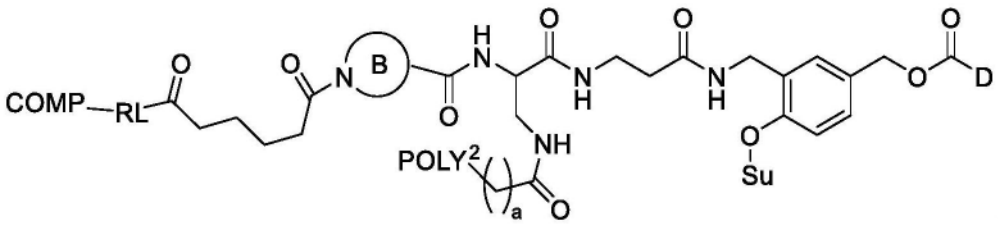


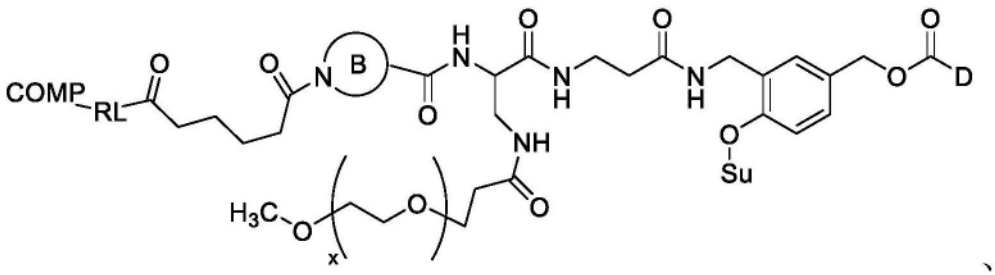


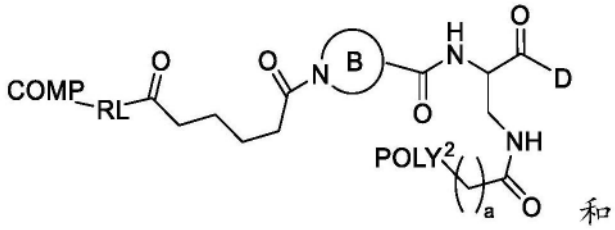




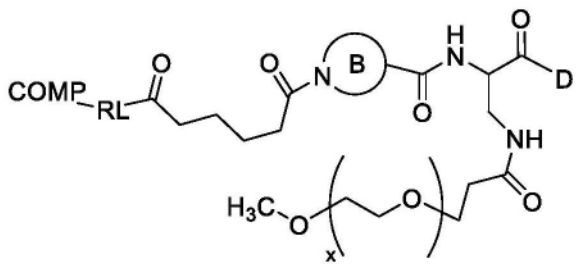






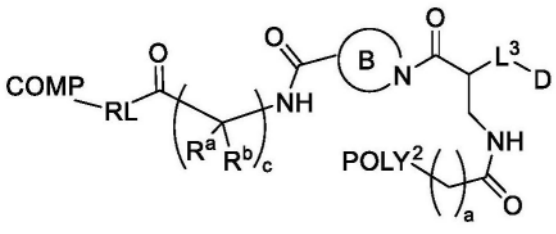


和



或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

[0260] 在某些实施例中,式(III)的化合物是式(IIIF)的化合物:

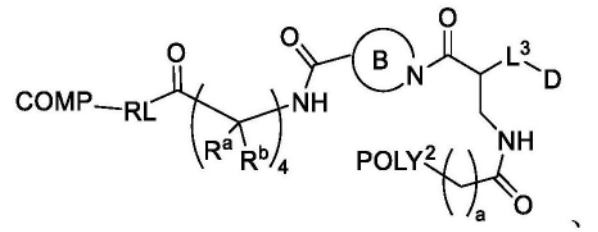


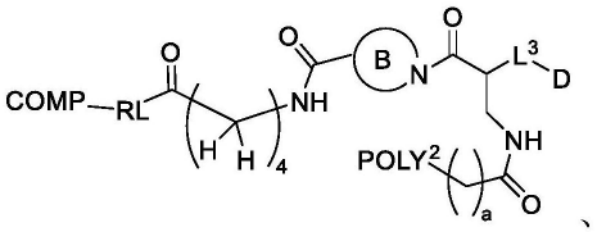
(IIIF)

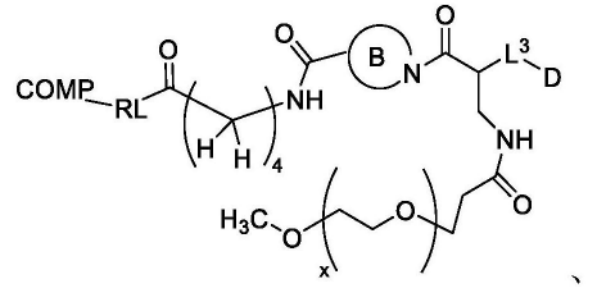
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

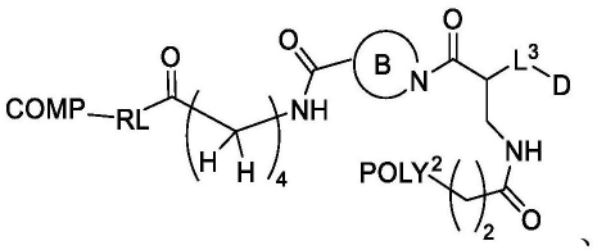
其中整数a、整数c、RL、R^a、R^b、环B、L^3、$POLY^2$、D、和COMP是如本文所定义。

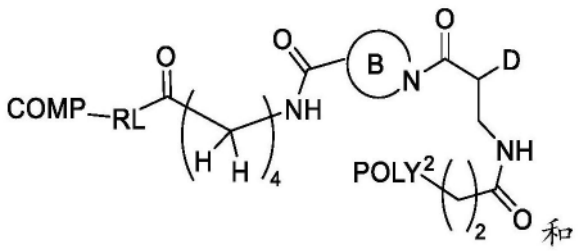
[0261] 在某些实施例中,式(IIIF)的化合物选自以下:



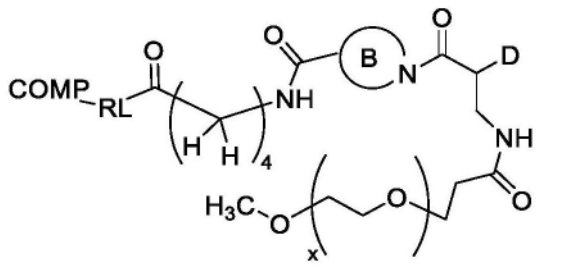






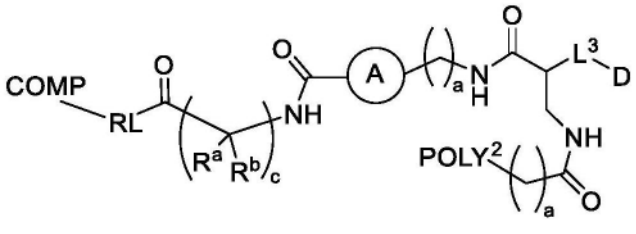


和



或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

[0262] 在某些实施例中,式(III)的化合物是式(IIIG)的化合物:

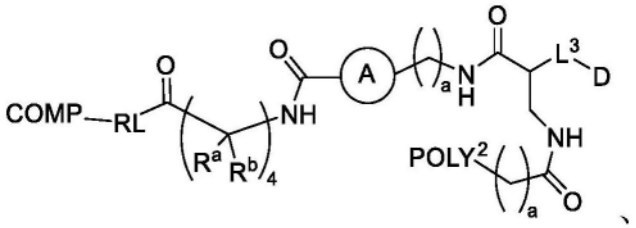


(IIIG)

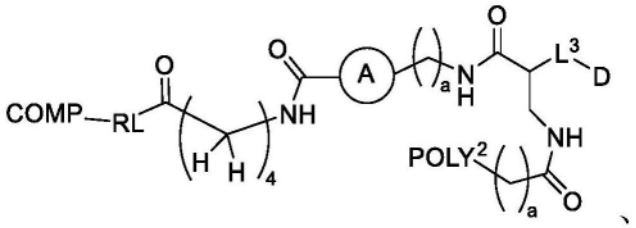
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体；

其中整数a、整数c、RL、R^a、R^b、环A、L^3、$POLY^2$、D、和COMP是如本文所定义。

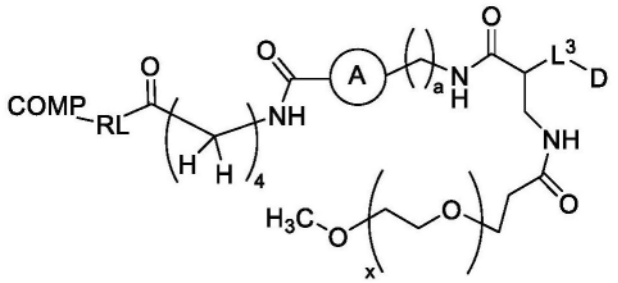
[0263] 在某些实施例中，式(IIIG)的化合物选自以下：

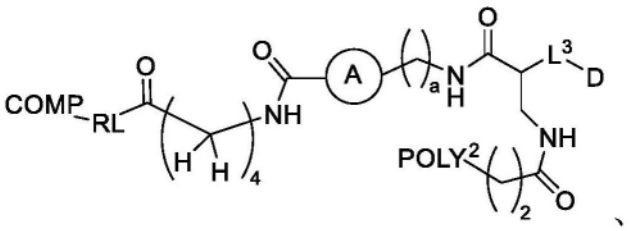


、

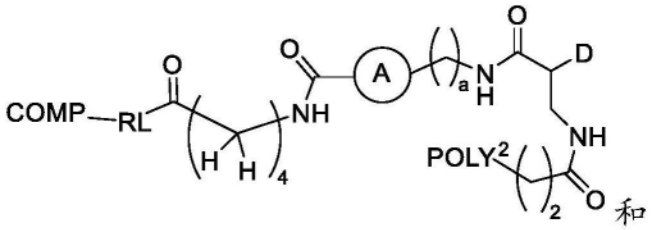


、

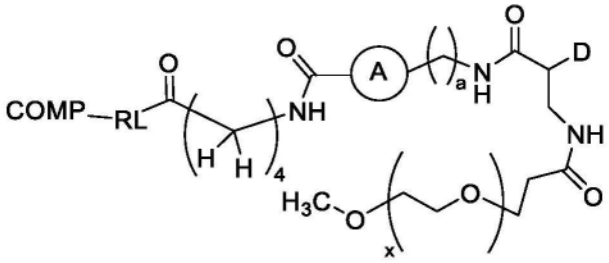




、

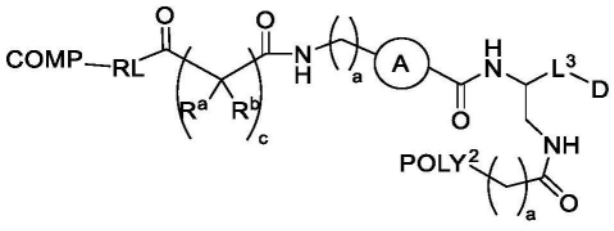


和



或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

[0264] 在某些实施例中,式(III)的化合物是式(IIIH)的化合物:

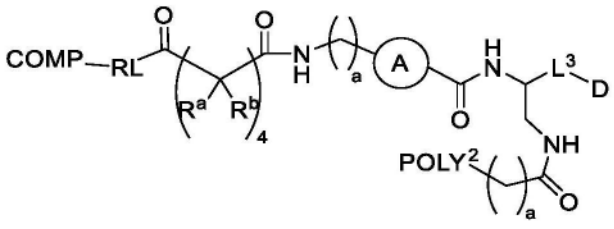


(IIIH);

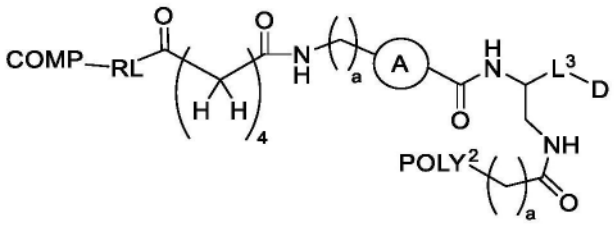
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

其中整数a、整数c、RL、R^a、R^b、环A、L^3、$POLY^2$、D、和COMP是如本文所定义。

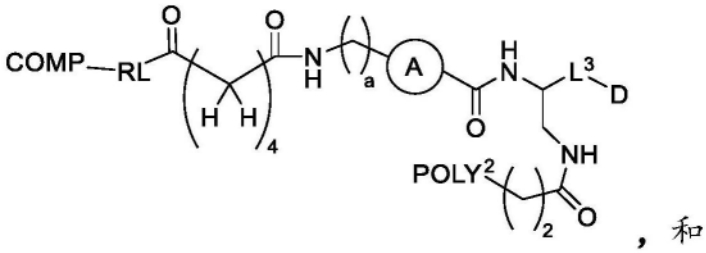
[0265] 在某些实施例中,式(IIIH)的化合物选自以下:



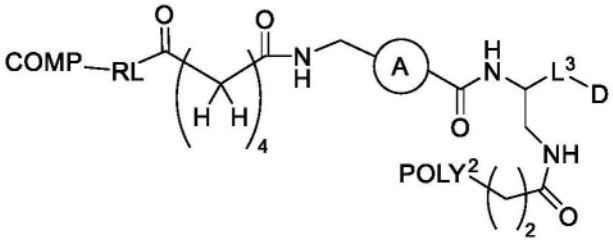
,



,

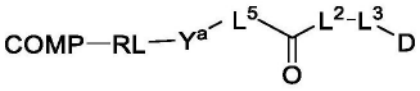


，和



或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

[0266] 在一个方面,本文提供式(V)的缀合物:



(V)

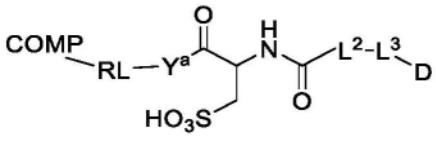
或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

其中

L^5是包含非天然氨基酸的接头;以及

RL、COMP、Y^a、L^2、L^3和D是如本文所定义。

[0267] 在某些实施例中,式(V)的化合物是式(VA)的化合物:

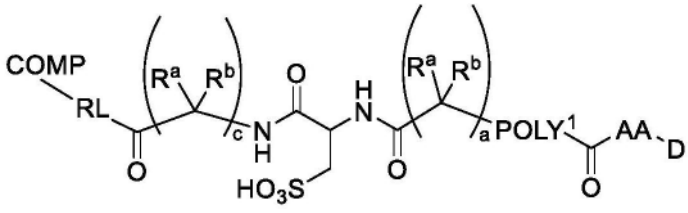


(VA);

或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

其中RL、COMP、Y^a、L^2、L^3和D是如本文所定义。

[0268] 在某些实施例中,式(V)的化合物是式(VB)的化合物:

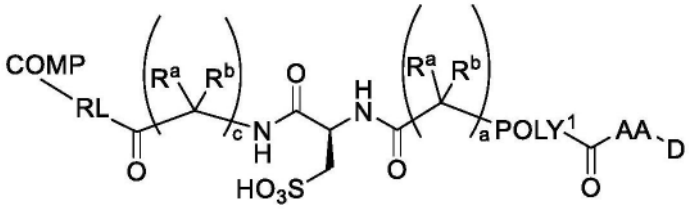


(VB);

或其药学上可接受的盐和/或区域异构体;

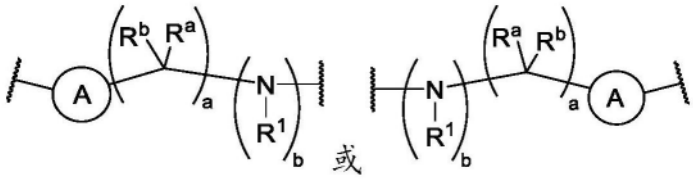
其中整数a、整数c、RL、COMP、R^a、R^b、$POLY^1$、AA和D是如本文所定义。

[0269] 在某些实施例中,式(VB)的化合物是下式的化合物:

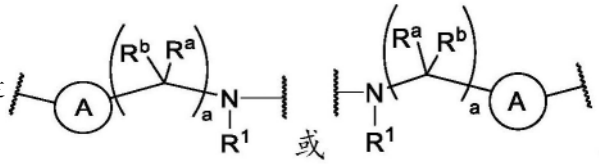


或其药学上可接受的盐和/或区域异构体。

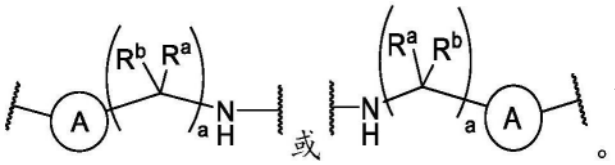
[0270] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



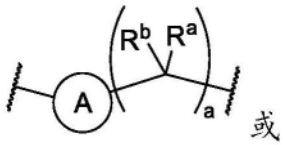
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



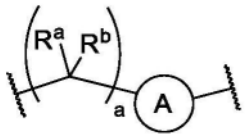
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



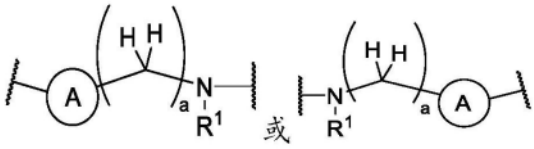
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



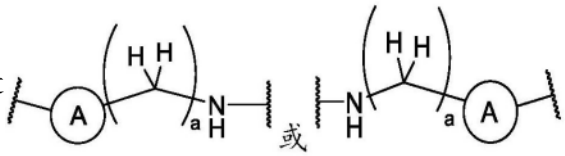
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



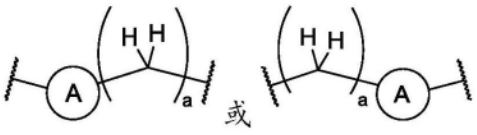
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



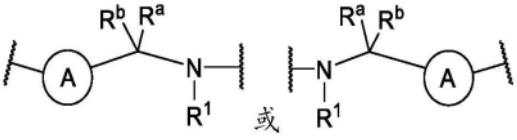
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是



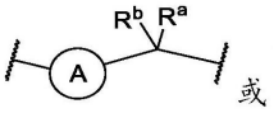
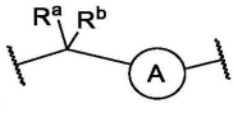
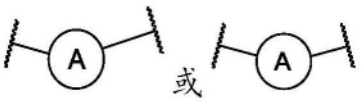
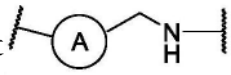
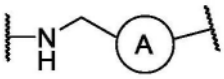
在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是

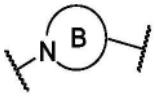
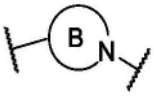


在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是

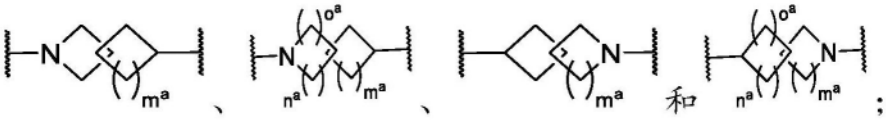


在式(III)-(VB)

的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  或  。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是 。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  。

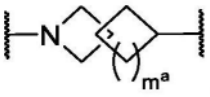
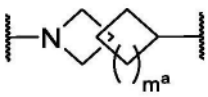
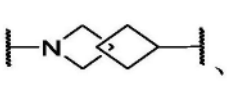
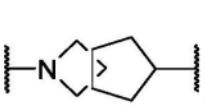
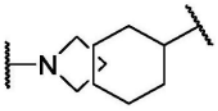
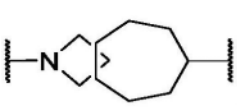
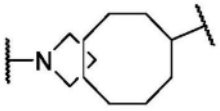
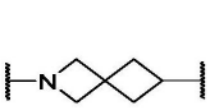
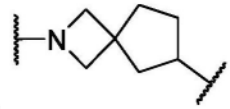
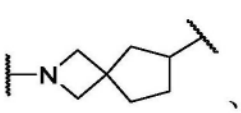
[0271] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  。

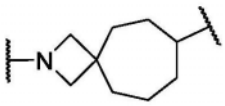
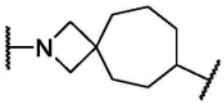
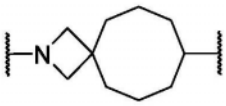
[0272] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B是任选取代的5至12元N连接的桥连、稠合或螺环双环杂环,其含有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子(包括与环附接的N),其中环B任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-N(R^2R^3)_2$、$-C(O)-$、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B是任选取代的5至12元N-连接的螺环双环杂环,其含有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子(包括与环附接的N)。

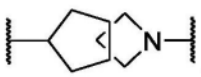
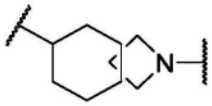
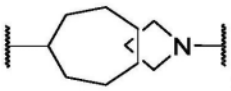
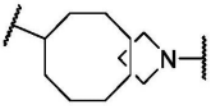
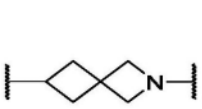
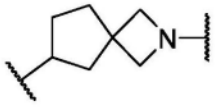
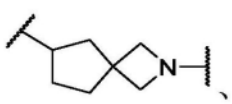
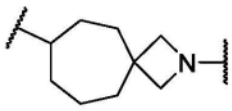
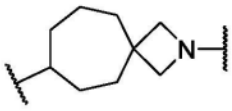
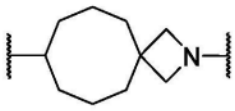
[0273] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B选自  ;

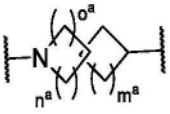
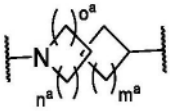
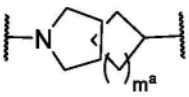
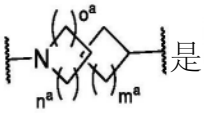
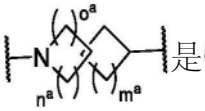
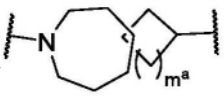
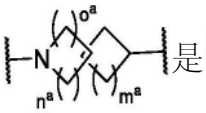
其中m^a是选自1、2、3、4和5的整数;以及

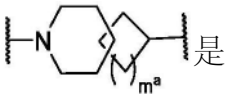
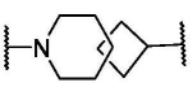
n^a和o^a各自是独立地选自1、2和3的整数。

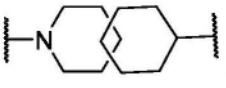
[0274] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中,  选自  、  、  、  和  。在式(III)-(VB)的某些实施例中, 选自  、  、  、

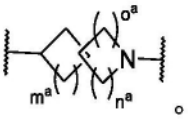
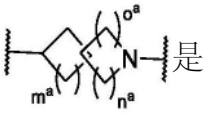
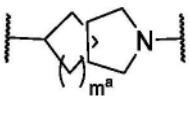
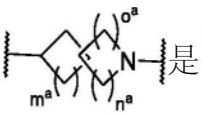
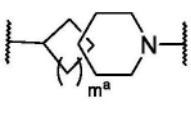
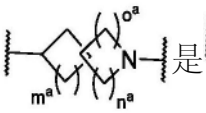
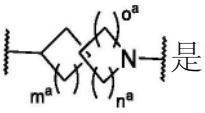
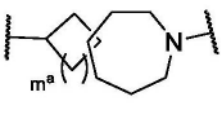
、  、  和  。在式(III)-(VB)的某些实施例中，L^{1a}的环B是 。在某些实施例中，环B是 。

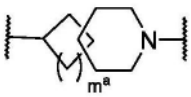
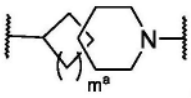
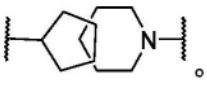
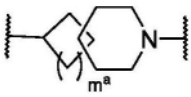
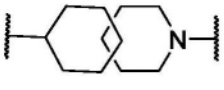
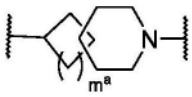
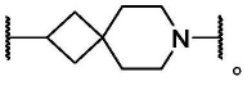
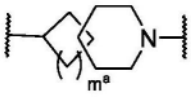
[0275] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^{1a}的环B是 。在式(III)-(VB)的某些实施例中， 选自 、  、  、  和  。在式(III)-(VB)的某些实施例中， 选自  、  、  、 、  、  和  。在式(III)-(VB)的某些实施例中，L^{1a}的环B是 。在式(III)-(VB)的某些实施例中，L^{1a}的环B是 。

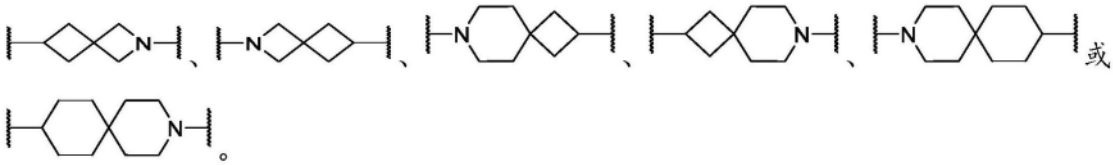
[0276] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^{1a}的环B是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  ，其中m^a是1、2或3。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是 ，其中m^a是1、2或3。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  ，其中m^a是1、2或3。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是 ，其中m^a是1、2或3。

[0277] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  。在式(III)-

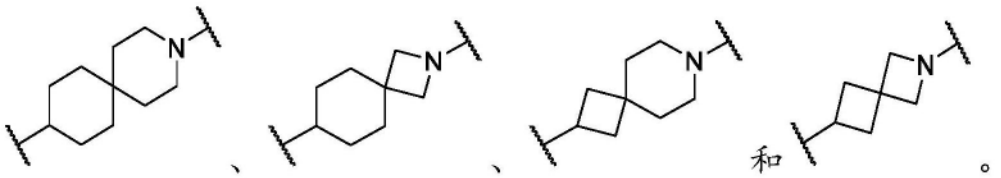
(VB)的某些实施例中， 是 。在式(III)-(VB)的某些实施例中， 是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中， 是 。在式(III)-(VB)的某些实施例中， 是 。

[0278] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^{1a}的环B是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  ，其中m^a是1、2或3。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  ，其中m^a是1、2或3。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是 ，其中m^a是1、2或3。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  ，其中m^a是1、2或3。

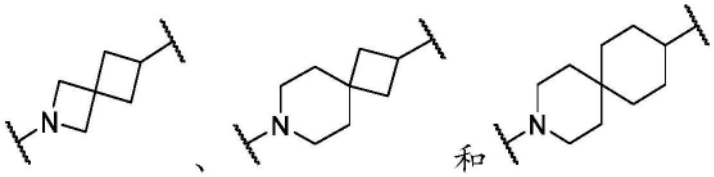
[0279] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是 。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是  。在某些实施例中，  是  。在式(III)-(VB)的某些实施例中，  是 。

[0280] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^{1a}的环B是  。

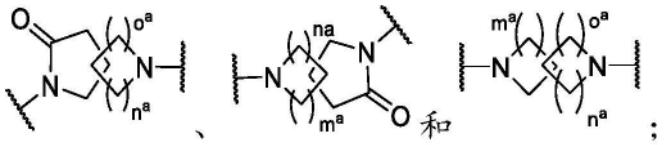
[0281] 在式(III)-(VB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^{1a}的环B选自



[0282] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B选自



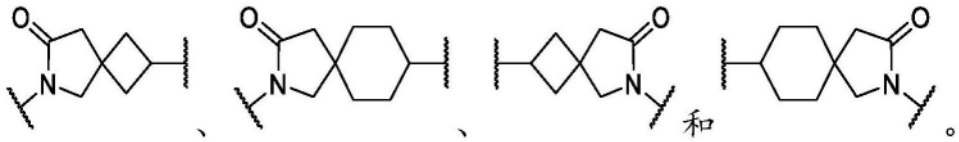
[0283] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}选自



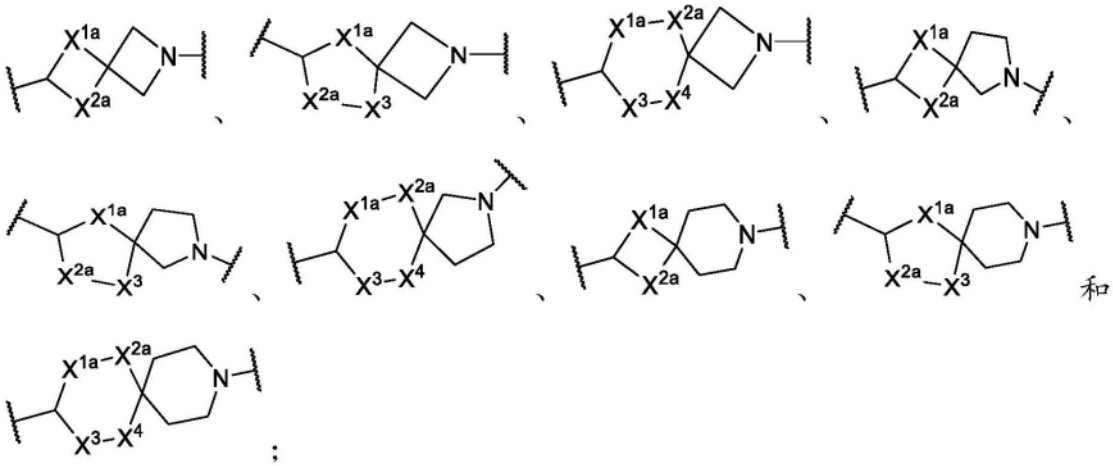
其中m^a是选自1、2、3、4和5的整数;以及

n^a和o^a各自是独立地选自1、2和3的整数。

[0284] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}选自



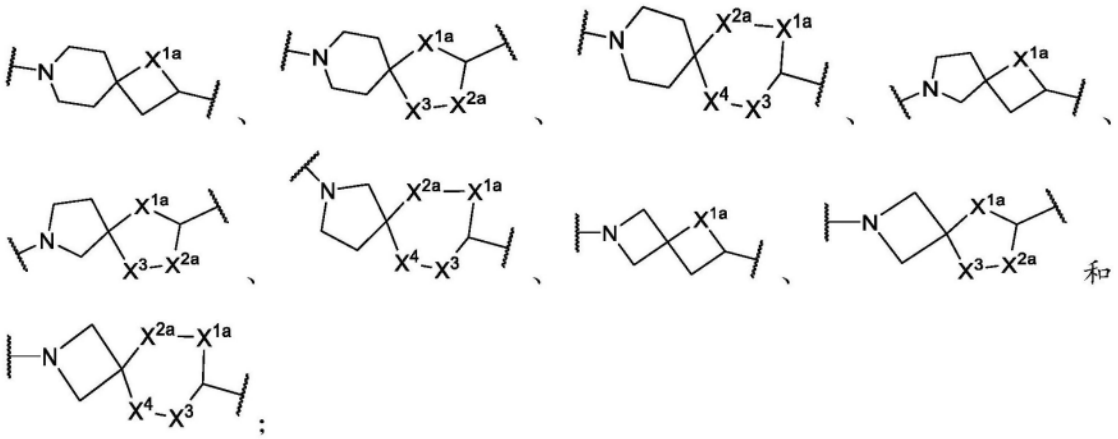
[0285] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B选自



其中X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4独立地选自-C$(R^4)_2$-、-NH-、-O-和-S-,其中当X^{1a}、X^{2a}和X^3存在时,X^{1a}-X^3中的至少一个是-C$(R^4)_2$-并且当X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4存在时,X^{1a}-X^4中的至少两个是-C$(R^4)_2$-;以及

R^4独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;或同一碳上的两个R^4基团一起形成氧代基团

[0286] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环B选自

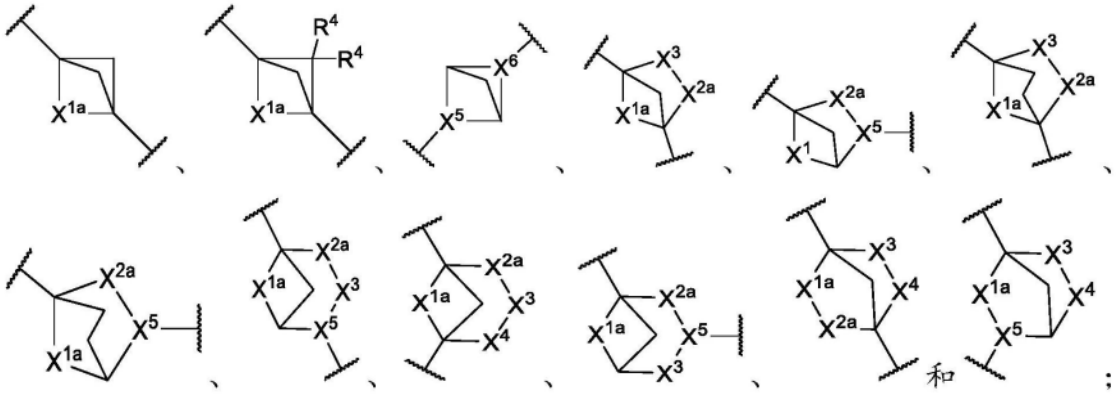


其中X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4独立地选自-C$(R^4)_2$-、-NH-、-O-和-S-,其中当X^{1a}、X^{2a}和X^3存在时,X^{1a}-X^3中的至少一个是-C$(R^4)_2$-并且当X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4存在时,X^{1a}-X^4中的至少两个是-C$(R^4)_2$-;以及

R^4独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;或同一碳上的两个R^4基团一起形成氧代基团。

[0287] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A是任选取代的桥连、稠合或螺环双环碳环,其中环A的碳环或杂环任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)-、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A是任选地经取代的C_{4-12}桥连、稠合或螺环双环碳环。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A是任选地经取代的C_{4-12}桥连双环碳环。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A是任选地经取代的C_{4-8}桥连双环碳环。

[0288] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A选自



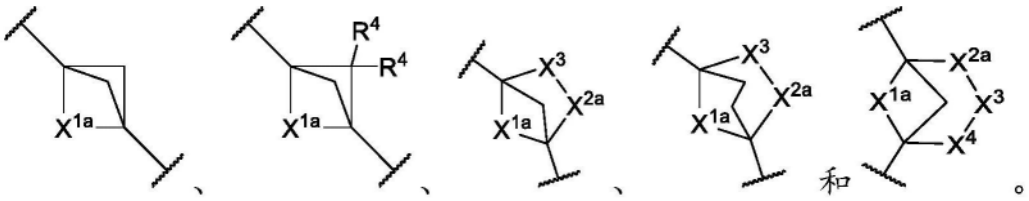
其中X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4独立地选自-C$(R^4)_2$-、-NH-、-O-和-S-,其中当X^{1a}、X^{2a}和X^3存在时,X^{1a}-X^3中的至少一个是-C$(R^4)_2$-并且当X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4存在时,X^{1a}-X^4中的至少两个是-C$(R^4)_2$-;

X^5是CR^4或N;以及

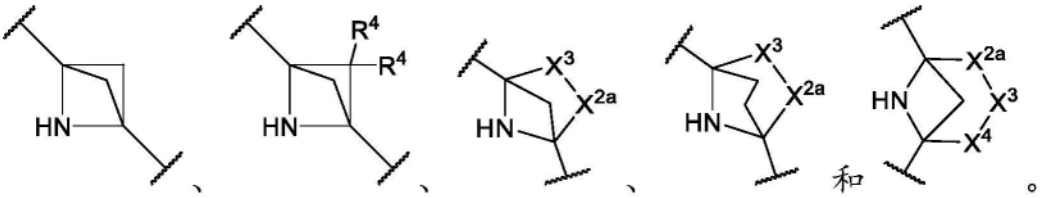
R^4独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-12}环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷

基、杂芳基和杂芳基烷基;或同一碳上的两个R^4基团一起形成氧代基团。

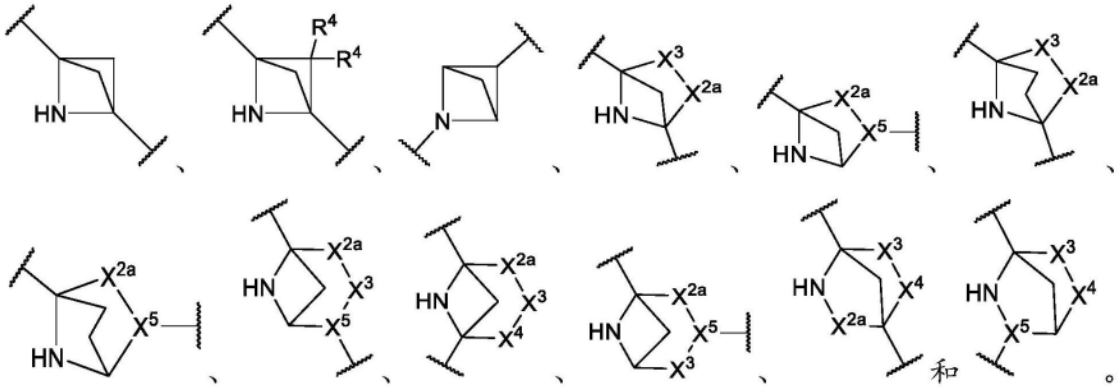
[0289] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A选自



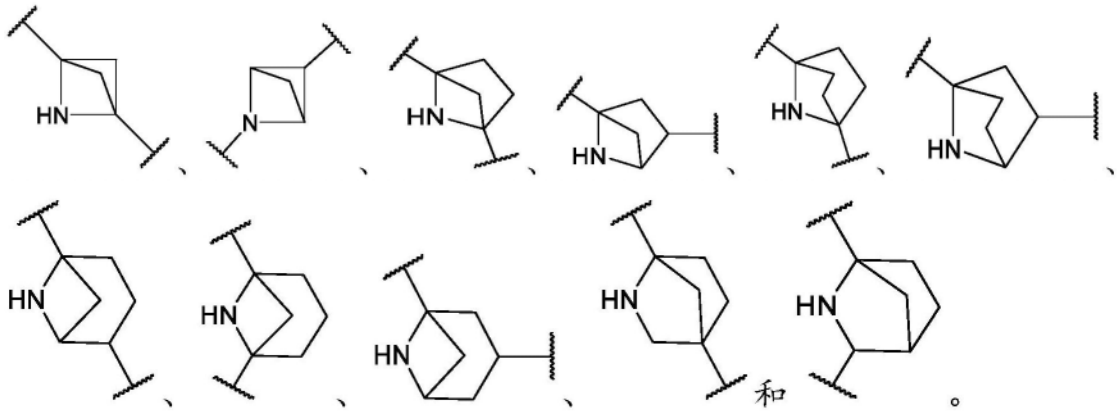
[0290] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A选自



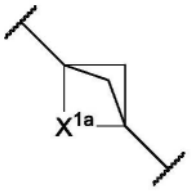
[0291] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A选自



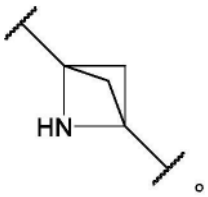
[0292] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A选自



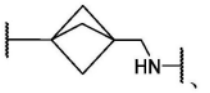
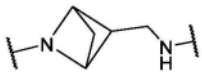
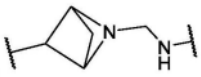
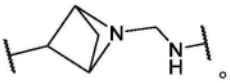
[0293] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}的环A是



。



[0294] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{1a}、X^{2a}、X^3和/或X^4是-C$(R^4)_2$-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{1a}和X^{2a}是-C$(R^4)_2$-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{1a}、X^{2a}和X^3是-C$(R^4)_2$-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{1a}、X^{2a}、X^3和X^4是-C$(R^4)_2$-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{1a}是-NH-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{2a}是NH-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^3是-NH-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^4是NH-。在某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{1a}是-O-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^{2a}是-O-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^3是-O-。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,X^4是-O-。

[0295] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^{1a}是  、  、或  。在某些实施例中,L^{1a}是  。

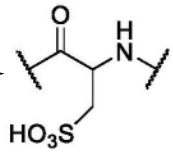
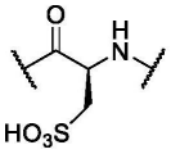
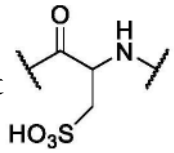
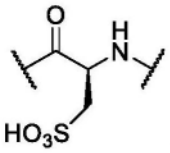
[0296] 在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是0。在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是1。在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是2。在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是3。在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是4。在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是5。在某些实施例中,包括前述中的任一个,a是6。

[0297] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0。在某些实施例中,b是1。

[0298] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是2。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是3。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是4。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是5。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是0,a是6。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是1,a是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是1,a是2。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是1,a是3。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是1,a是4。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是1,a是5。在式(III)-(VB)的某些实施例中,b是1,a是6。

[0299] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^1是氢。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^1是未取代的烷基。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^1是甲基。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^1是任选地经一个或多个选自环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2和-OH的取代基取代的烷基。

[0300] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,L^5是包含至少一个选自以下的氨基酸的接头:硫丙氨酸、羟基脯氨酸(Hyp)、β-丙氨酸、瓜氨酸(Cit),鸟氨酸(Orn)、正亮氨酸(Nle)、3-硝基酪氨酸、硝基精氨酸、焦谷氨酸(Pyr)、萘丙氨酸(Nal)、2,4-二氨基丁酸(DAB)、甲硫氨酸

亚砜和甲硫氨酸砜。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,L^5是包含  的接头。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,L^5是包含  的接头。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,L^5是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,L^5是  。

[0301] 在某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、CN、NO_2、OH、$N(R^2R^3)_2$、$-C(O)N(R^2R^3)_2$、$-C(O)OR^2$、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。在某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、NH_2、$-C(O)NH_2$、-C(O)OH、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。在某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、NH_2、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH。在某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢。

[0302] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;R^1是氢;a是1;并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;R^1是氢;a是2;并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;R^1是氢;a是3;并且b是1。

[0303] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;a是1;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;a是2,并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;a是3,并且b是0。

[0304] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;R^1是甲基;a是1;并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;R^1是甲基;a是2;并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;R^1是甲基;a是3,并且b是1。

[0305] 在某些实施例中,包括式(III)-(VB)的前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是氢;a是1,并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是氢;a是2,并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;

R^1是氢;a是3,并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是氢;a是4,并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是氢;a是5,并且b是1。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是氢;a是6,并且b是1。

[0306] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;a是1;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;a是2;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;a是3;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;a是4;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;a是5;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;a是6;并且b是0。

[0307] 在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是甲基;a是1;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是甲基;a是2;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是甲基;a是3;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是甲基;a是4;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是甲基;a是5;并且b是0。在式(III)-(VB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a和R^b都是氢;R^1是甲基;a是6;并且b是0。

[0308] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;a是1;并且c是1。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;a是2;并且c是1。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,R^a是氢;R^b选自氢、烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、$-NH_2$、$-C(O)NH_2$和-C(O)OH;a是3;并且c是1。

[0309] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_c-NH-$,其中*表示其中Y^a与RL结合。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)_c-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)-NH-$。在某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)_2-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)_3-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)_4-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)_5-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CH_2)_6-NH-$。

[0310] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_2-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_3-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_4-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_5-NH-$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_6-NH-$。

[0311] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是$*-C(O)-(CR^aR^b)_c-NH-$,其中R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、$-NO_2$、-OH、-N

$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_2$-NH-、*-C(O)-$(CR^aR^b)_3$-NH-或*-C(O)-$(CR^aR^b)_4$-NH-,其中R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0312] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_c$-,其中*表示其中Y^a与RL结合。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_c$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-(CH_2)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_2$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_3$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_4$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括式(III)-(IVB)的前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_5$-。在某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_6$-。

[0313] 在某些实施例中,包括式(III)-(IVB)的前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-(CR^aR^b)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_2$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_3$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_4$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_5$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_6$-。

[0314] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_c$-,其中R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CR^aR^b)_2$-、*-C(O)-$(CR^aR^b)_3$-或*-C(O)-$(CR^aR^b)_4$-,其中R^a是氢并且R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、卤素、烷氧基、-CN、-NO_2、-OH、-N$(R^2R^3)_2$、-C(O)N$(R^2R^3)_2$、-C(O)OR^2、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基。

[0315] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Y^a是*-C(O)-$(CH_2)_2$-NH-或*-C(O)-$(CH_2)_4$-。

[0316] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2不存在。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是包含亲水聚合物残基的接头。

[0317] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-CH_2-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_3$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_4$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_5$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_6$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-CR^aR^b-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_2$-$POLY^1$-。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_3$-$POLY^1$-。在式(III)-(IVB)的

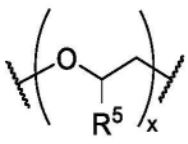
某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_4$-$POLY^1$-。

[0318] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$POLY^1$-。

[0319] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-$(CR^aR^b)_a$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-$(CR^aR^b)_a$-,其中a独立地选自0、1、2、3、4、5或6。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-$(CH_2)_a$-,其中a独立地选自0、1、2、3、4、5或6。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-$(CR^aR^b)_a$-,其中a选自1、2、3、4、5或6。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-$(CH_2)_a$-,其中a独立地选自0、1、2、3、4、5或6。

[0320] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是非肽亲水聚合物的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,$POLY^1$是以下的二价残基:聚乙二醇(PEG)、聚(丙二醇)(PPG)、乙二醇和丙二醇的共聚物、聚(氧基乙基化多元醇)、聚(烯属醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)、聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)、聚(糖)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯基醇)、聚磷腈、聚噁唑啉(POZ)、聚(N-丙烯酰基吗啉)、聚肌氨酸或其组合。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚乙二醇(PEG)、聚(丙二醇)(PPG)或乙二醇和丙二醇的共聚物的二价残基。

[0321] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚乙二醇(PEG)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(丙二醇)(PPG)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是乙二醇和丙二醇的共聚物的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(氧基乙基化多元醇)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(烯属醇)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(乙烯基吡咯烷酮)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(糖)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(α-羟基酸)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(乙烯基醇)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚磷腈的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚噁唑啉(POZ)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚(N-丙烯酰基吗啉)的二价残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是聚肌氨酸的二价残基。

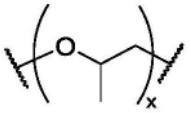
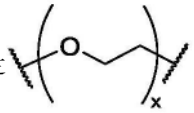
[0322] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^1$是 

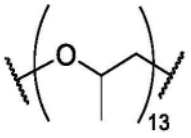
,

其中R^5是氢或甲基,x是1至100(含)的整数,并且~表示与化合物或缀合物的其余部分的附接。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是1至25之间的整数。在式

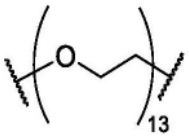
(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是5至15之间的整数。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是1。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是2。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是3。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是4。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是5。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是6。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是7。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是8。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是9。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是10。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是11。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是12。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是13。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是14。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是15。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是16。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是17。在一些实施例中,包括前述中的任一个,x是18。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是19。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是20。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是25与50之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是35与45之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是50与75之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是55与65之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是75与100之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是85与95之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是在1和25、20和45、40和65、60和85、70和95、或75和100范围内的整数。

[0323] 在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,R^5是氢。在一些实施例中,包括前述中的任一个,R^5是甲基。

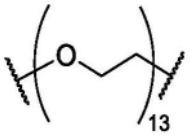
[0324] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-,其中$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-,其中$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-,其中$POLY^1$是 。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-,其中$POLY^1$是 。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-,其中$POLY^1$是



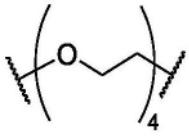
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-POLY^1-,其中POLY^{1}是



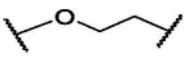
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-POLY^1-,其中POLY^{1}是



。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-POLY^1-,其中POLY^{1}是

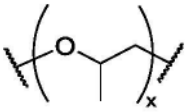


。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-POLY^1-,其中POLY^{1}是



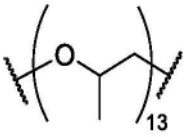
。

[0325] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是

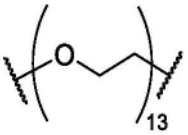


。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是

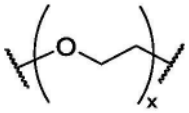
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是



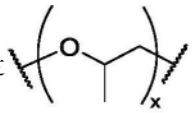
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是



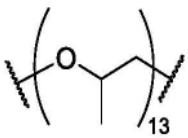
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-POLY^1-$(CR^aR^b)_a$-,其中POLY^{1}是



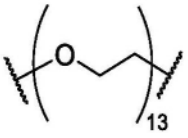
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-POLY^1-$(CR^aR^b)_a$-,其中POLY^{1}是

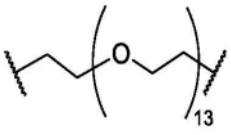
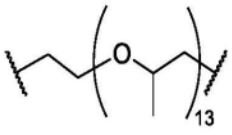
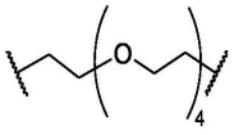
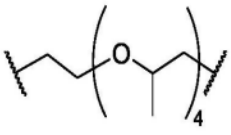
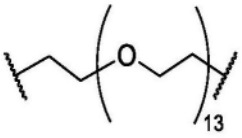
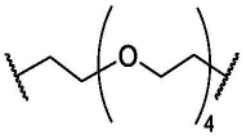


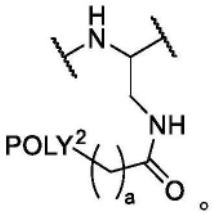
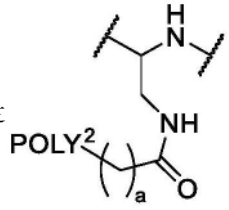
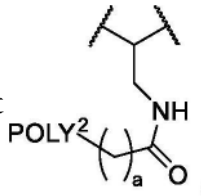
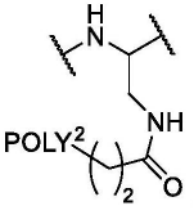
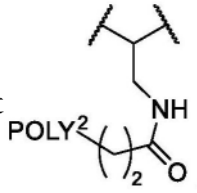
。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-POLY^1-$(CR^aR^b)_a$-,其中POLY^{1}是



。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-

$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-$(CR^aR^b)_a$-，其中$POLY^1$是  。

[0326] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2选自  、  、  和  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。

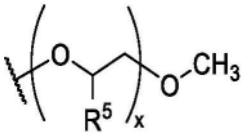
[0327] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是  。

[0328] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，$POLY^2$是非肽亲水聚合

物的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,$POLY^2$是以下的残基:聚乙二醇(PEG)、甲氧基聚乙二醇(mPEG)、聚(丙二醇)(PPG)、乙二醇和丙二醇的共聚物、聚(氧基乙基化多元醇)、聚(烯属醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)、聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)、聚(糖)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯基醇)、聚磷腈、聚噁唑啉(POZ)、聚(N-丙烯酰基吗啉)、聚肌氨酸或其组合。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚乙二醇(PEG)、甲氧基聚乙二醇(mPEG)、聚(丙二醇)(PPG)或乙二醇和丙二醇的共聚物的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是甲氧基聚乙二醇(mPEG)的残基。

[0329] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚乙二醇(PEG)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(丙二醇)(PPG)的残基。在某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是乙二醇和丙二醇的共聚物的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(氧基乙基化多元醇)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(烯属醇)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(乙烯基吡咯烷酮)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(羟基烷基甲基丙烯酰胺)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(羟基烷基甲基丙烯酸酯)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(糖)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(α-羟基酸)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(乙烯基醇)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚磷腈的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚噁唑啉(POZ)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚(N-丙烯酰基吗啉)的残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是聚肌氨酸的残基。

[0330] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,$POLY^2$是

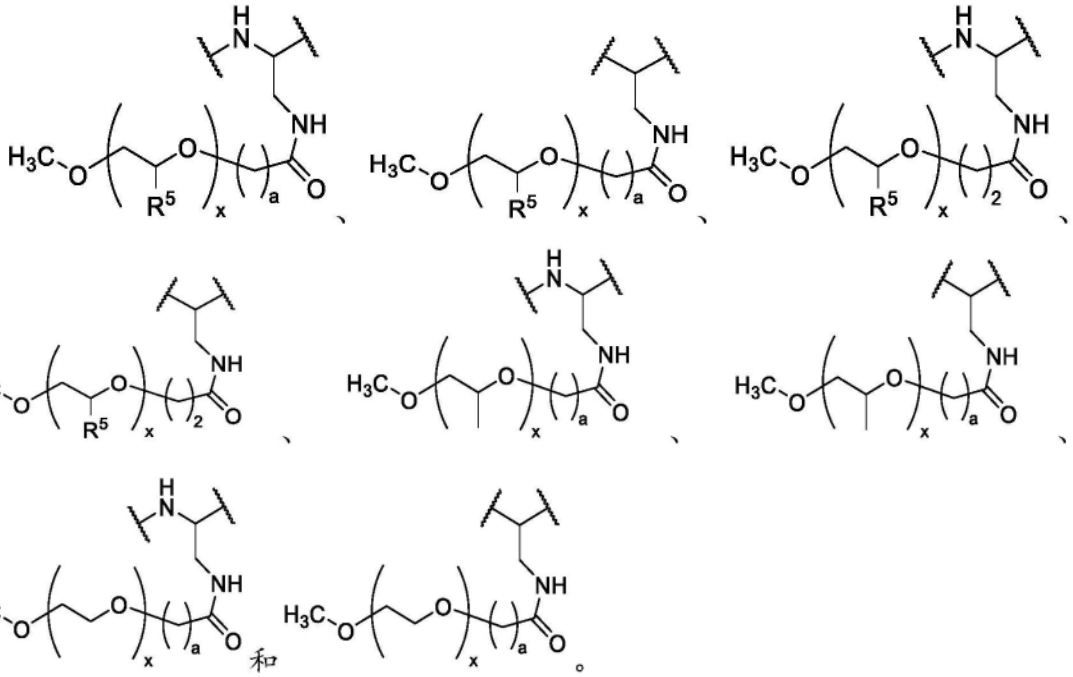


其中R^5是氢或甲基,x是1至100(含)的整数,并且 ~ 表示与化合物或缀合物的其余部分的附接。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是1至25之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是5至15之间的整数。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是1。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是2。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是3。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是4。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是5。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是6。在一些实施例中,包括前述中的任一个,x是7。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是8。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是9。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是10。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是11。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是12。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一

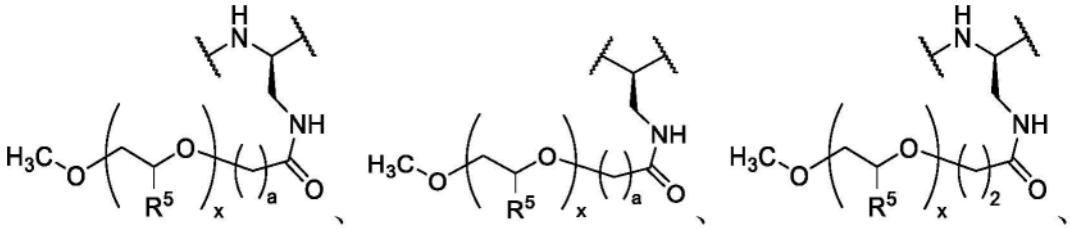
个,x是13。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是14。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是15。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是16。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括式(III)-(IVB)的前述中的任一个,x是17。在一些实施例中,包括式(III)-(IVB)的前述中的任一个,x是18。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是19。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,x是20。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是25与50之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是35与45之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是50与75之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是55与65之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是75与100之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是85与95之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,x是在1和25、20和45、40和65、60和85、70和95、或75和100范围内的整数。

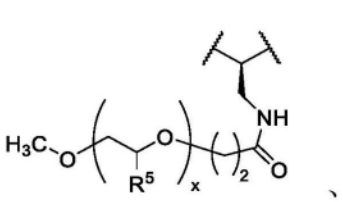
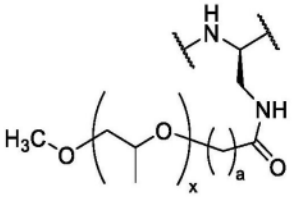
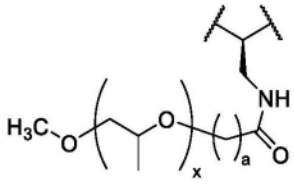
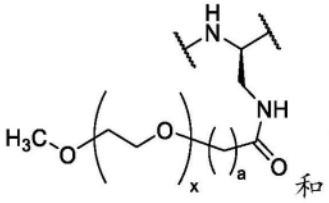
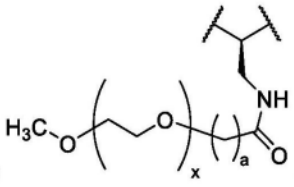
[0331] 在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,R^5是氢。在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,R^5是甲基。

[0332] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2选自由以下组成的组:

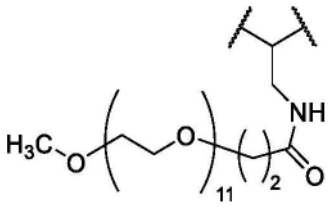


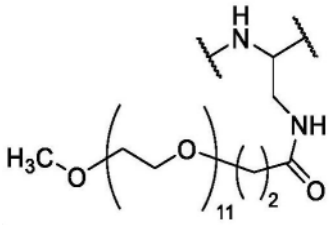
[0333] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2选自由以下组成的组:



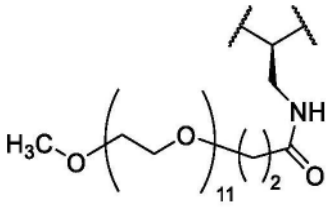

、

、

、

和

。

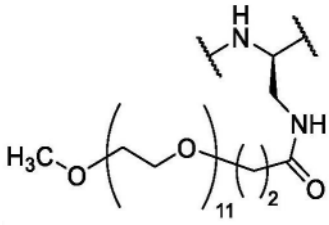
[0334] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是


在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是


。

[0335] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是


在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是

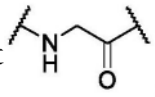

。

[0336] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-。

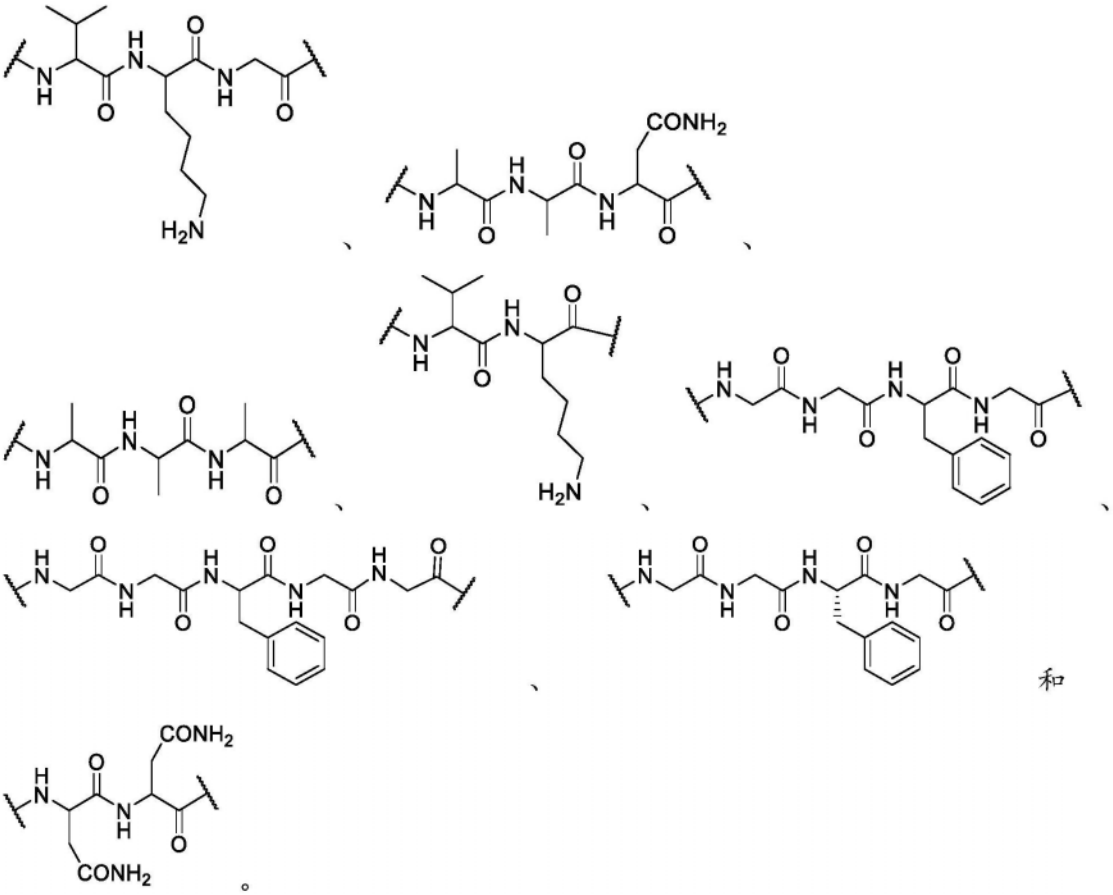
[0337] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NR^2-$(CR^aR^b)_a$-NR^2-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NH-$(CR^aR^b)_a$-NH-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NH-$(CH_2)_a$-NH-$(CH_2)_a$-C(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NH-$(CH_2)_a$-NH-$(CH_2)_a$-C(O)-,其中a选自1、2和3。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NH-CH_2-NH-CH_2-C

(O)-

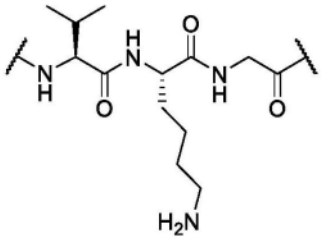
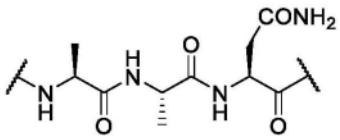
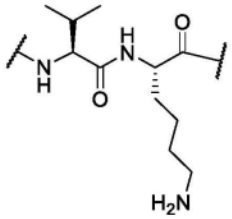
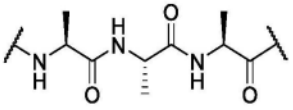
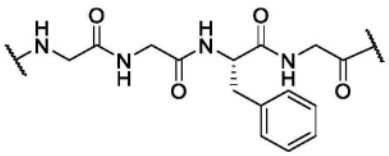
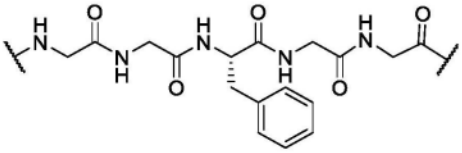
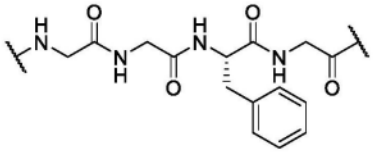
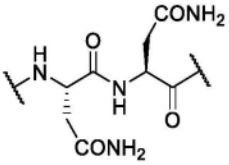
[0338] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NR^2-$(CH_2)_a$。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-AA-NH-$(CH_2)_2$。

[0339] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-AA-。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是  。

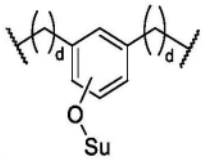
[0340] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-是氨基酸残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-是肽残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-是二肽残基、三肽残基、四肽残基或五肽残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-包含至少一个选自丙氨酸、甘氨酸、缬氨酸和天冬酰胺的氨基酸残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-包含至少一个选自丙氨酸和甘氨酸的氨基酸残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-选自由以下组成的组:

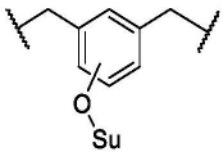


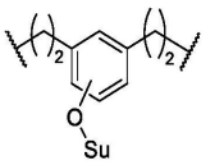
[0341] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,-AA-选自由以下组成的

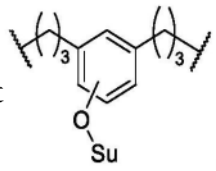
组：  、  、  、  、  、  、  和  。

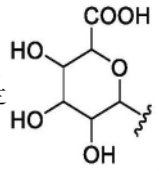
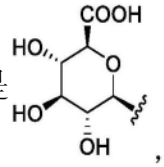
[0342] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-。

[0343] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-Z-L^4-OC(O)-,其中L^4是  并且Su是单糖的己糖形式并且d是独立地选自1、2和3的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-NR^2-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-NR^2-L^4-OC(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-NR^2-$(CH_2)_2$-C(O)-NR^2-L^4-OC(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-NH-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-。

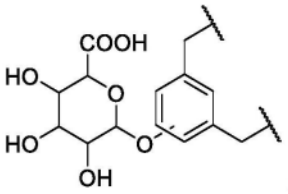
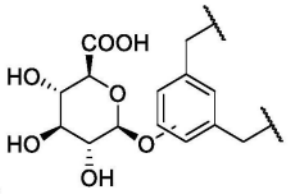
[0344] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^4是  。

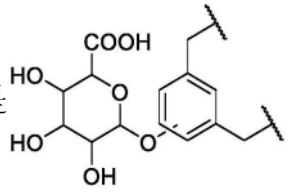
在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^4是  在式(III)-。

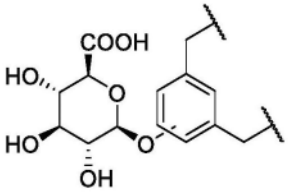
(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^4是  。

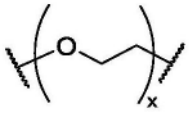
[0345] 在式(III)-(IVB)的一些实施例中,包括前述中的任一个,Su是糖部分。在一些实施例中,Su是单糖的已糖形式。Su可以是葡萄糖醛酸或甘露糖残基。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Su是  其中 表示与化合物的其余部分的附接。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,Su是  其中 表示与化合物的其余部分的附接。

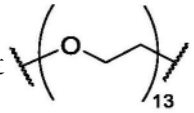
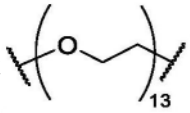
[0346] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^4是

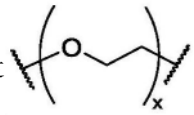
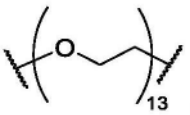
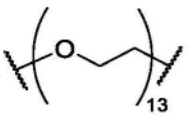
 或  。

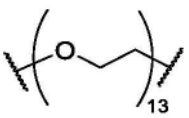
[0347] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-,其中L^4是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^3是-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-,其中L^4是

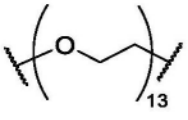
 。

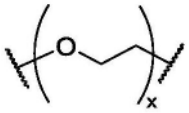
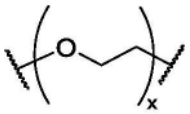
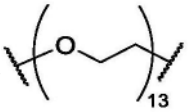
[0348] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-并且L^3是-C(O)-AA-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-;并且,$POLY^1$是 。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-;$POLY^1$是  并且x是10;

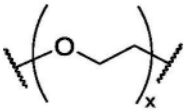
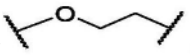
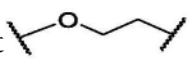
与15之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-;并且,$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-;$POLY^1$是  ;并且AA是二肽残基、三肽残基、四肽残基或五肽残基。

[0349] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-并且L^3是-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-;$POLY^1$是  ,并且Z是-NH-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-NH-$(CH_2)_a$-NH-$(CH_2)_a$-C(O)-;$POLY^1$是 ;且x是10与15之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-NH-CH_2-NH-CH_2-C(O)-;并且,$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-;L^3是-C(O)-AA-NH-CH_2-NH-CH_2-C(O)-;$POLY^1$是  ;并且AA是二肽残基、三肽残基、四肽残基或五肽残基。

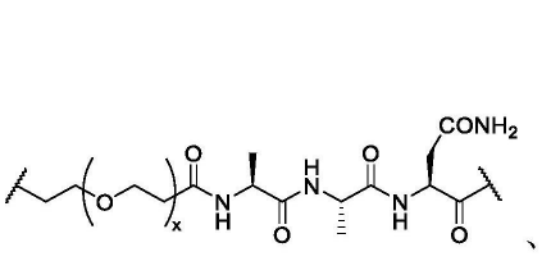
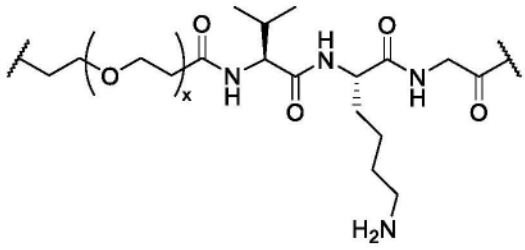
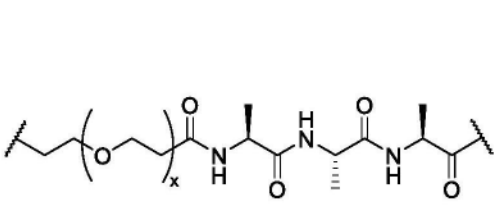
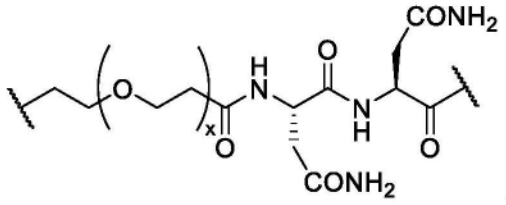
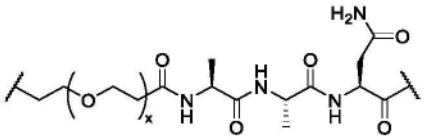
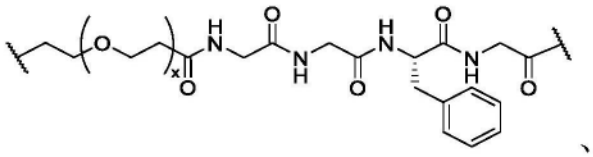
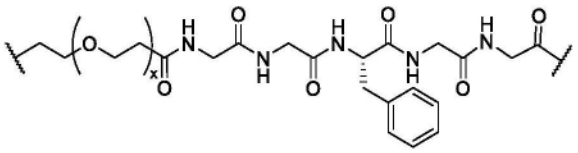
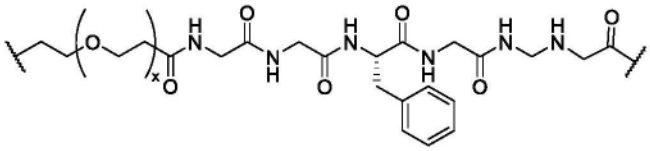
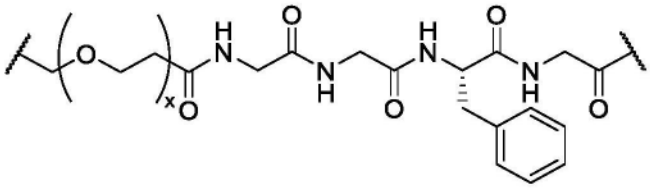
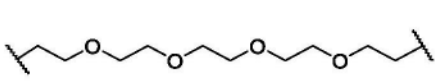
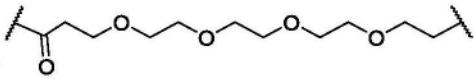
[0350] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-并且L^3是-C(O)。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-;L^3是-C(O);并且,$POLY^1$是 。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-;L^3是-C(O);$POLY^1$是 ;并且x是10与15之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-;L^3是-C(O);并且,$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任

一个，L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-；L^3是-C(O)；$POLY^1$是  ；并且AA是二肽残基、三肽残基、四肽残基或五肽残基。

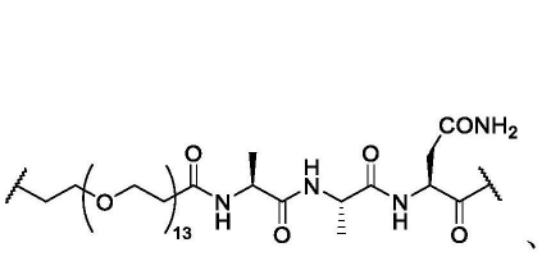
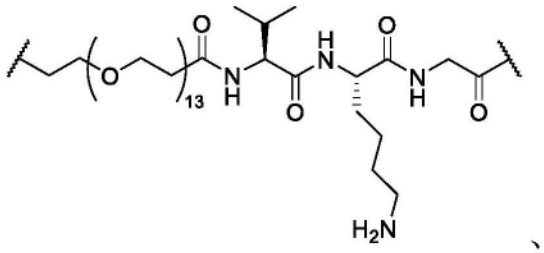
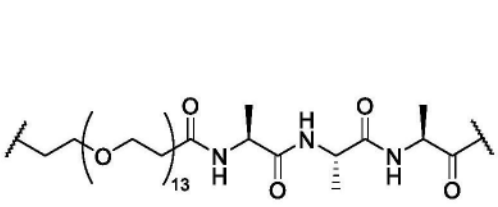
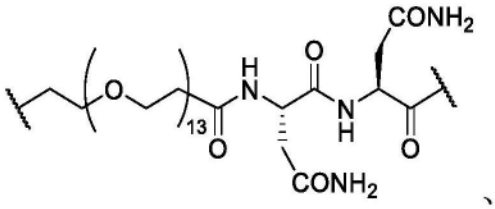
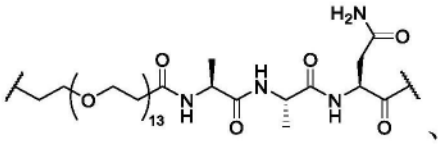
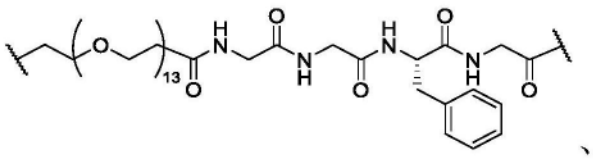
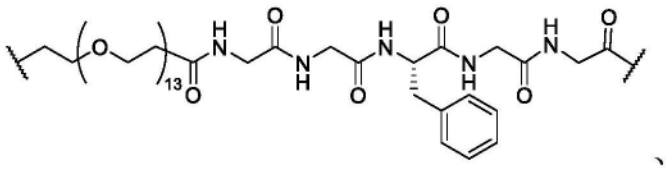
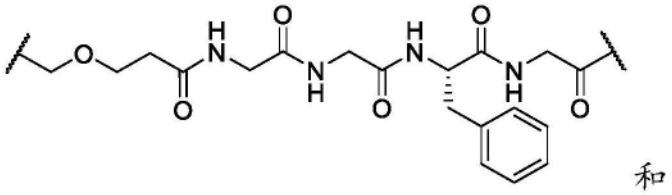
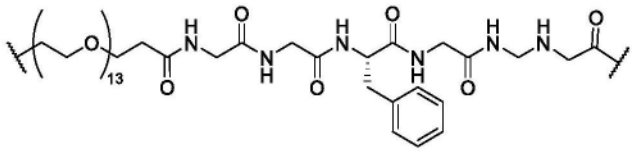
[0351] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-并且L^3不存在。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-；L^3不存在；并且，$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-；L^3不存在；并且，$POLY^1$是  ；并且x是10与15之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-；L^3不存在；并且，$POLY^1$是 。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-；L^3不存在；$POLY^1$是  ；并且AA是二肽残基、三肽残基、四肽残基或五肽残基。

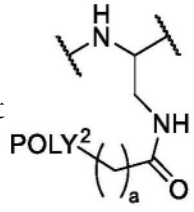
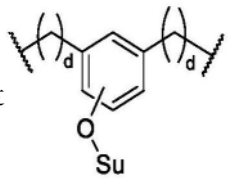
[0352] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-并且L^3是-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CR^aR^b)_a$-$POLY^1$-；L^3是-C(O)-AA-Z-$(CR^aR^b)_a$-；并且，$POLY^1$是 。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CH_2)_a$-$POLY^1$-；-C(O)-AA-NR^2-$(CR^aR^b)_a$-；$POLY^1$是  ；并且x是10与15之间的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-；L^3是-C(O)-AA-NH-$(CR^aR^b)_a$-；并且，$POLY^1$是  。在式(III)-(IVB)的某些实施例中，包括前述中的任一个，L^2是-$(CH_2)_2$-$POLY^1$-；L^3是-C(O)-AA-NH-$(CR^aR^b)_a$-；$POLY^1$是  ；并且AA是二肽残基、三肽残基、四肽残基或五肽残基。

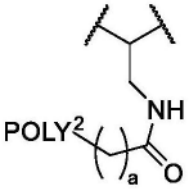
[0353] -L^2-L^3-的非限制性实例包括：

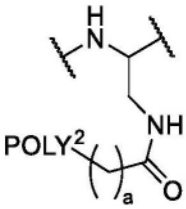
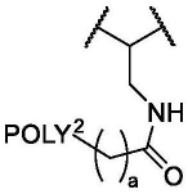

、

、

、

、

、

、

、

、

、

和


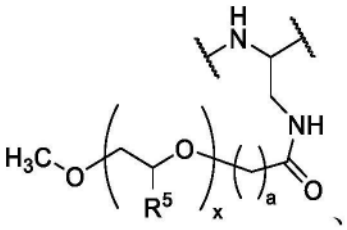
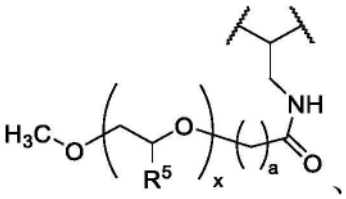
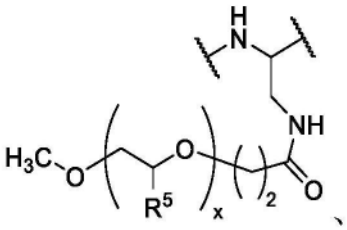
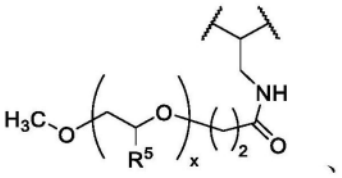
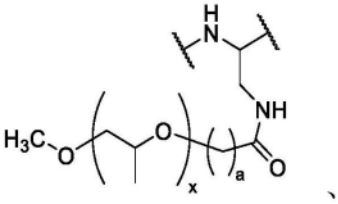
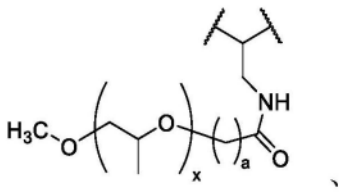
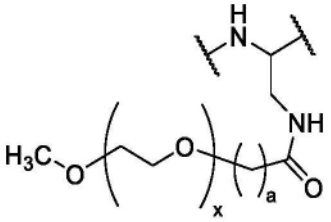
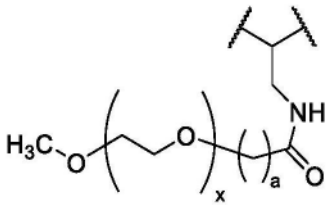
[0354] -L^2-L^3的另外非限制性实例包括：

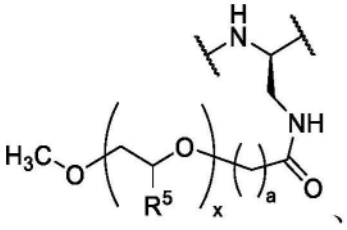
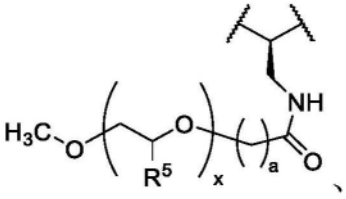
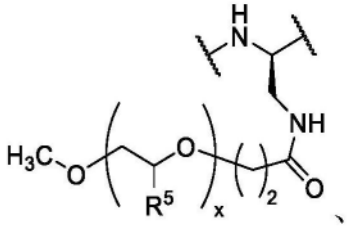

、

、

、

、

、

、

、

和

。

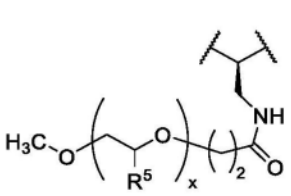
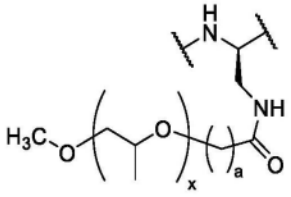
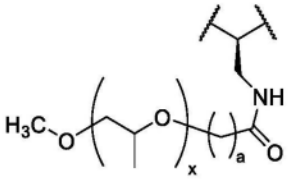
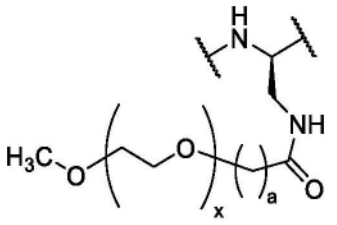
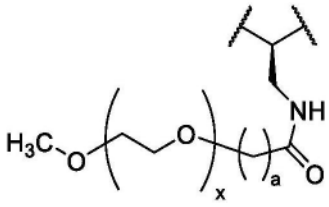
[0355] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是  并且L^3是-C(O)-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-Z-L^4-OC(O)-,其中L^4是  并且Su是单糖的已糖形式并且d是独立地选自1、2和3的整数。在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的

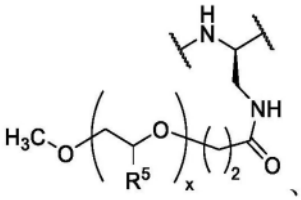
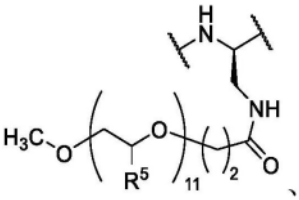
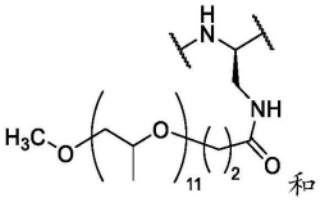
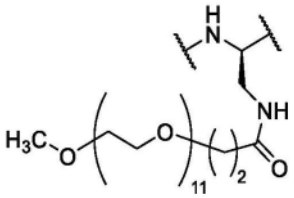
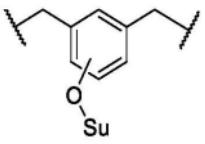
任一个,L^2是  并且L^3是-C(O)-Z-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-Z-L^4-OC(O)-。

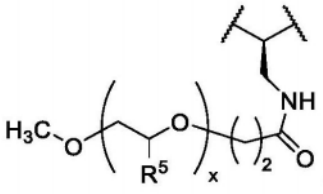
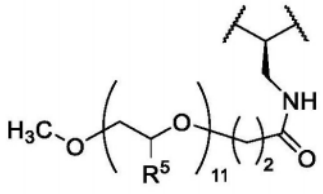
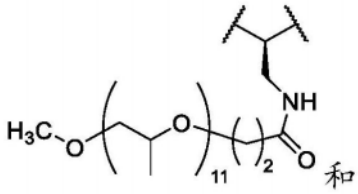
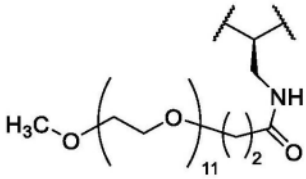
[0356] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是  并且L^3是-C(O)。在某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2是  并且L^3不存在。

[0357] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2选自由以下组成的组:  、  、  、  、  、  、  和  并且L^3是-C(O)-NH-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-。

[0358] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2选自由以下组成的组:  、  、  、


、 
、 
、 
和 
并且L^3是-C(O)-NH-$(CR^aR^b)_a$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-。

[0359] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2选自由以下组成的组: 
、 
、 
和 
并且L^3是-C(O)-NH-$(CH_2)_2$-C(O)-NH-L^4-OC(O)-,其中L^4是 
。

[0360] 在式(III)-(IVB)的某些实施例中,包括前述中的任一个,L^2选自由以下组成的组: 
、 
、 
和 
并且L^3是-C(O)。

[0361] 在某些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自微管蛋白抑制剂、DNA拓扑异构酶I抑制剂和DNA拓扑异构酶II抑制剂的细胞毒性有效载荷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是微管蛋白抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是DNA拓扑异构酶I抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由伊立替康、SN-38、拓扑替康、依喜替康组成的组的DNA拓扑异构酶I抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是伊

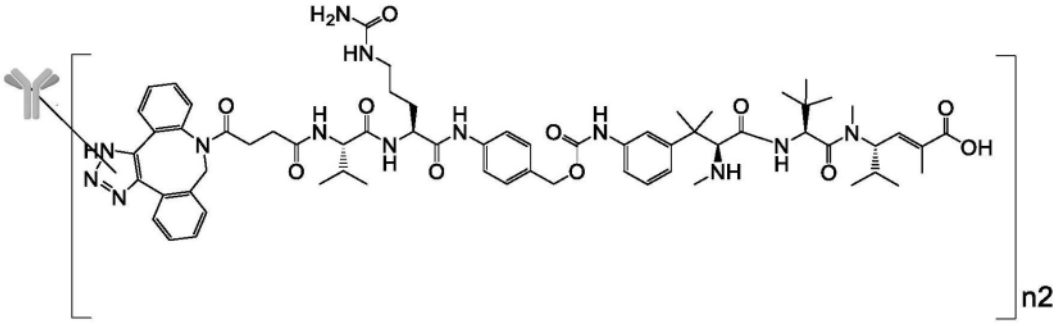
立替康。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是SN-38。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是拓扑替康。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是依喜替康。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是DNA拓扑异构酶II抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由依托泊苷、替尼泊苷和他氟泊苷组成的组的DNA拓扑异构酶II抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是依托泊苷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是替尼泊苷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是他氟泊苷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D选自由哈米特林类、喜树碱类和蒽环类组成的组。蒽环类可包括PNU-159682和EDA PNU-159682衍生物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由道诺霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌和戊柔比星组成的组的蒽环类。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是道诺霉素。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是多柔比星。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是表柔比星。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是伊达比星。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是米托蒽醌。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是戊柔比星。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是哈米特林。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是喜树碱类。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是蒽环类。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是PNU-159682。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是EDA PNU化合物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是EDA PNU-159682衍生物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是哈米特林、依喜替康、PNU-159682或EDA PNU-159682衍生物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是哈米特林。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是依喜替康。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是PNU-159682。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是EDA PNU-159682化合物或衍生物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D不是免疫刺激化合物。

[0362] 在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是烷基化药剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是双官能烷基化剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、苯丁酸氮芥和美法仑组成的组的双官能烷基化剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是环磷酰胺。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是二氯甲基二乙胺。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是苯丁酸氮芥。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是美法仑。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是单官能烷基化剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由达卡巴嗪、亚硝基脲和替莫唑胺组成的组的单官能烷基化剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是达卡巴嗪。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是亚硝基脲。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是替莫唑胺。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是细胞骨架破坏剂(例如,紫杉烷)。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由紫杉醇、多西他赛、阿布沙星(abraxane)和泰索帝(taxotere)组成的组的细胞骨架破坏剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是紫杉醇。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是多西他赛。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是阿布沙星。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是泰索帝。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是埃博霉素。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由以下组成的组的埃博霉素:埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D和伊沙匹隆。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是埃博霉素A。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是埃博霉素B。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是埃博霉素C。在一些实施例中,包

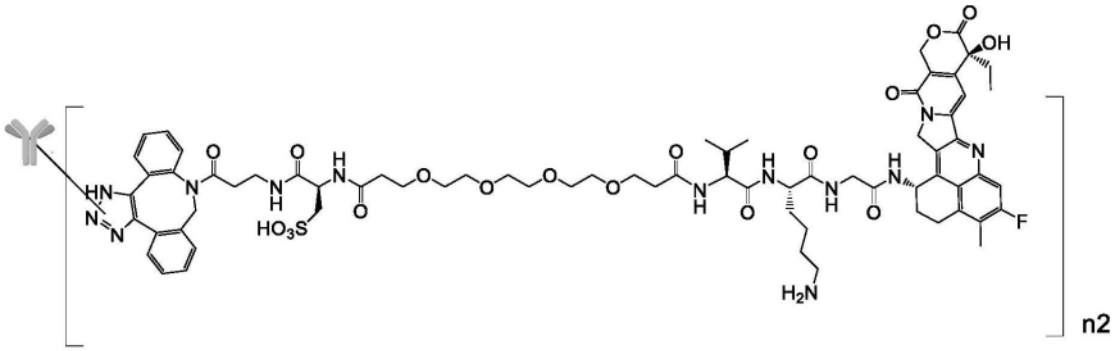
括前述中的任一个,D是埃博霉素D。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是伊沙匹隆。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是组蛋白脱乙酰酶抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由伏立诺他和罗米地辛组成的组的组蛋白脱乙酰酶抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是伏立诺他。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是罗米地辛。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是激酶抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由硼替佐米、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、维莫非尼和维莫德吉组成的组的激酶抑制剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是硼替佐米。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是厄洛替尼。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是吉非替尼。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是伊马替尼。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是维莫非尼。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是维莫德吉。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是核苷酸类似物和/或前体类似物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由以下组成的组的核苷酸类似物和/或前体类似物:阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、去氧氟尿苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤和硫鸟嘌呤(tioguanine)(原名硫代鸟嘌呤(thioguanine))。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是阿扎胞苷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是硫唑嘌呤。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是卡培他滨。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是阿糖胞苷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是去氧氟尿苷。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是氟尿嘧啶。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是吉西他滨。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是羟基脲。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是巯基嘌呤。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是甲氨蝶呤。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是硫鸟嘌呤(以前称为硫代鸟嘌呤)。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是肽抗生素。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由博来霉素和放线菌素组成的组的肽抗生素。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是博来霉素。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是放线菌素。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是铂基药剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由卡铂、顺铂和奥沙利铂组成的组的铂基药剂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是卡铂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是顺铂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是奥沙利铂。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是类维生素A。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由维甲酸、阿利维甲酸和贝沙罗汀组成的组的类维生素A。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是维甲酸。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是阿利维甲酸。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是贝沙罗汀。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是长春花生物碱及其衍生物。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是选自由以下组成的组的长春花生物碱及其衍生物:长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是长春花碱的残基。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是长春新碱。在一些实施例中,包括前述中的任一个,D是长春地辛。

[0363] 在前述实施例中的任一个中,缀合物包含n2个接头-有效载荷,其中n2是1至10的整数。在一些实施例中,n2是2。在一些实施例中,n2是3。在一些实施例中,n2是4。在一些实施例中,n2是5。在一些实施例中,n2是6。在一些实施例中,n2是7。在一些实施例中,n2是8。在一些实施例中,n2是9。在一些实施例中,n2是10。

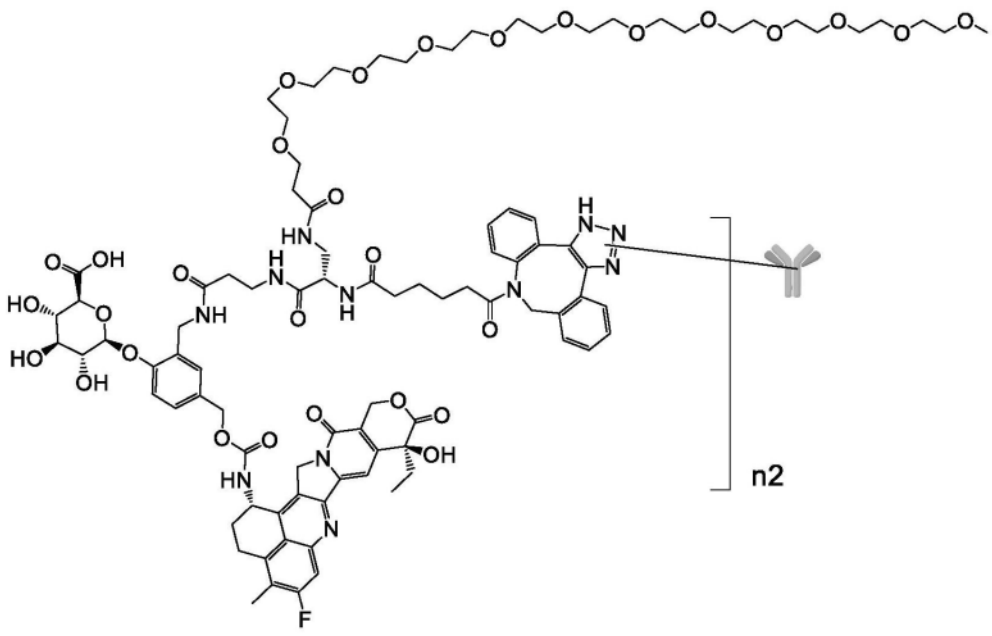
[0364] 在一些实施例中,本文提供了具有下表中的缀合物A-MM中任一个的结构的抗ROR1缀合物。在一些实施例中,n2是1至8的整数。在一些实施例中,n2是2。在一些实施例中,n2是4。在一些实施例中,n2是6。在一些实施例中,n2是8。本披露涵盖下文描绘的缀合物结构的各自以及每一个区域异构体。



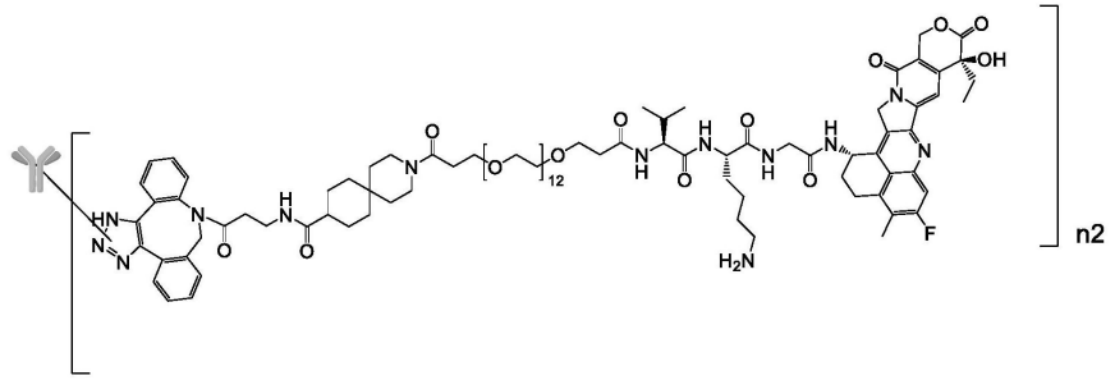
A;



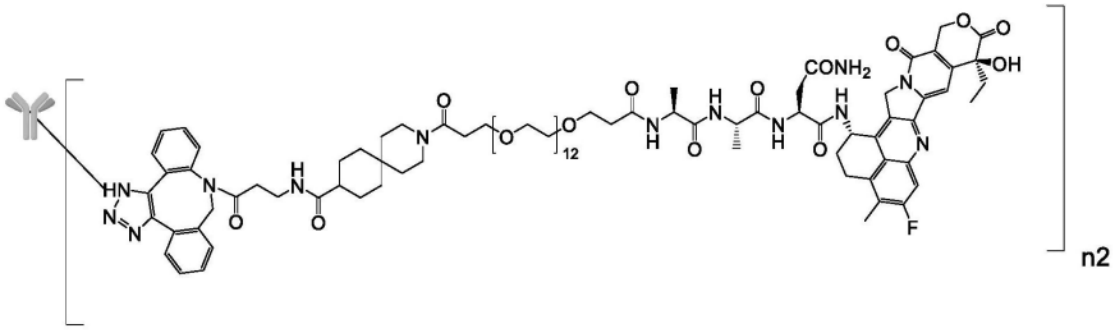
B;



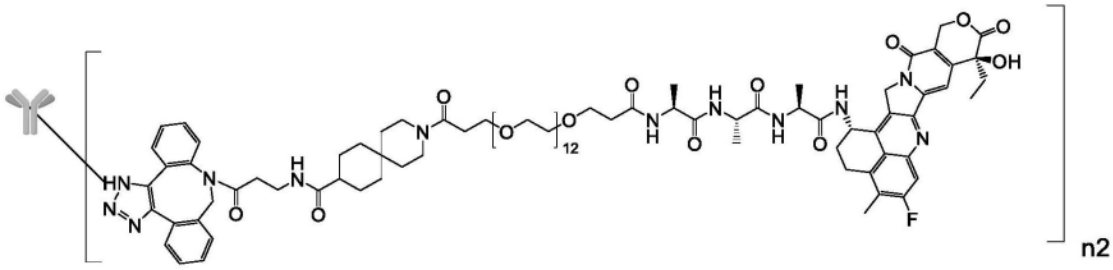
C;



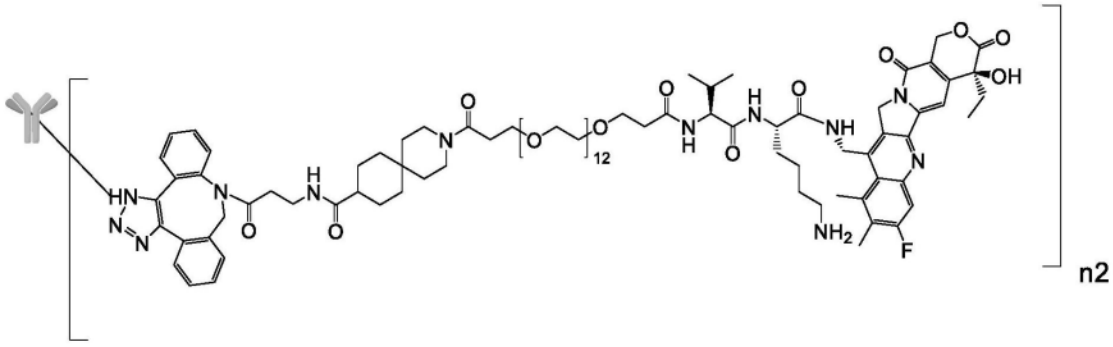
D;



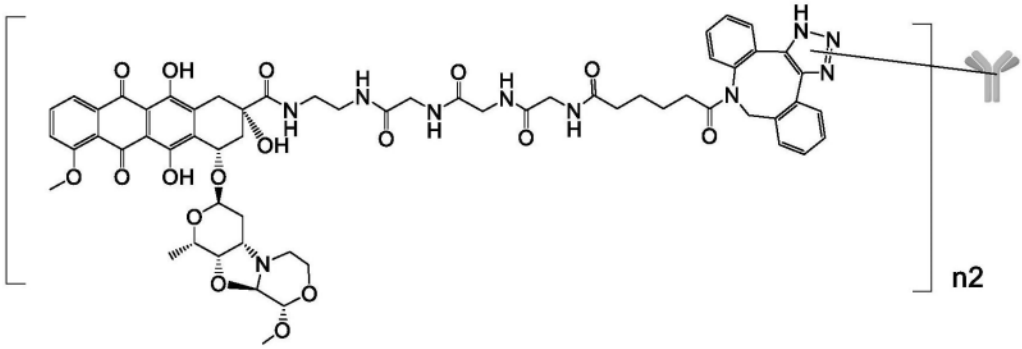
E;



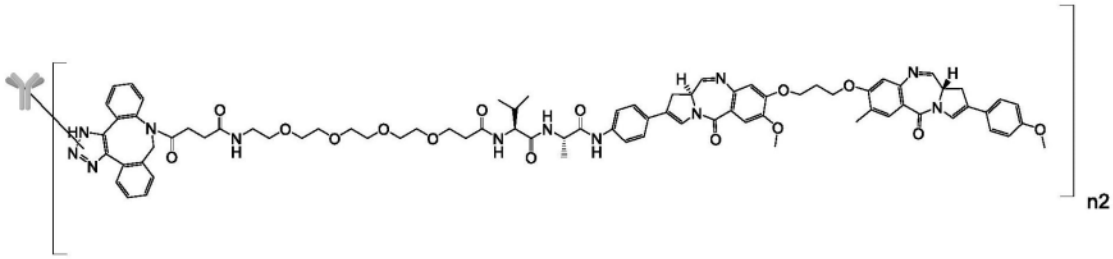
F;



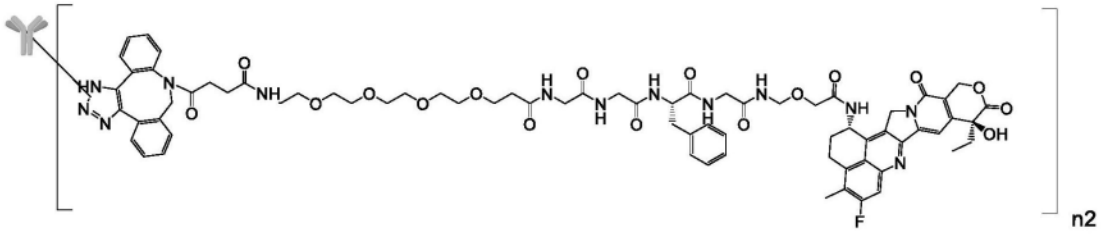
G;



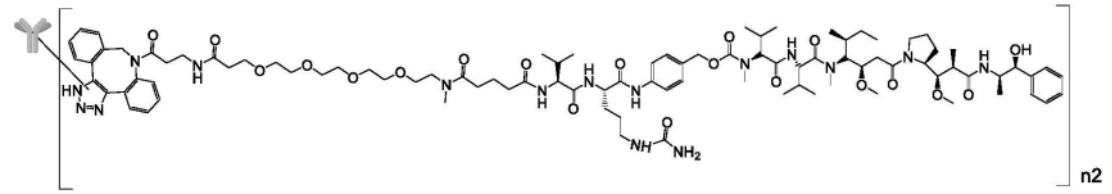
H;



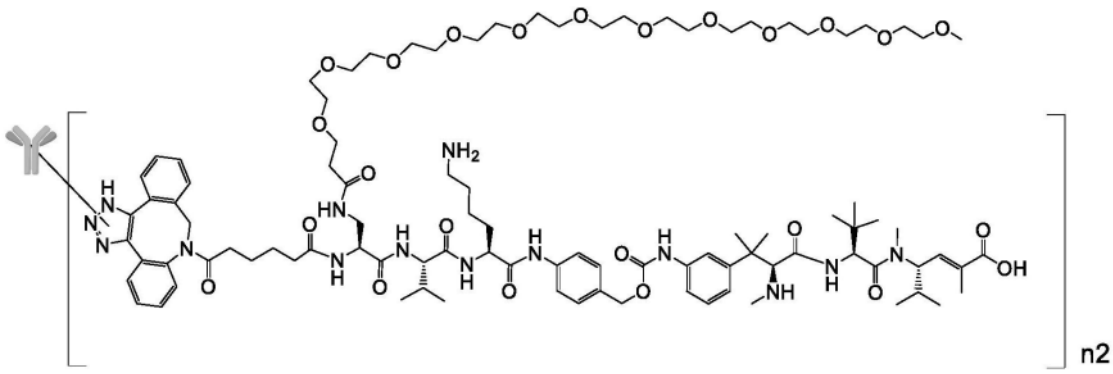
I;



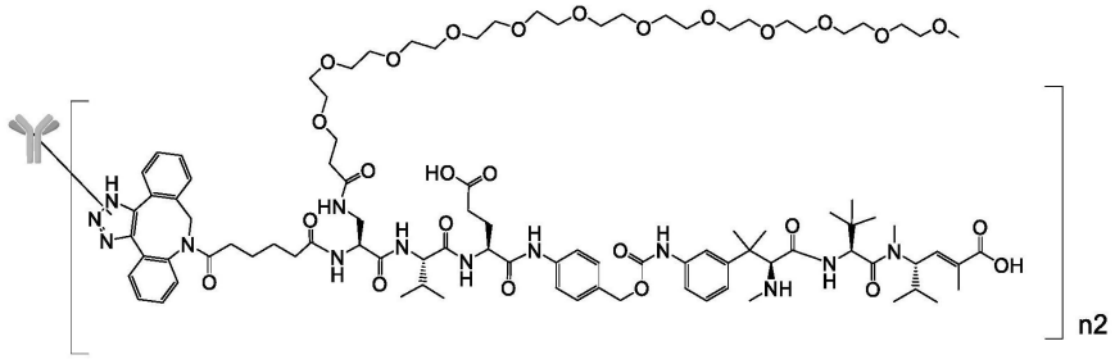
J;



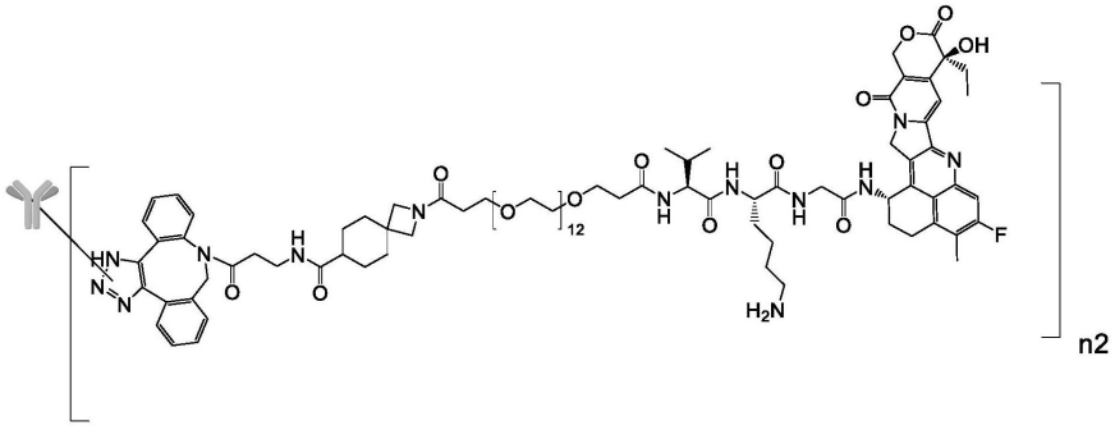
K;



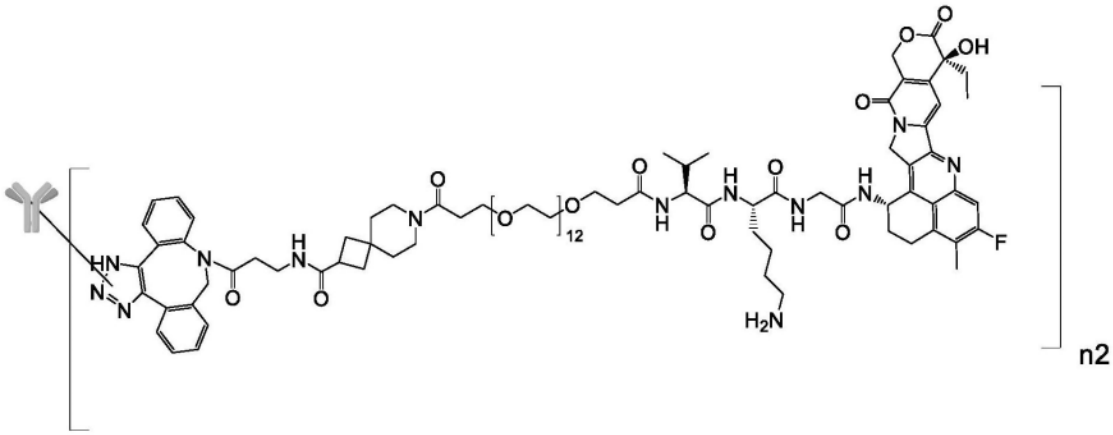
L;



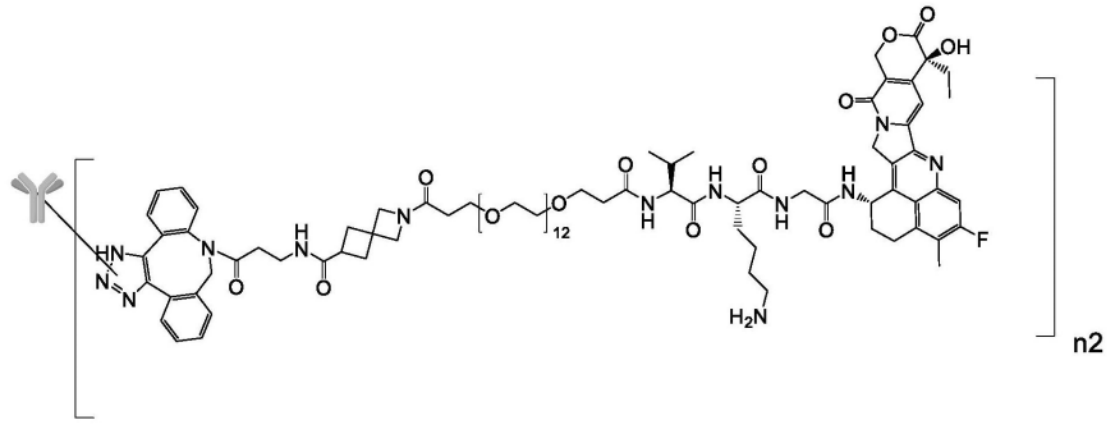
M;



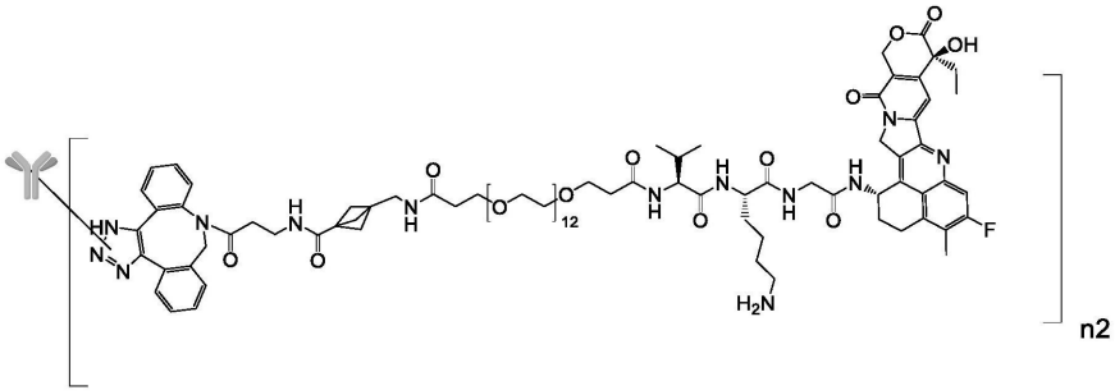
N;



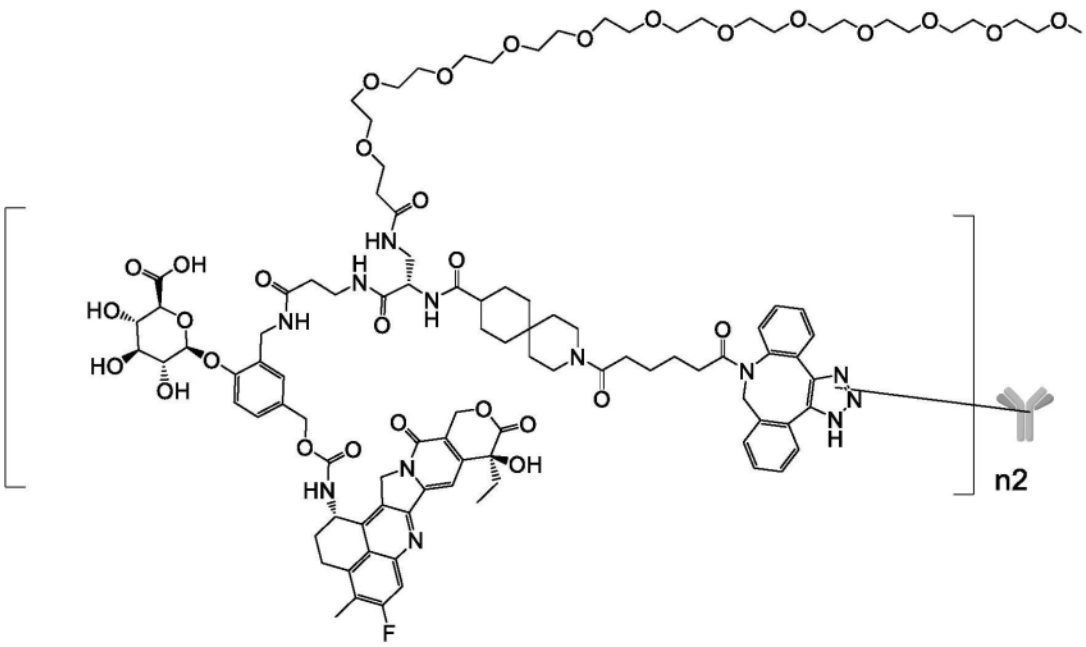
O;



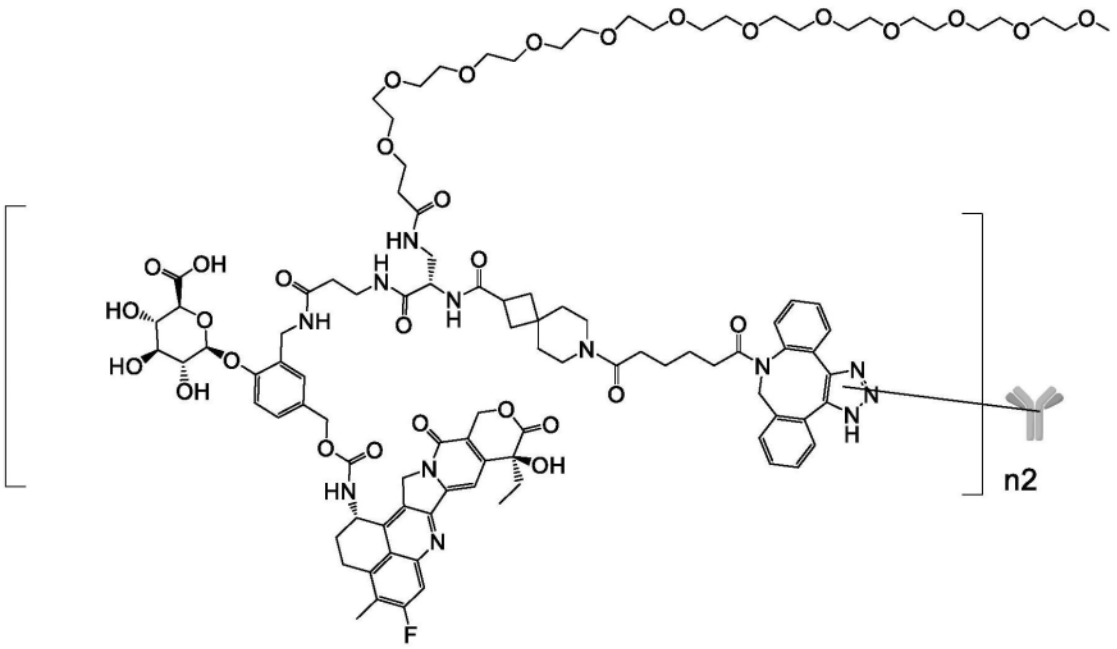
P;



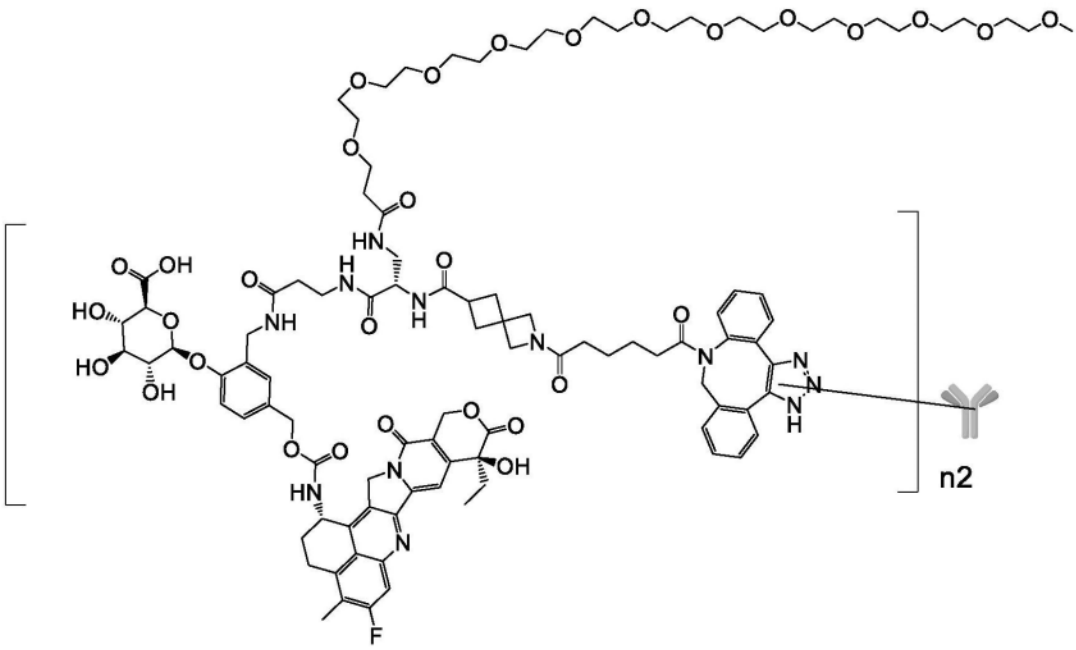
Q;



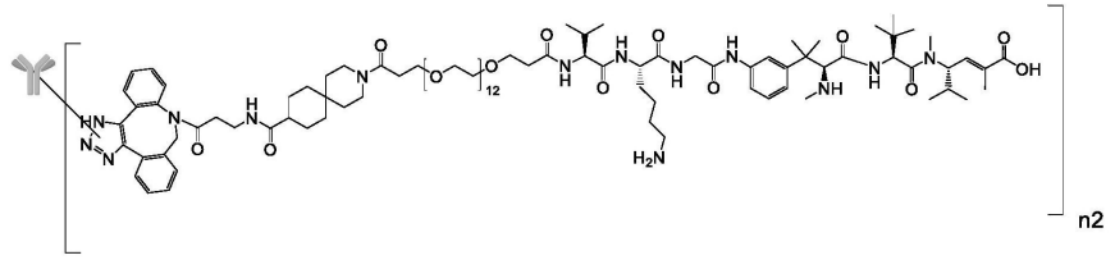
R;



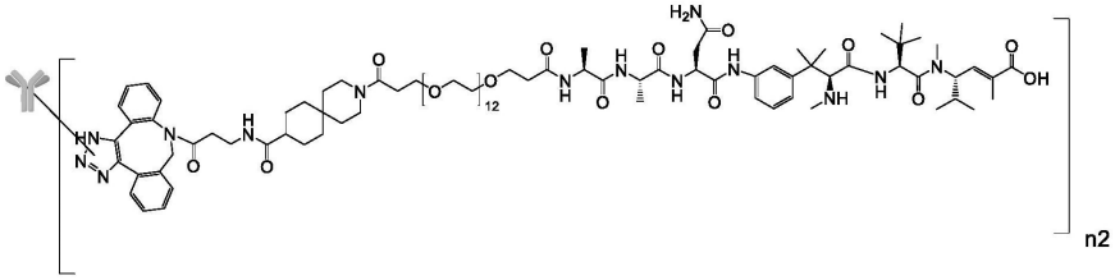
S;



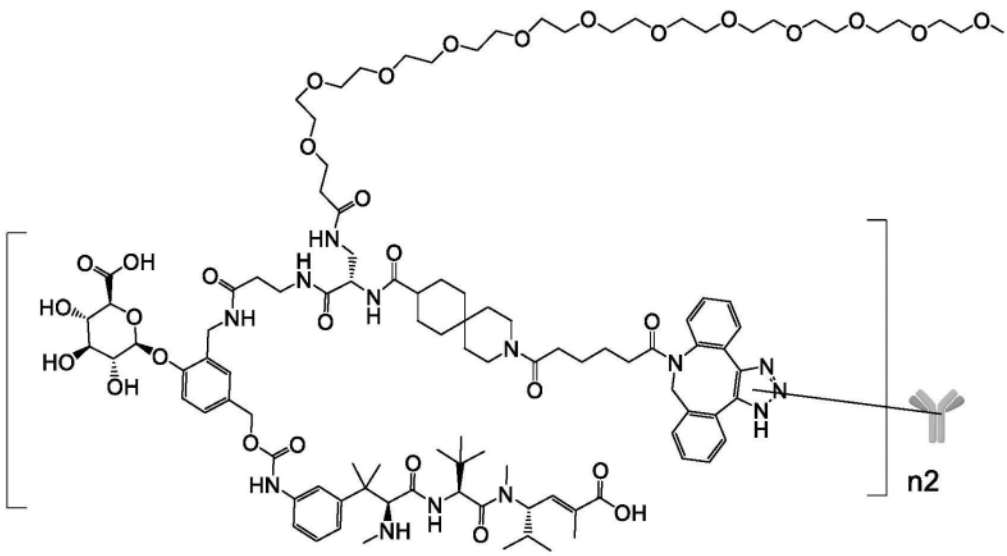
T;



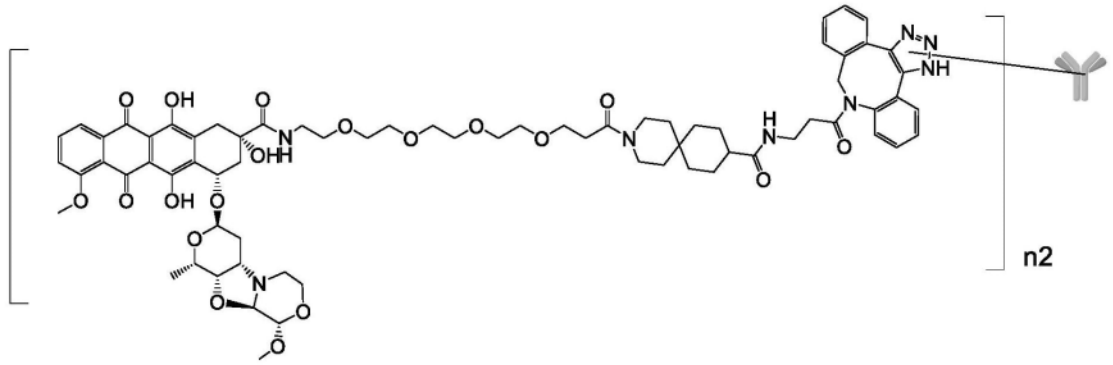
U;



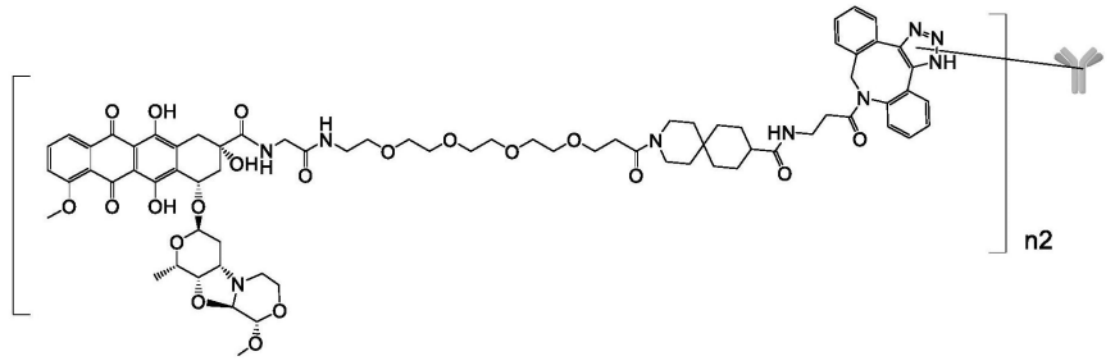
V;



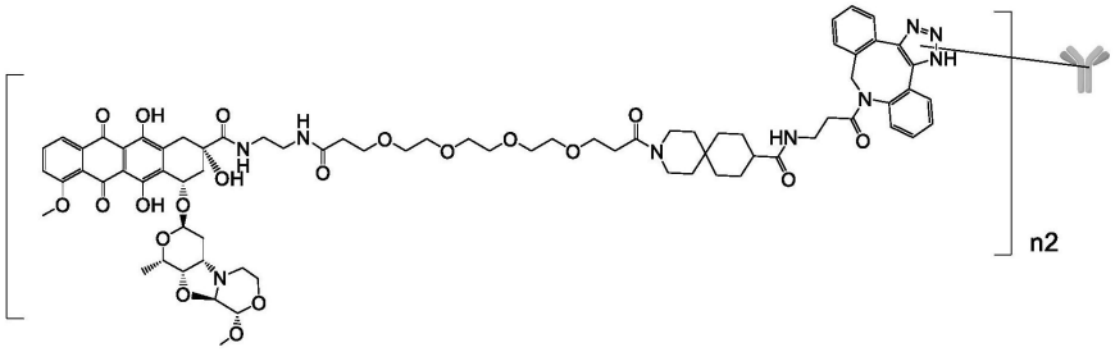
W;



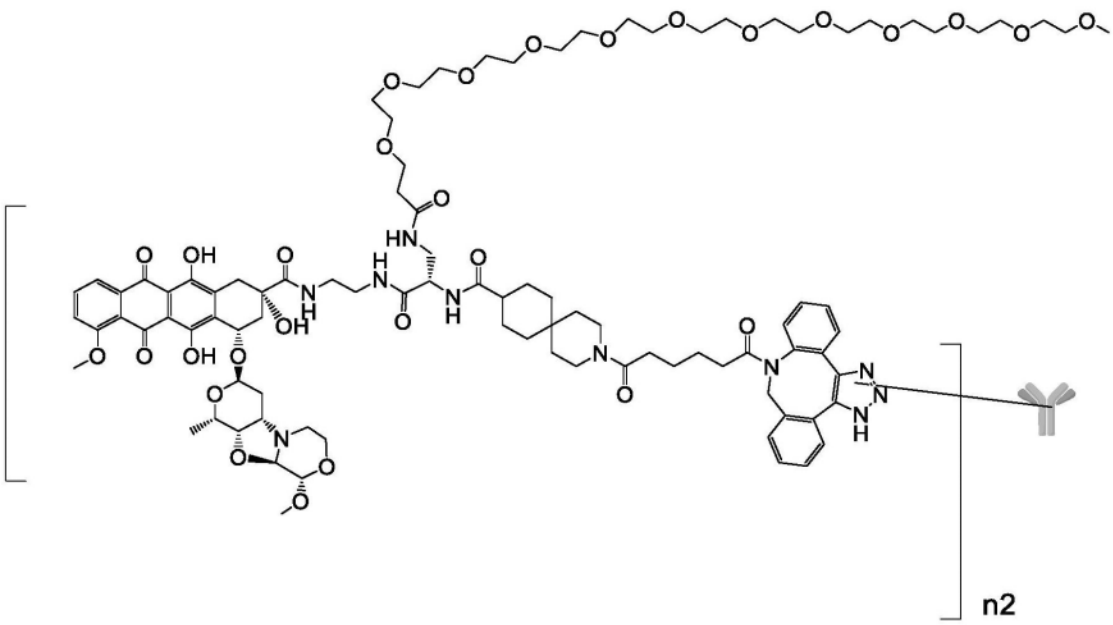
X;



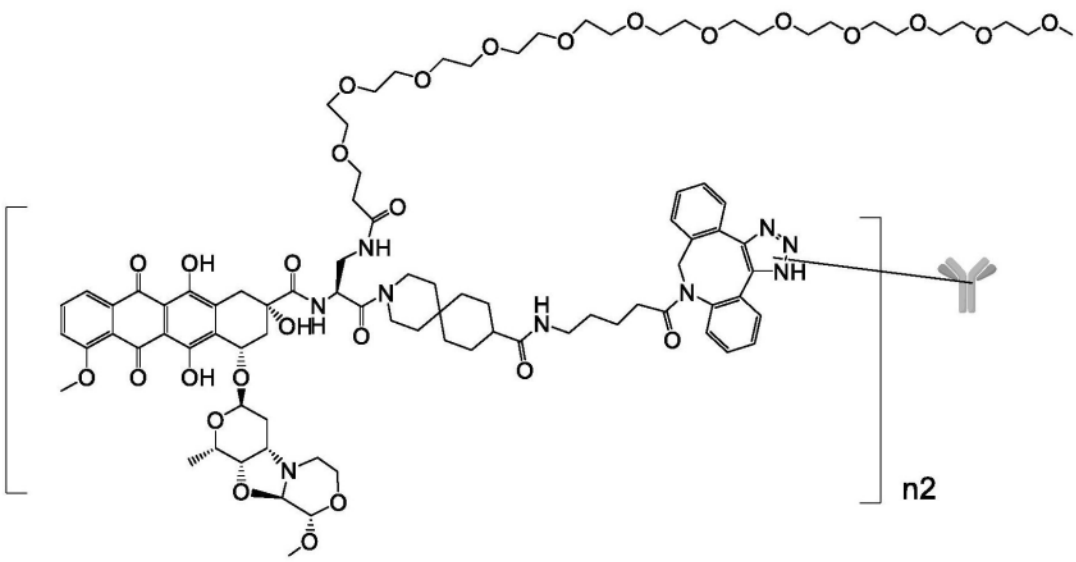
Y;



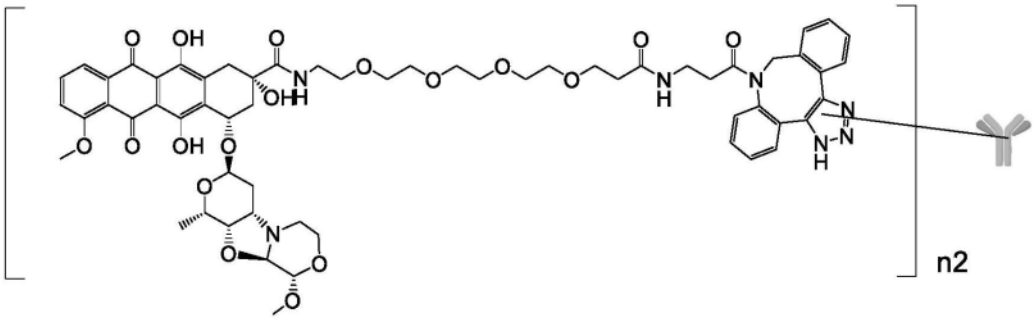
Z;



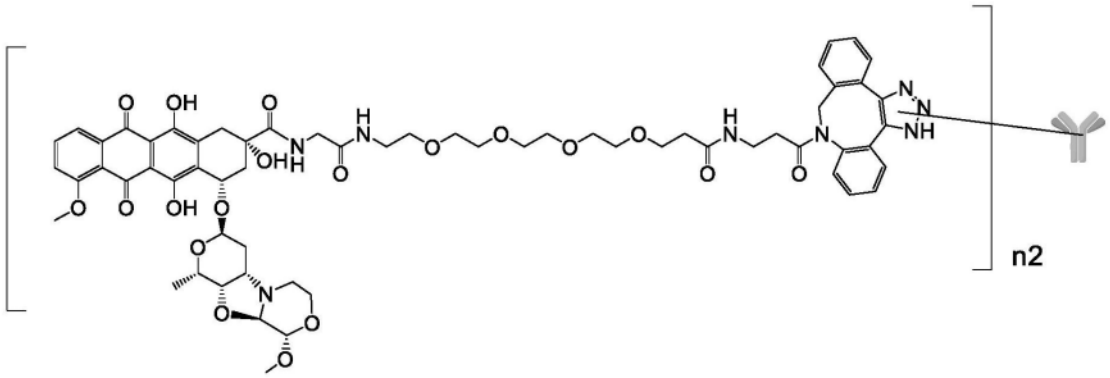
AA;



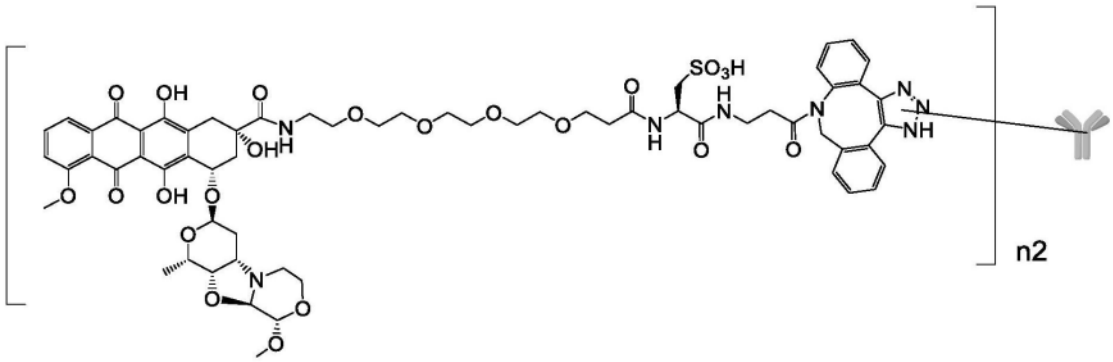
BB;



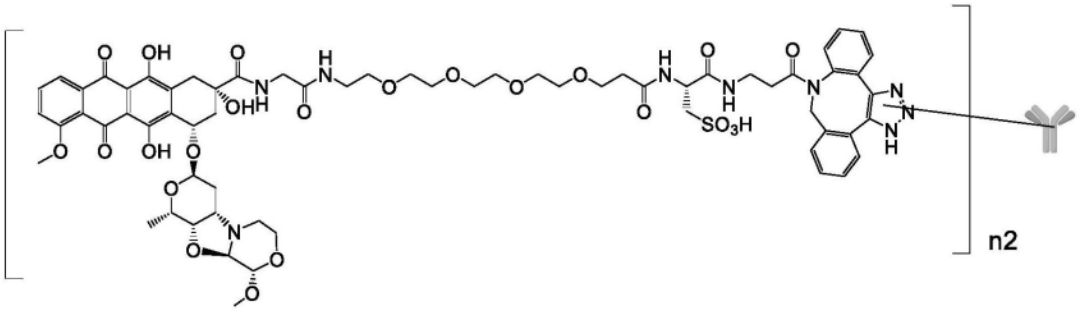
CC;



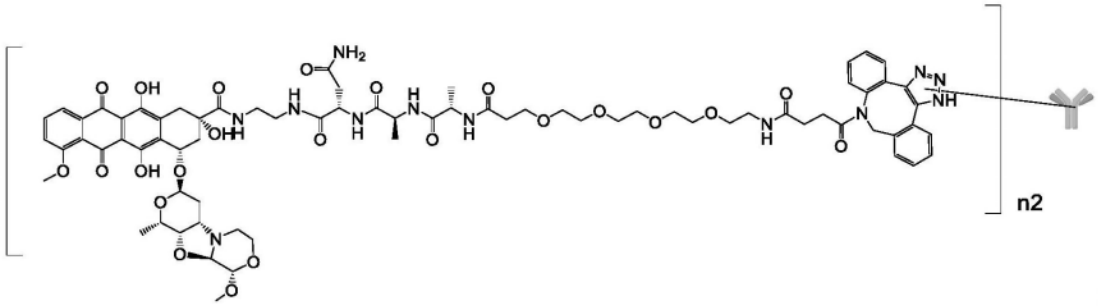
DD;



EE;

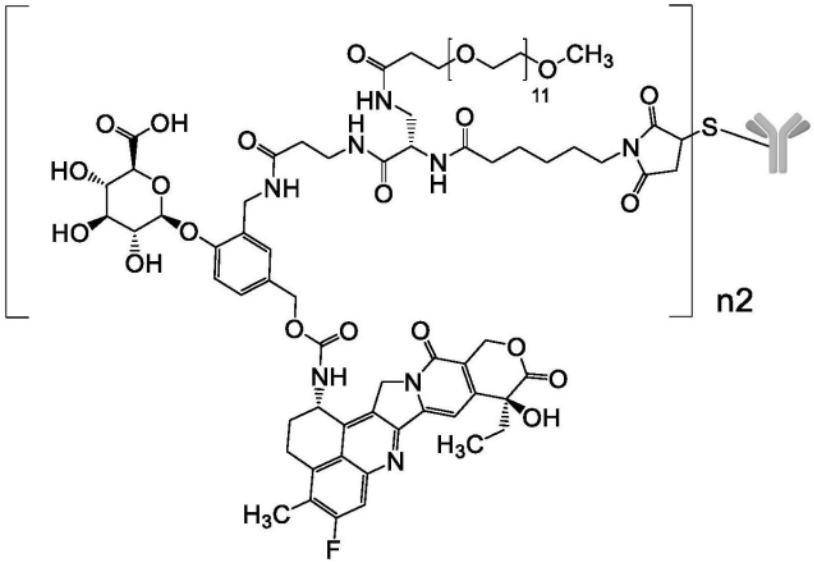


FF;



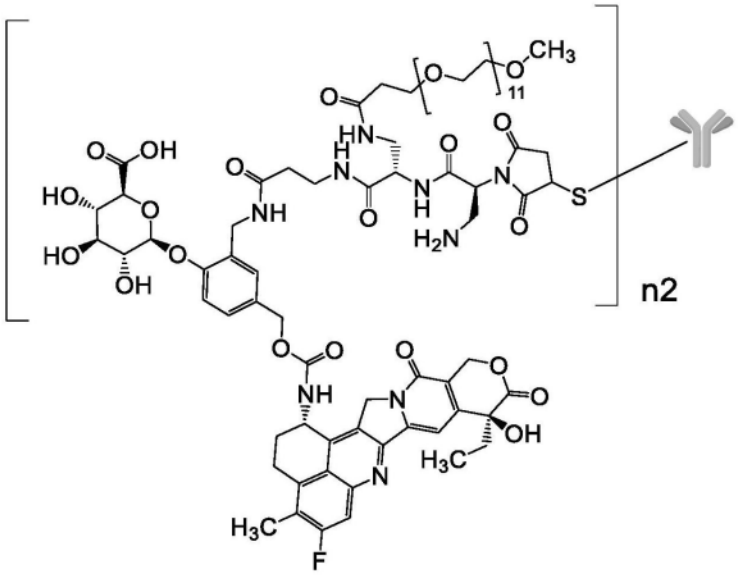
;

GG;



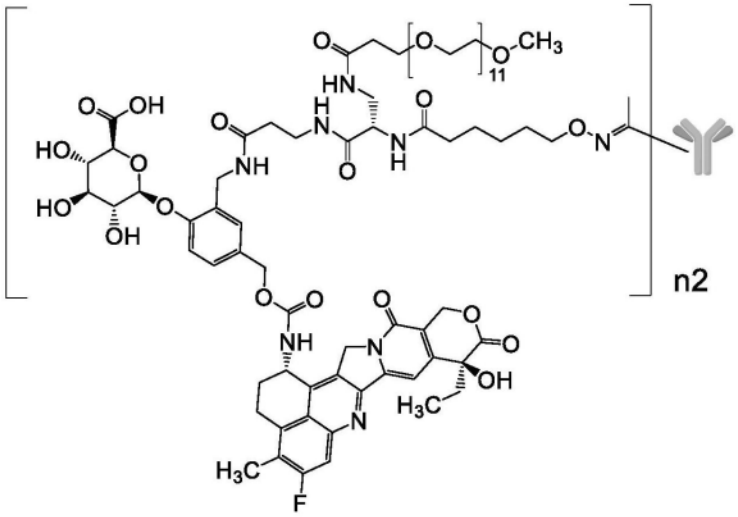
;

HH;



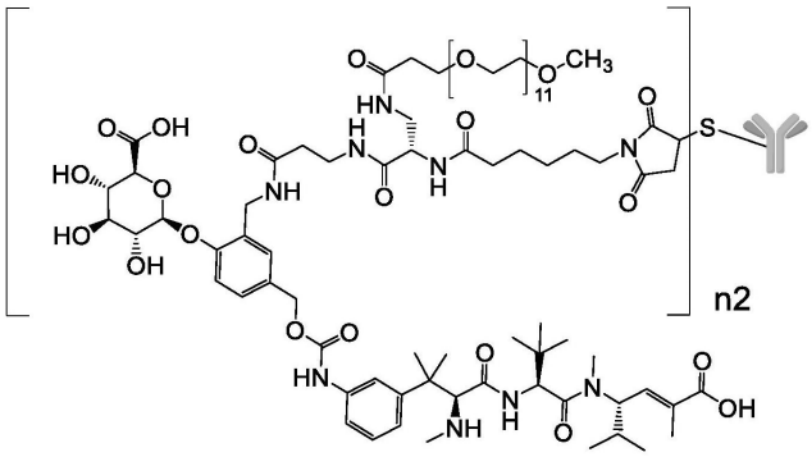
;

II;



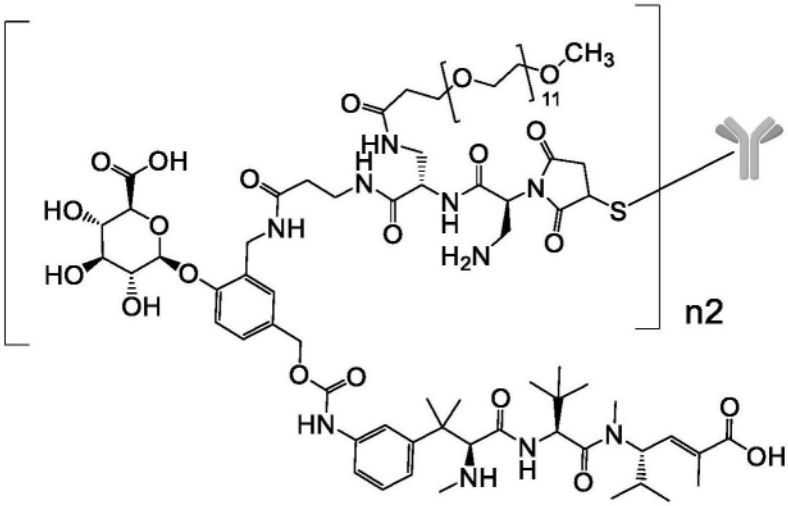
;

JJ;

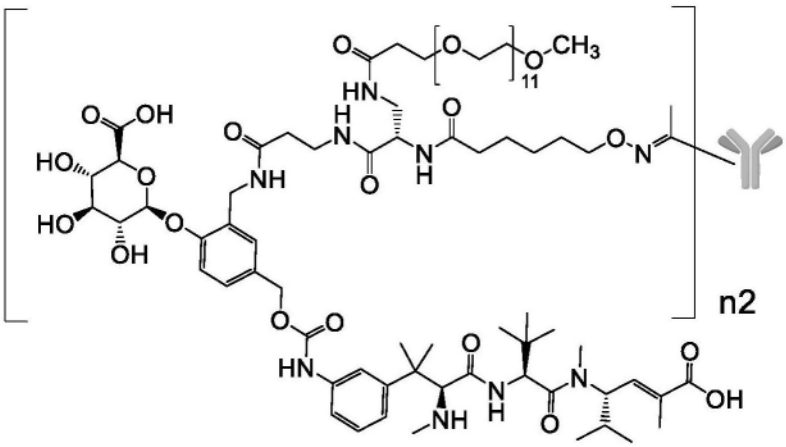


;

KK;

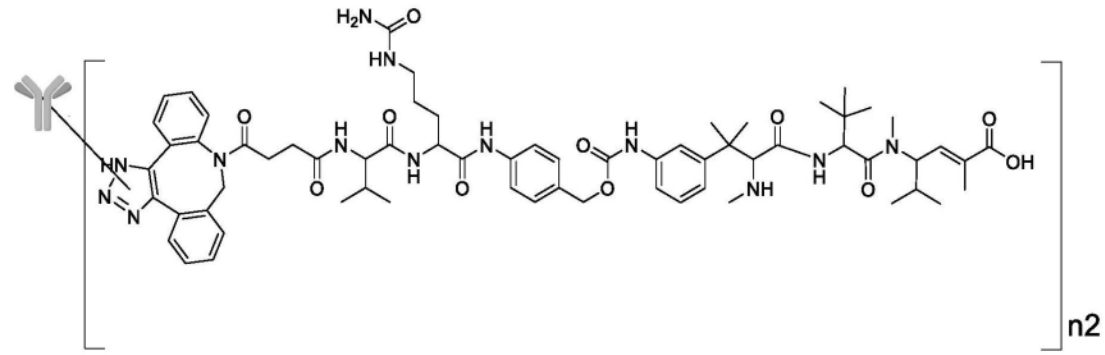


LL；以及

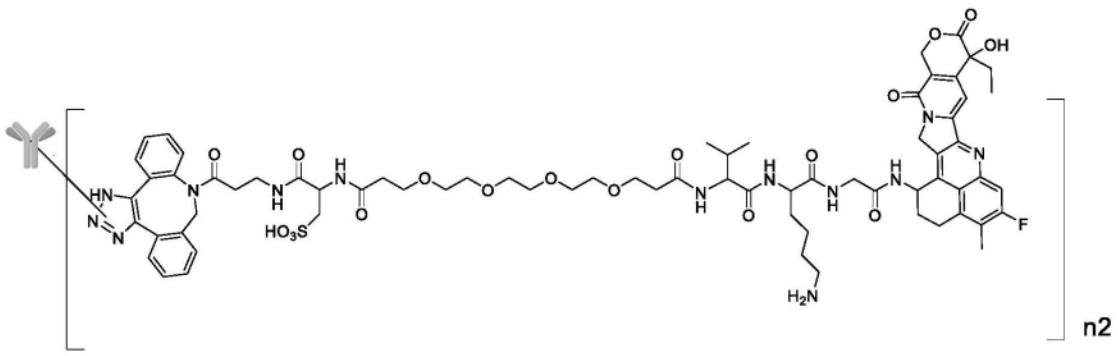


MM。

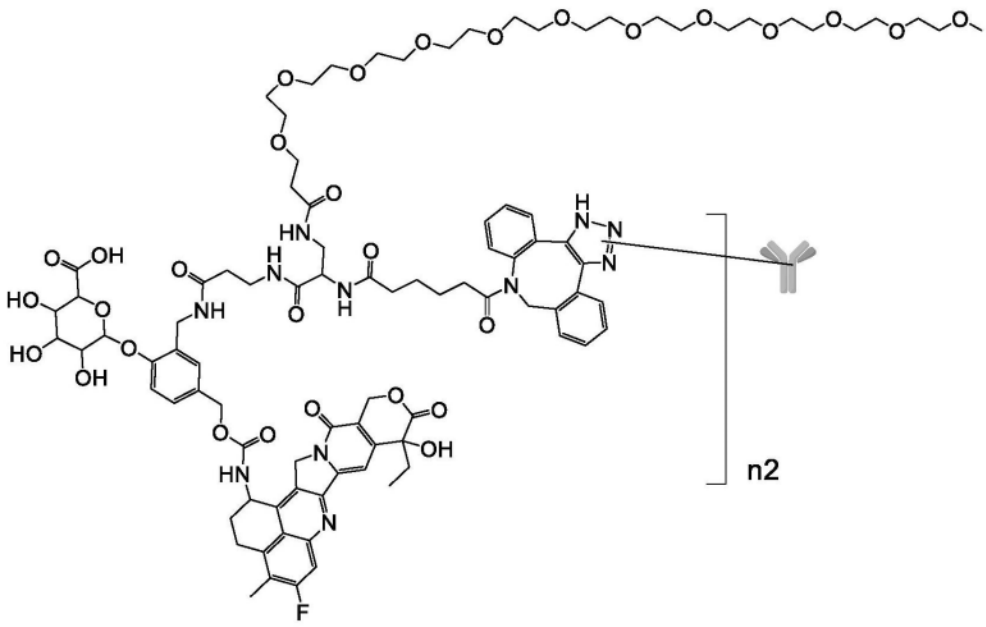
[0365] 在一些实施例中,本文提供了具有下表中的缀合物A1-MM1中任一个的结构的抗ROR1缀合物。在一些实施例中,n2是1至8的整数。在一些实施例中,n2是2。在一些实施例中,n2是4。在一些实施例中,n2是6。在一些实施例中,n2是8。本披露涵盖下文描绘的缀合物结构的各自以及每一个区域异构体。



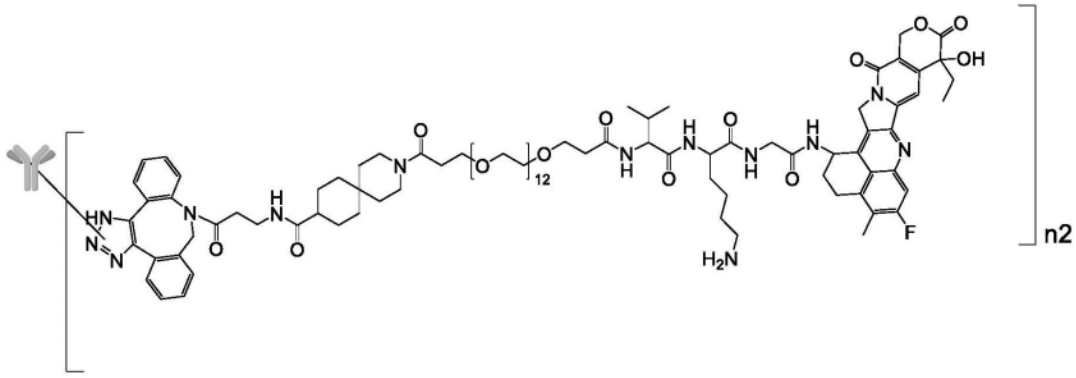
A1；



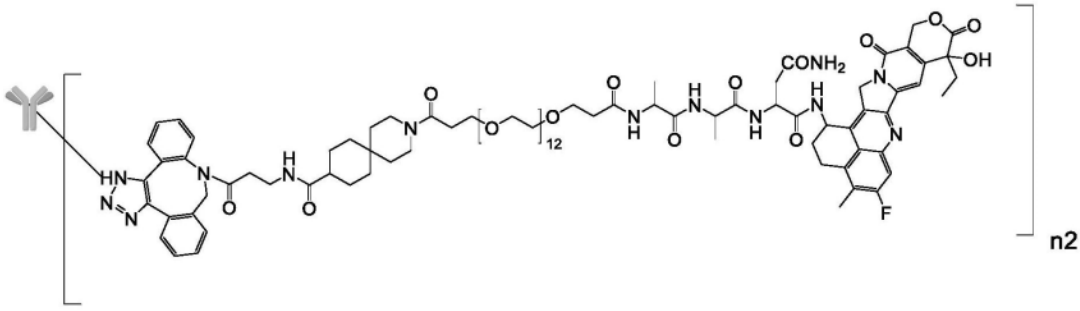
B1；



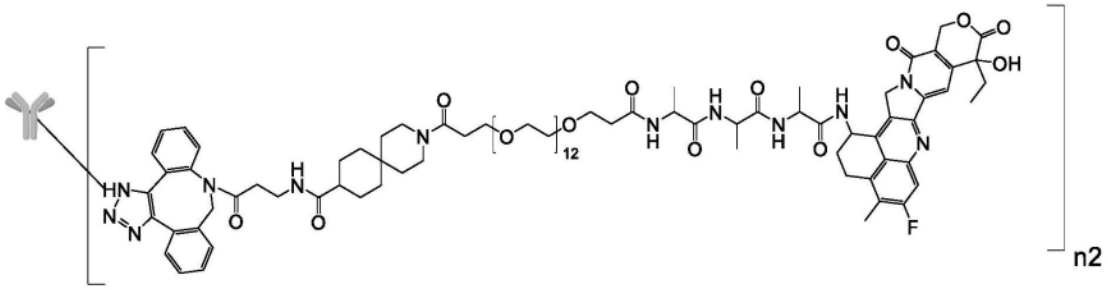
C1；



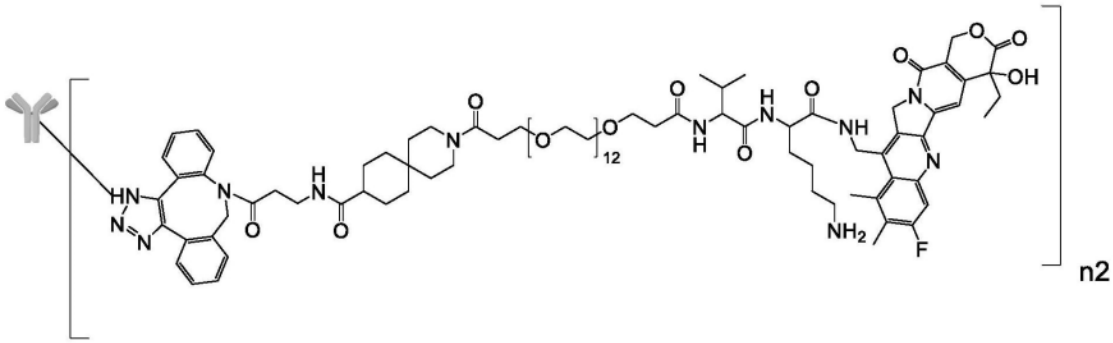
D1；



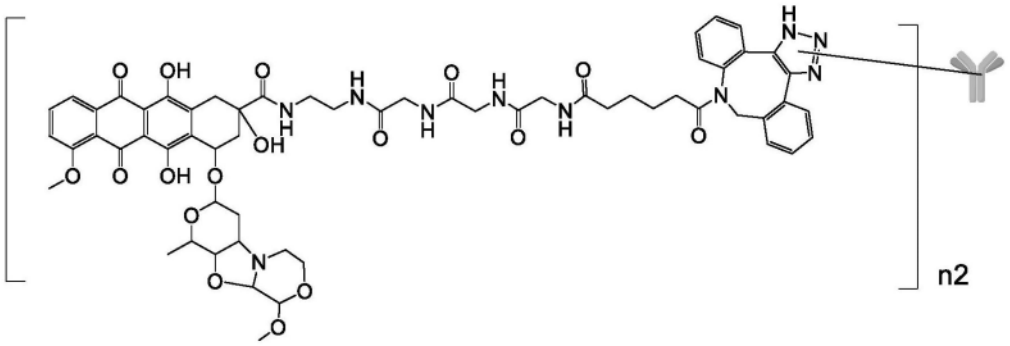
E1；



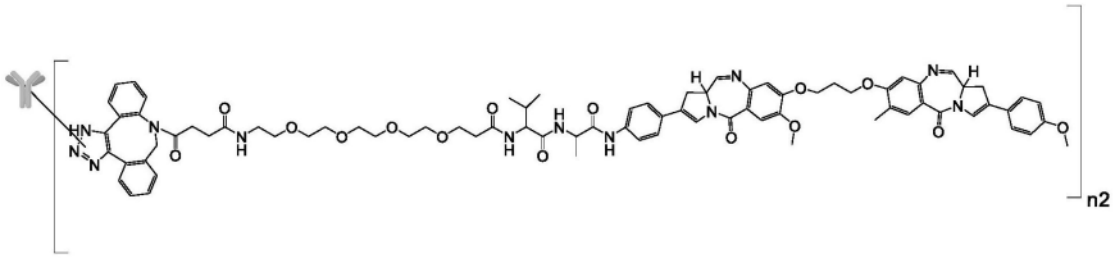
F1；



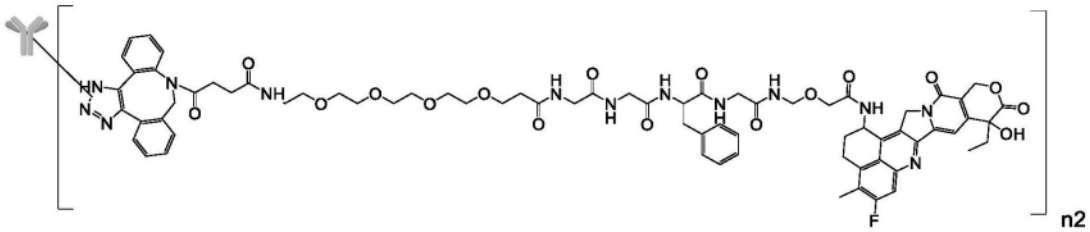
G1；



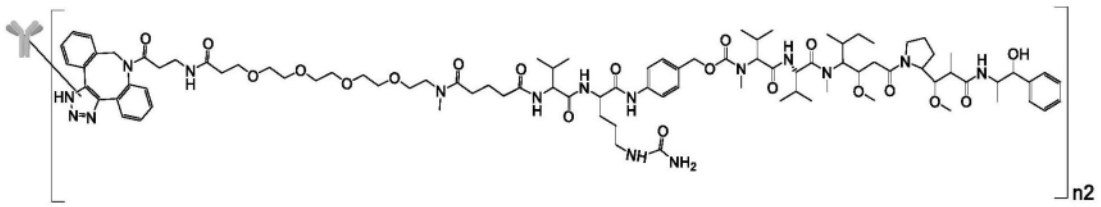
H1；



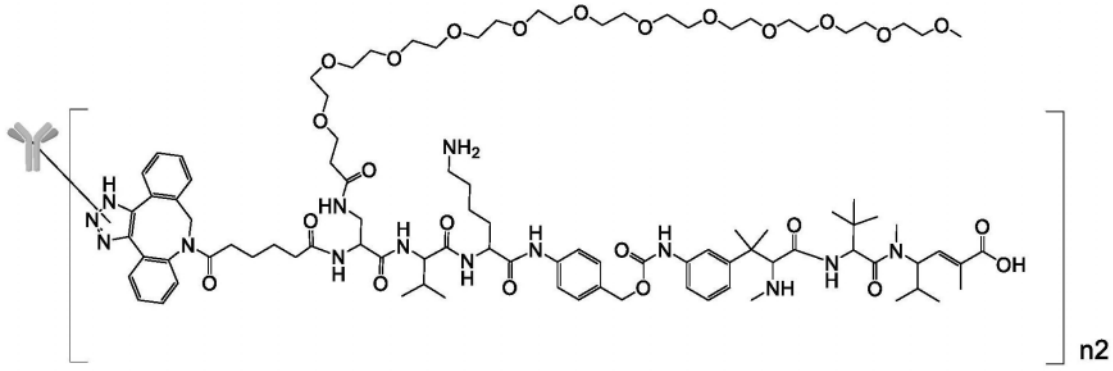
I1；



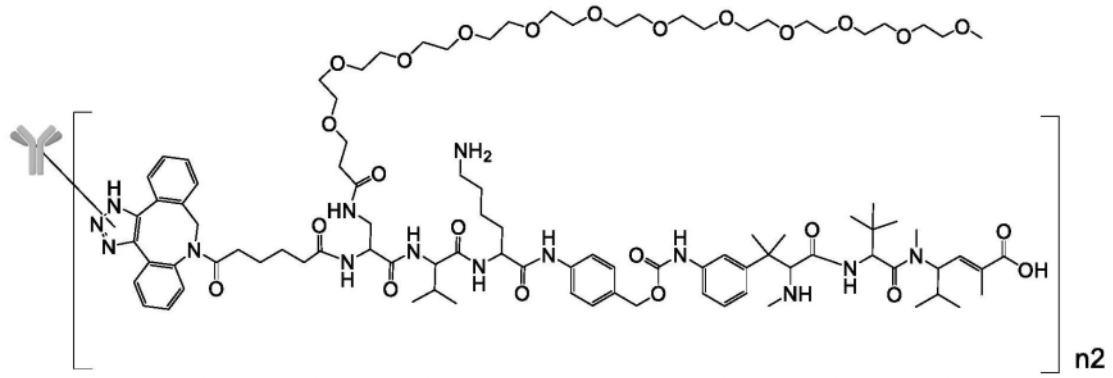
J1；



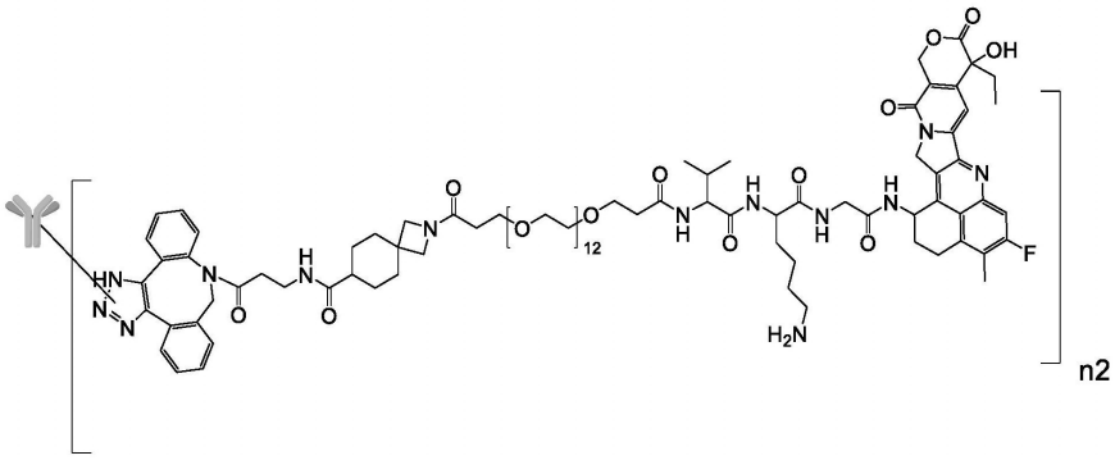
K1；



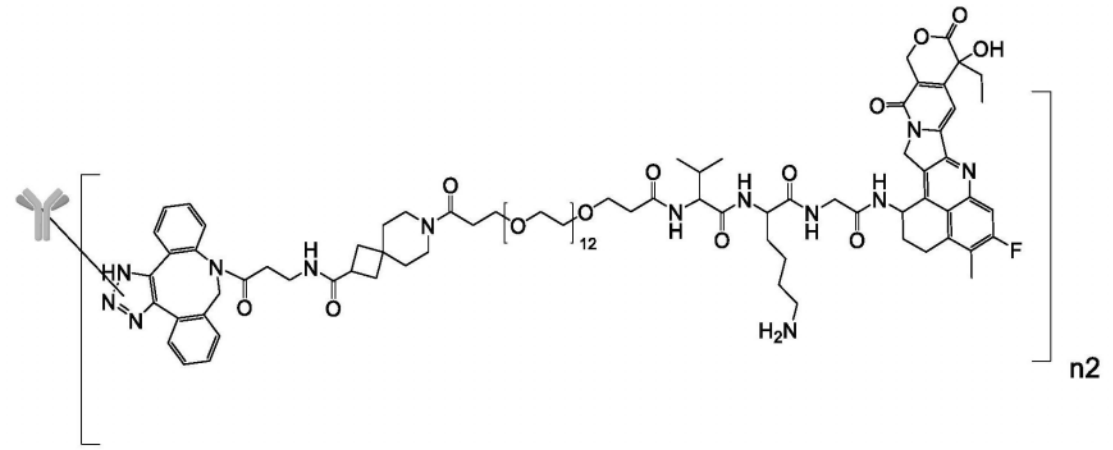
L1;



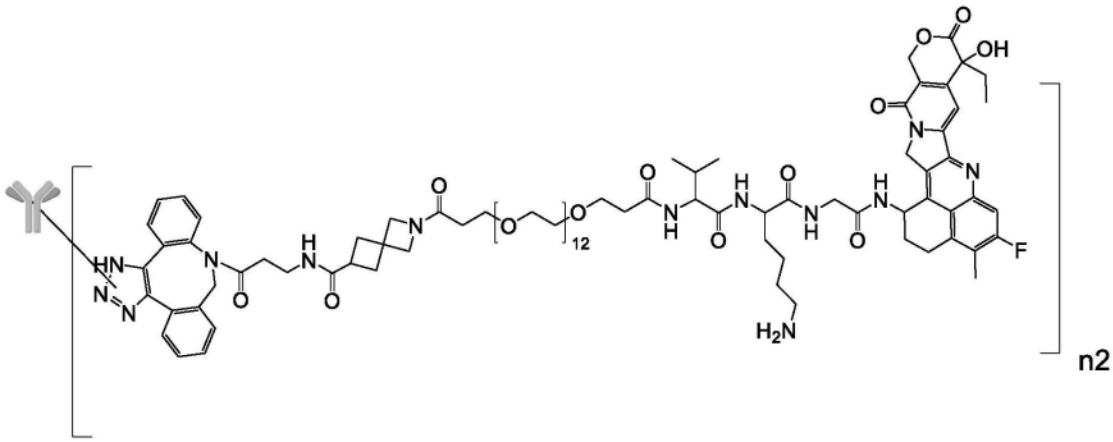
M1;



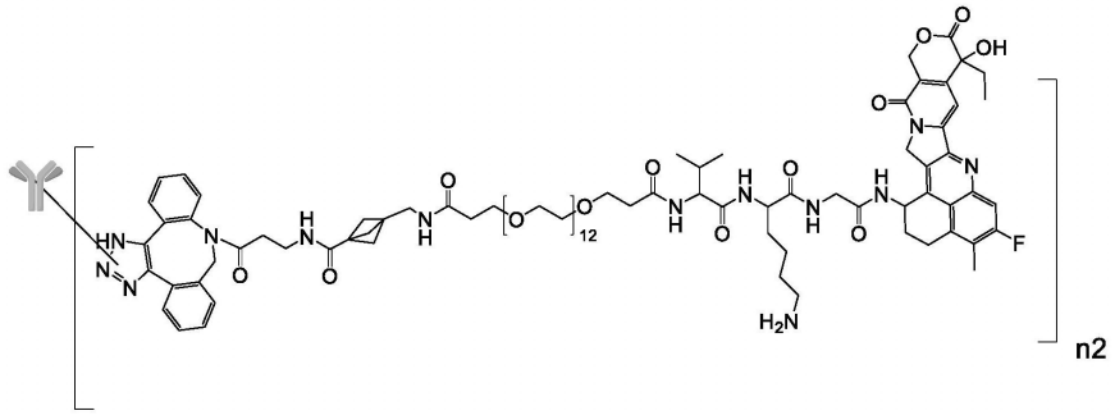
N1;



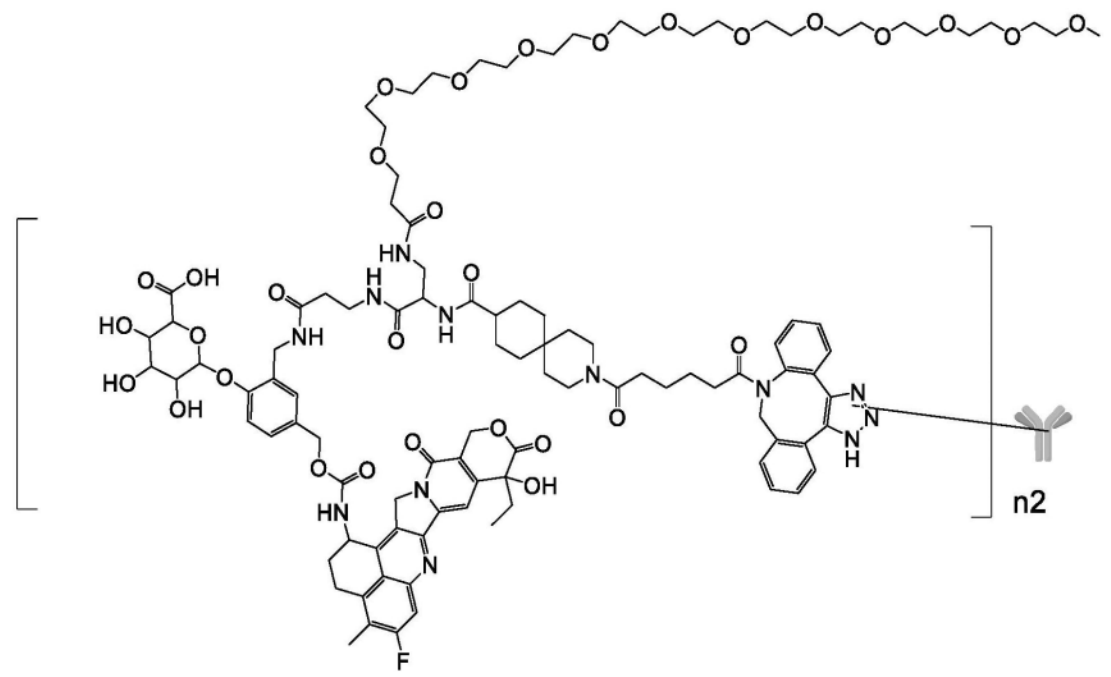
O1；



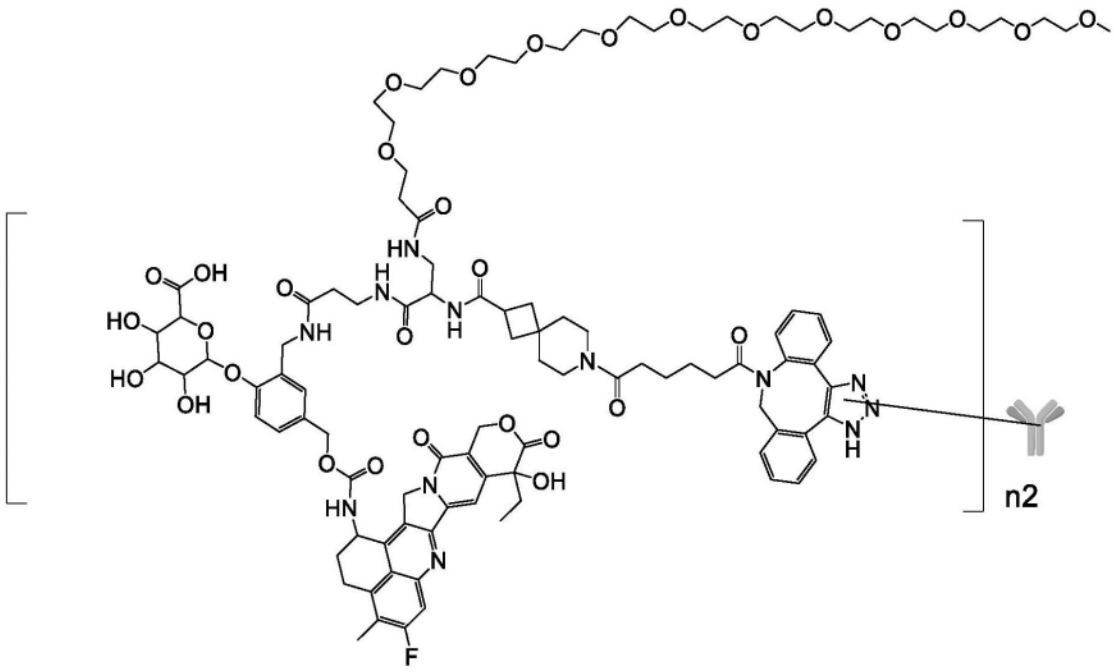
P1；



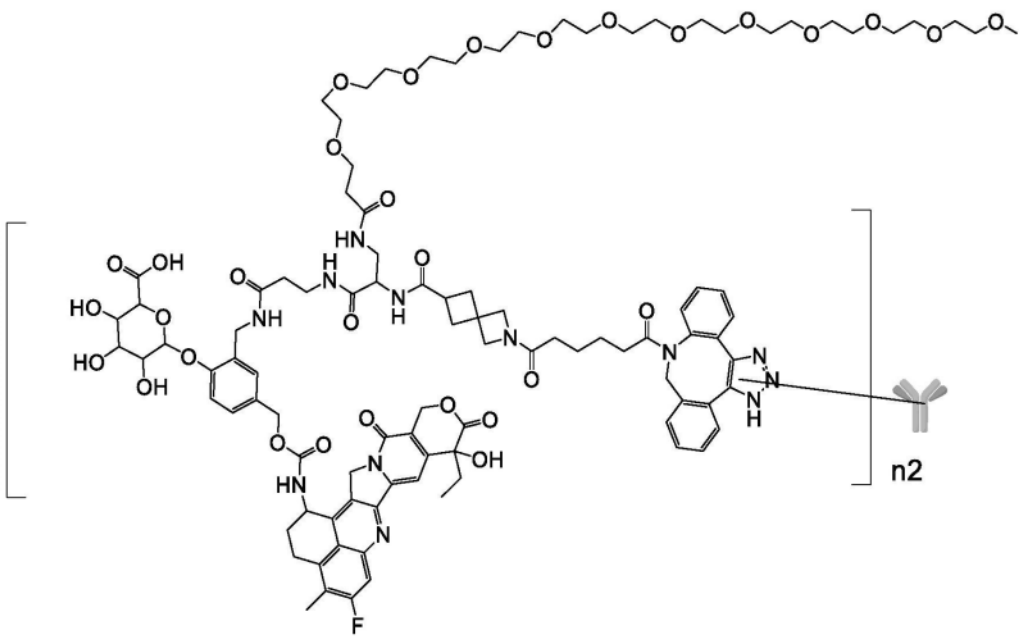
Q1；



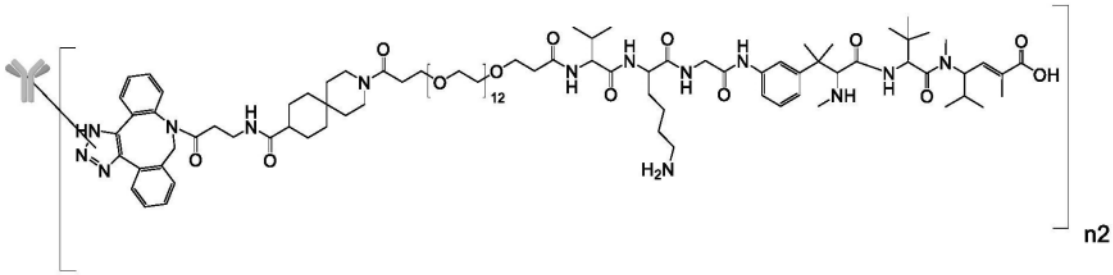
R1；



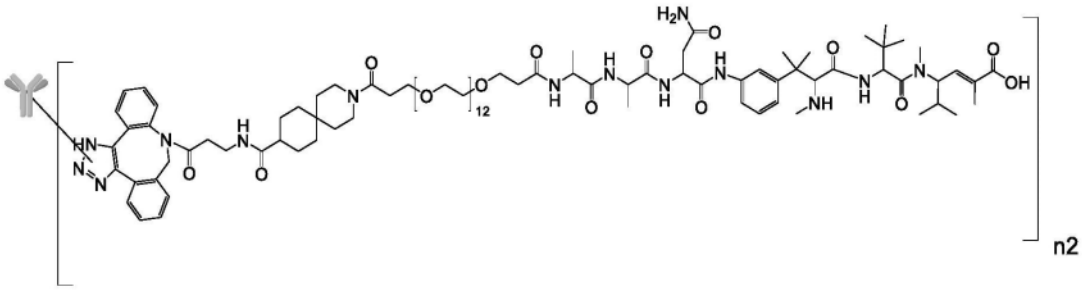
S1；



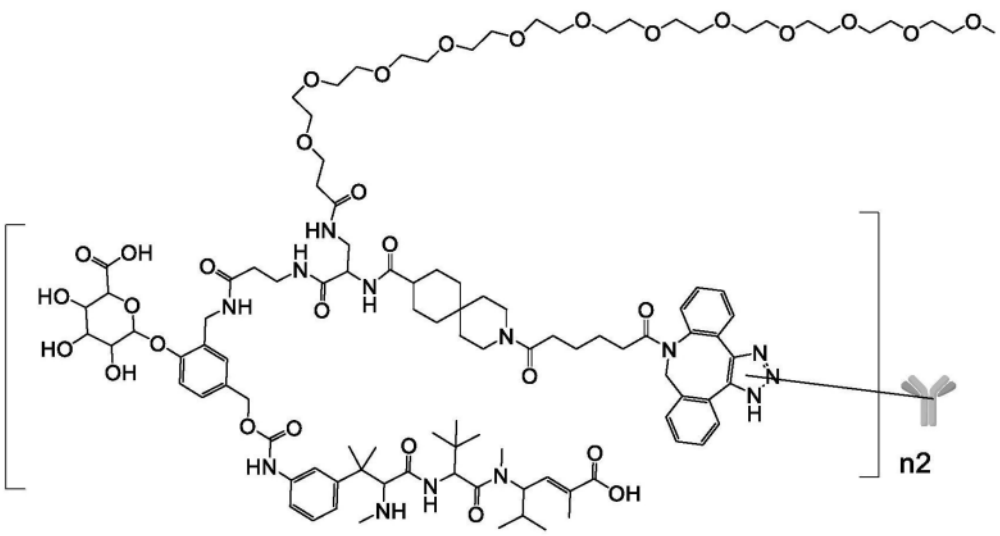
T1；



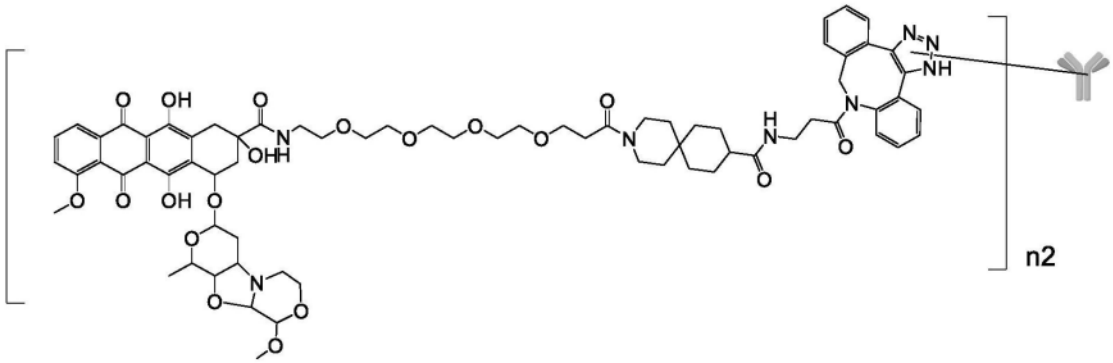
U1；



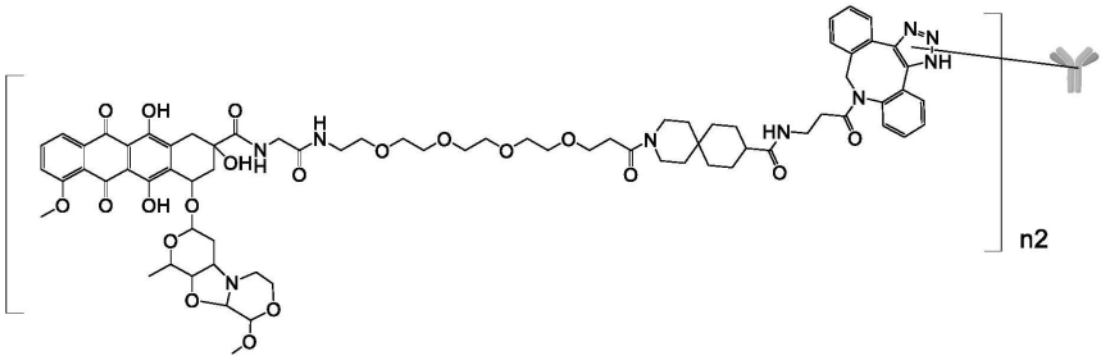
V1；



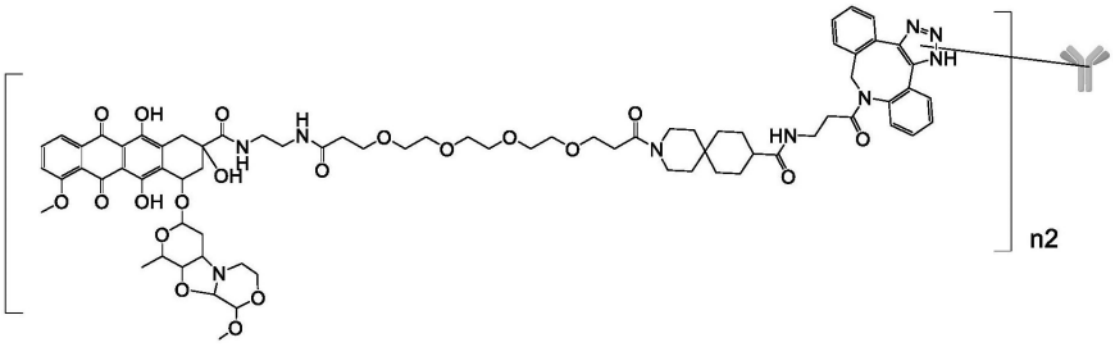
W1;



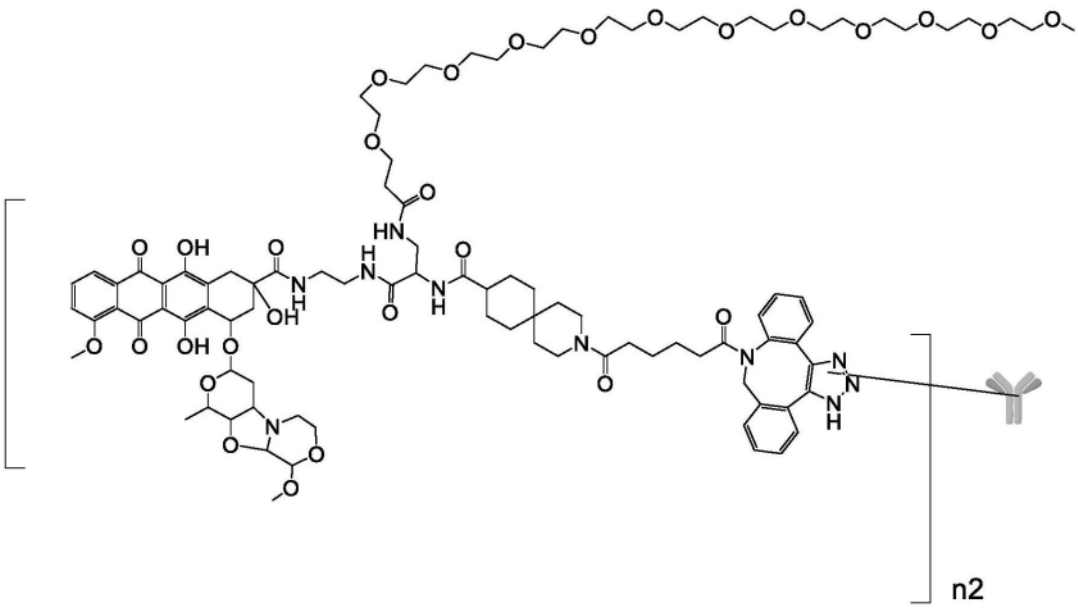
X1;



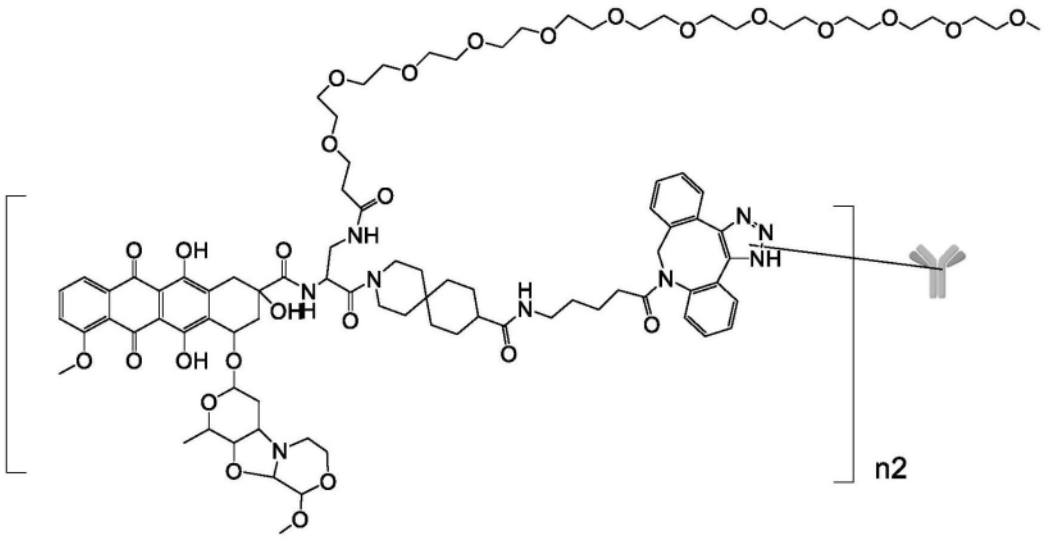
Y1;



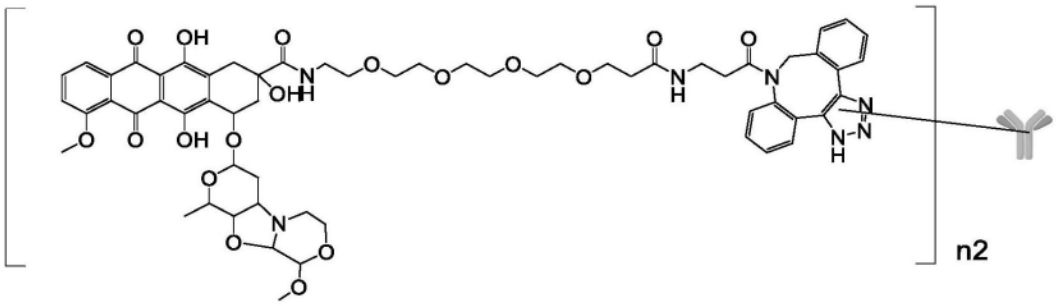
Z1；



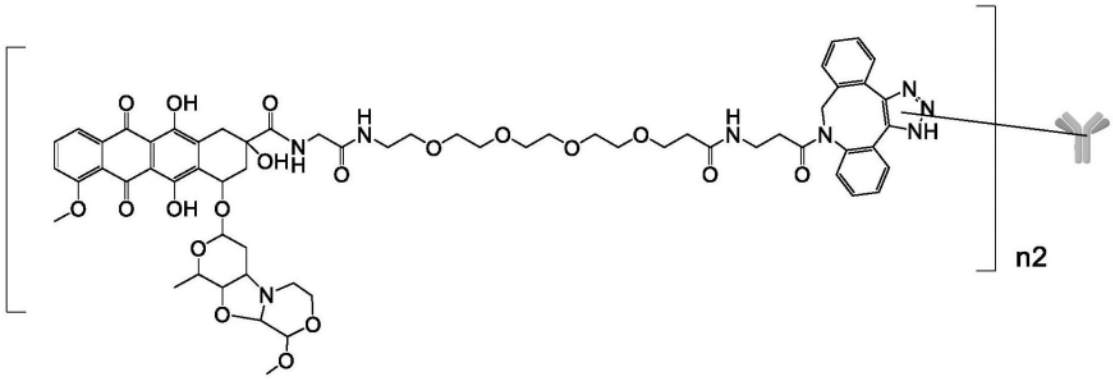
AA1；



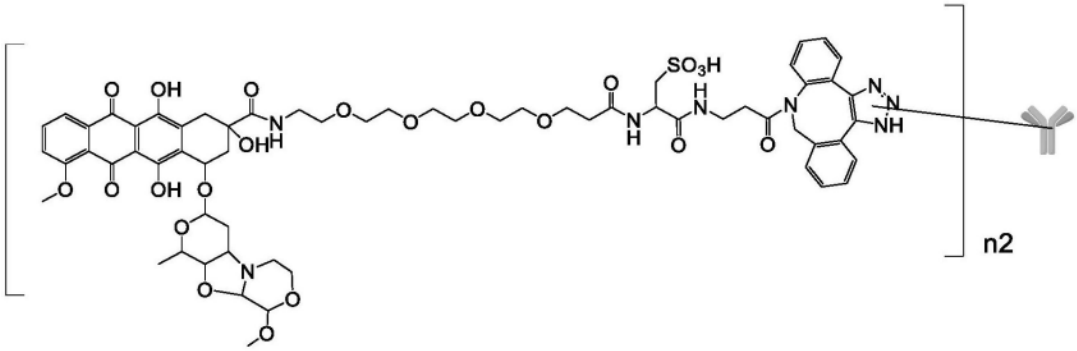
BB1：



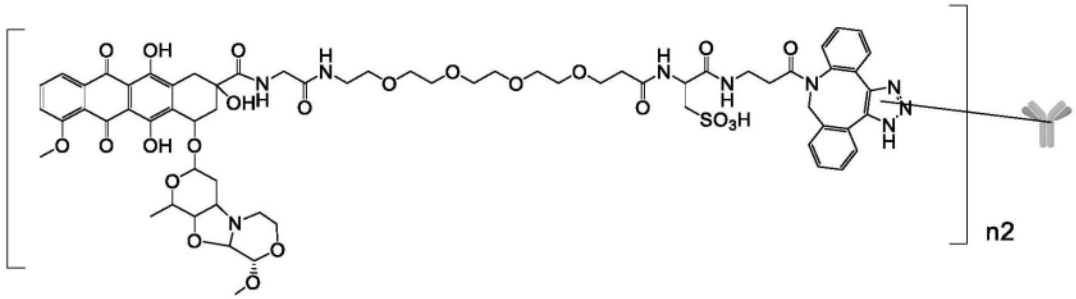
CC1：



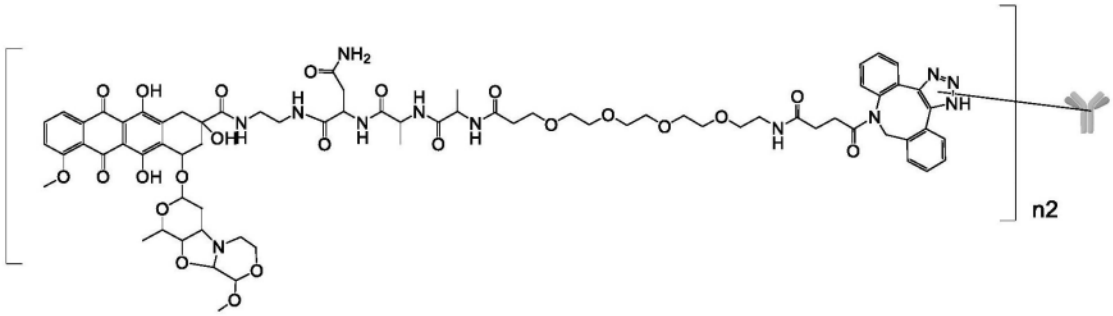
DD1：



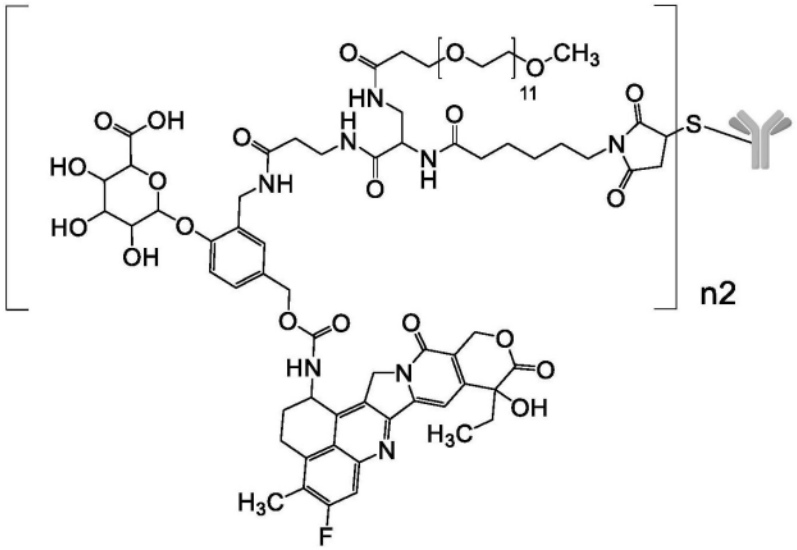
EE1：



FF1;

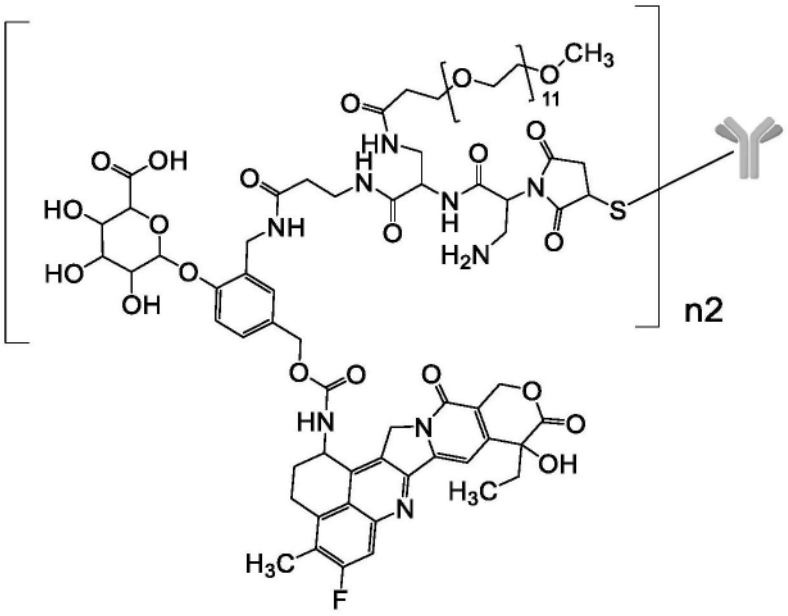


GG1;



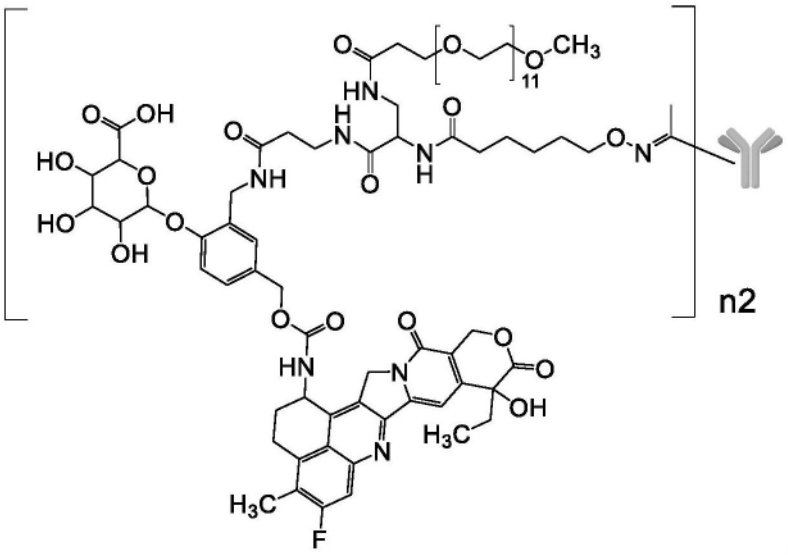
;

HH1;



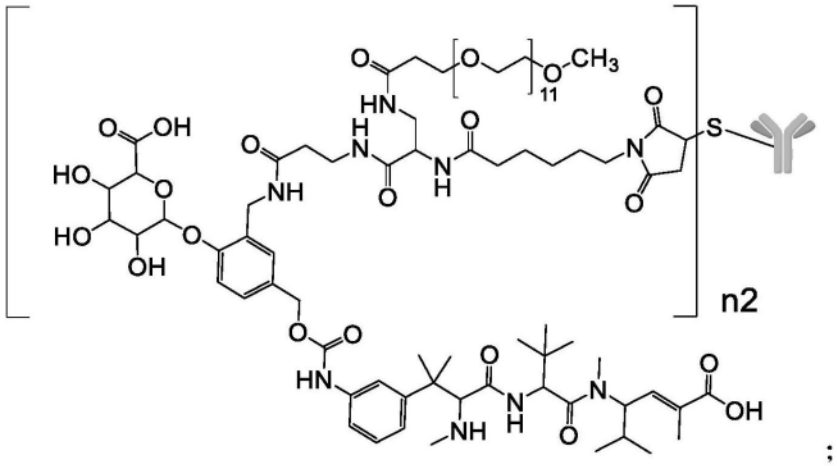
;

II1;

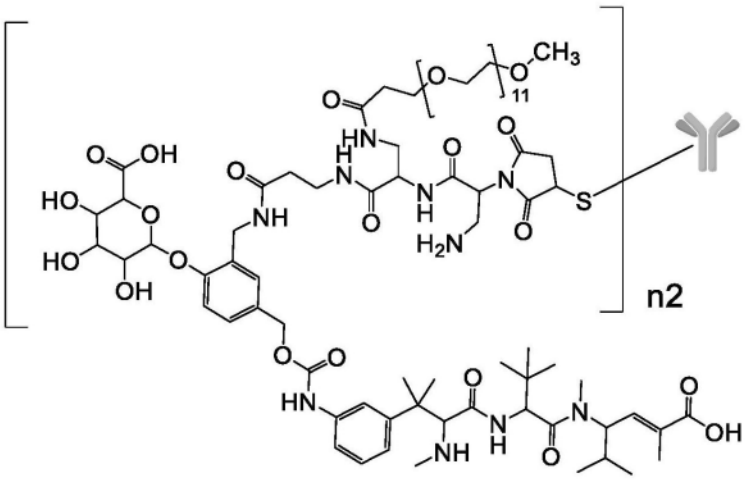


;

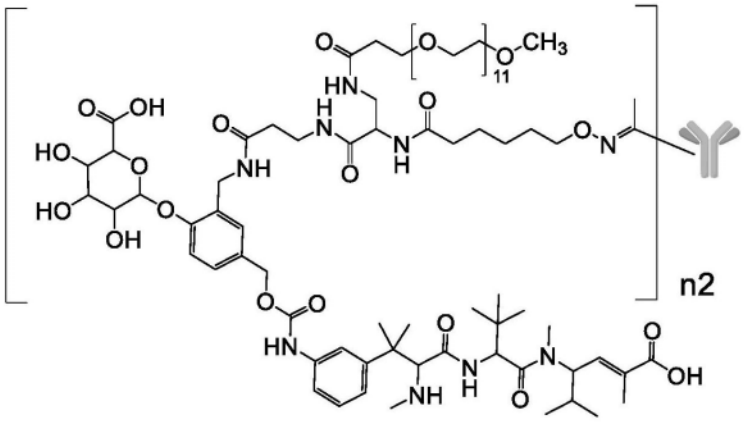
JJ1;



KK1；



LL1；以及

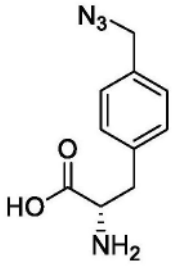


MM1。

[0366] 在前述实施例中的任一项中,其中抗ROR1缀合物具有根据缀合物A-GG中任一个的结构,括号内的结构可以共价键合至抗体的一个或多个非天然氨基酸,其中所述一个或多

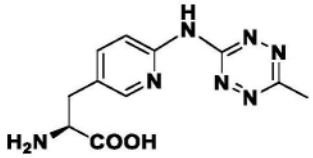
个非天然氨基酸位于选自由以下组成的组的位点:HC-F404、HC-Y180、HC-F241、LC-K42和LC-E161,根据Kabat或Kabat的EU编号方案。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F404处的一个或多个非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-Y180处的一个或多个非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F241处的一个或多个非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点LC-K42处的一个或多个非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点LC-E161处的一个或多个非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F404和HC-Y180处的非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F404、HC-Y180和LC-K42处的非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F404、HC-Y180、LC-K42和LC-E161处的非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F404、HC-Y180和HC-F241处的非天然氨基酸共价键合。在一些实施例中,括号内的结构与抗体的位点HC-F404、HC-Y180、HC-F241和LC-K42处的非天然氨基酸共价键合。

[0367] 在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置404处根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置180处根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置241处根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置222处根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据Kabat或Chothia编号系统的轻链位置7处根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据Kabat或Chothia编号系统的轻链位置42处根据下式(30)的非天然氨基酸的残基。在某些实施例中,PAY选自由以下组成的组:美登素、哈米特林、鹅膏蕈碱、喜树碱、依喜替康、依喜替康衍生物(DXd)、SN-38、蒽环类、PNU-159682、PNU衍生物(PNU-EDA)、吡咯并苯并二氮杂䓬(PBD)、MMAF和MMAE。在某些实施例中,PAY是美登素。在某些实施例中,PAY是哈米特林。在某些实施例中,PAY是鹅膏蕈碱。在某些实施例中,PAY是依喜替康。在某些实施例中,PAY是依喜替康衍生物Dxd。在某些实施例中,PAY是蒽环类。在某些实施例中,PAY是PNU-159682。在某些实施例中,PAY是PNU衍生物(PNU-EDA)。在某些实施例中,PAY是吡咯并苯并二氮杂䓬。在某些实施例中,PAY是MMAF。在某些实施例中,PAY是MMAE。



(30)

[0368] 在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置404处根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置180处根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置241处根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置222处根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据Kabat或Chothia编号系统的轻链位置7处根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据Kabat或Chothia编号系统的轻链位置42处根据下式(56)的非天然氨基酸的残基。在某些实施例中,PAY选自由以下组成的组:美登素、哈米特林、鹅膏蕈碱、喜树碱、依喜替康、依喜替康衍生物(DXd)、SN-38、蒽环类、PNU-159682、PNU衍生物(PNU-EDA)、吡咯并苯并二氮杂䓬(PBD)、MMAF和MMAE。在某些实施例中,PAY是美登素。在某些实施例中,PAY是哈米特林。在某些实施例中,PAY是鹅膏蕈碱。在某些实施例中,PAY是依喜替康。在某些实施例中,PAY是依喜替康衍生物(Dxd)。在某些实施例中,PAY是德鲁替康。在某些实施例中,PAY是蒽环类。在某些实施例中,PAY是PNU-159682。在某些实施例中,PAY是PNU衍生物(PNU-EDA)。在某些实施例中,PAY是吡咯并苯并二氮杂䓬。在某些实施例中,PAY是MMAF。在某些实施例中,PAY是MMAE。



(56)

[0369] 在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的缀合物中任一个的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置404处的非天然氨基酸残基对叠氮基-苯丙氨酸。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在重链位置180(根据EU编号系统)处的

对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置241处的非天然氨基酸残基对叠氮基-L-苯丙氨酸。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据EU编号系统的重链位置222处的非天然氨基酸残基对叠氮基-L-苯丙氨酸。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据Kabat或Chothia编号系统的轻链位置7处的非天然氨基酸残基对叠氮基-L-苯丙氨酸。在特定实施例中,本文提供了根据本文所述的任何缀合物的抗ROR1缀合物,其中COMP表示在根据Kabat或Chothia编号系统的轻链位置42处的非天然氨基酸残基对叠氮基-L-苯丙氨酸。在某些实施例中,PAY选自由以下组成的组:美登素、哈米特林、鹅膏蕈碱、喜树碱、依喜替康、依喜替康衍生物(DXd)、SN-38、蒽环类、PNU-159682、吡咯并苯并二氮杂䓬(PBD)、MMAF和MMAE。在某些实施例中,PAY是美登素。在某些实施例中,PAY是哈米特林。在某些实施例中,PAY是鹅膏蕈碱。在某些实施例中,PAY是依喜替康。在某些实施例中,PAY是依喜替康衍生物(Dxd)。在某些实施例中,PAY是蒽环类。在某些实施例中,PAY是PNU-159682。在某些实施例中,PAY是PNU衍生物(PNU-EDA)。在某些实施例中,PAY是吡咯并苯并二氮杂䓬。在某些实施例中,PAY是MMAF。在某些实施例中,PAY是MMAE。

3.有效载荷

[0370] 除了上述有效载荷之外,分子有效载荷可以是本领域技术人员可能期望与多肽缀合的任何分子实体。在某些实施例中,有效载荷是治疗性部分。在这样的实施例中,抗体缀合物可用于将治疗性部分靶向其分子靶标。在某些实施例中,有效载荷是标记部分。在这样的实施例中,抗体缀合物可用于检测多肽与其靶标的结合。在某些实施例中,有效载荷是细胞毒性部分。在此类实施例中,抗体缀合物可以用于使细胞毒性部分靶向至患病细胞(例如癌细胞),以引发细胞的破坏或消除。包含本领域技术人员显而易见的其他分子有效载荷的缀合物在本文所述的缀合物的范围内。

[0371] 在某些实施例中,抗体缀合物可以具有选自由以下组成的组的有效载荷:标记、染料、聚合物、水溶性聚合物、聚乙二醇、聚乙二醇的衍生物、光交联剂、细胞毒性化合物、放射性核素、药物、亲和标记、光亲和标记、反应性化合物、树脂、第二蛋白质或多肽或多肽类似物、抗体或抗体片段、金属螯合剂、辅因子、脂肪酸、碳水化合物、多核苷酸、DNA、RNA、反义多核苷酸、肽、水溶性树枝状聚合物、环糊精、抑制性核糖核酸、生物材料、纳米颗粒、自旋标记、荧光团、含金属部分、放射性部分、新颖的官能团、与其他分子共价或非共价相互作用的基团、光笼部分、光异构化部分、生物素、生物素的衍生物、生物素类似物、包含重原子的部分、化学可切割基团、光可切割基团、延长的侧链、碳连接的糖、氧化还原活性剂、氨基硫代酸、毒性部分、同位素标记的部分、生物物理探针、磷光性基团、化学发光性基团、电子致密基团、磁性基团、插入性基团、发色团、能量转移剂、生物活性剂、可检测标记、小分子或其任何组合。在实施例中,有效载荷是标记、染料、聚合物、细胞毒性化合物、放射性核素、药物、亲和标记、树脂、蛋白质、多肽、多肽类似物、抗体、抗体片段、金属螯合剂、辅因子、脂肪酸、碳水化合物、多核苷酸、DNA、RNA、肽、荧光团或碳连接的糖。在另一个实施例中,有效载荷是标记、染料、聚合物、药物、抗体、抗体片段、DNA、RNA或肽。

[0372] 有用的药物有效载荷包括任何细胞毒性剂或细胞生长抑制剂。有用的细胞毒性剂类别包括,例如,抗微管蛋白剂类、奥瑞他汀类、DNA小沟结合剂类、DNA复制抑制剂类、烷基

化剂类(例如,铂络合物类(例如顺铂、单(铂)、双(铂)和三核铂络合物和卡铂)、蒽环类、抗生素类、抗叶酸类、抗代谢物类、钙调蛋白抑制剂类、化疗敏化剂类、倍癌霉素类、依托泊苷类、氟化嘧啶类、离子载体类、偏端霉素类(lexitropsins)、美登木素生物碱类、亚硝基脲类、顺氯氨铂类、成孔化合物类、嘌呤抗代谢物类、嘌呤霉素类、放射敏化剂类、雷帕霉素类、类固醇类、紫杉烷类、拓扑异构酶抑制剂类、长春花生物碱类、或类似物。

[0373] 单个细胞毒性剂包括,例如,雄激素、氨茴霉素(AMC)、天冬酰胺酶、5-氮杂胞苷、硫唑嘌呤、博来霉素、白消安、丁硫氨酸亚砜亚胺、卡奇霉素、卡奇霉素衍生物、喜树碱、卡铂、卡莫司汀(BSNU)、CC-1065、苯丁酸氮芥、顺铂、秋水仙碱、环磷酰胺、阿糖胞苷、胞苷阿拉伯糖苷、细胞松弛素B、达卡巴嗪、放线菌素(dactinomycin)(原名新福菌素(actinomycin))、柔红霉素、鸡烯咪胺(decarbazine)、DM1、DM4、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、雌激素、5-氟脱氧尿苷、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、短杆菌肽D、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、洛莫司汀(CCNU)、美登素、氮芥、美法仑、6-巯嘌呤、甲氨蝶呤、光神霉素、丝裂霉素C、米托蒽醌、硝基咪唑、紫杉醇、水蛇毒素、普卡霉素、甲基苄肼、根霉素、链脲佐菌素、替尼泊苷、6-硫鸟嘌呤、噻替派、拓扑替康、长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、VP-16和VM-26。

[0374] 在一些实施例中,合适的细胞毒性剂包括例如DNA小沟结合剂(例如,烯二炔和偏端霉素(lexitropsins)、CBI化合物;还参见美国专利号6,130,237)、倍癌霉素类、紫杉烷类(例如,紫杉醇和多西他赛)、嘌呤霉素类、长春花生物碱类、CC-1065、SN-38、拓扑替康、吗啉代多柔比星、根霉素、氰基吗啉代多柔比星、棘霉素、康普瑞汀、纺锤菌素、埃博霉素A和B、雌莫司汀、念珠藻素类、西马多丁、美登木素生物碱类、圆皮海绵内酯、五加素和米托蒽醌。

[0375] 在一些实施例中,有效载荷是抗微管蛋白剂。抗微管蛋白剂的实例包括但不限于紫杉烷(例如,Taxol®(紫杉醇)、Taxotere®(多西他赛))、T67(杜拉瑞克公司(Tularik))和长春花生物碱(例如,长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨)。其他抗微管蛋白剂包括,例如,浆果赤霉素衍生物、紫杉烷类似物、埃博霉素(例如,埃博霉素A和B)、诺考达唑、秋水仙碱和秋水仙胺、雌莫司汀、念珠藻素类、西马多丁、美登木素生物碱类、康普瑞汀类、圆皮海绵内酯和五加素。

[0376] 在某些实施例中,细胞毒性剂是美登木素生物碱,美登木素生物碱是另一组抗微管蛋白剂。例如,在特别实施例中,美登木素生物碱可以是美登素或DM1(免疫基因公司(ImmunoGen,Inc.);还参见Chari等人.,1992,Cancer Res.[基因研究]52:127-131)。

[0377] 在一些实施例中,有效载荷是奥瑞他汀,例如奥瑞他汀E或其衍生物。例如,奥瑞他汀E衍生物可以是奥瑞他汀E和酮酸之间形成的酯。例如,奥瑞他汀E可以与对乙酰基苯甲酸或苯甲酰基戊酸反应分别产生AEB和AEVB。其他典型的奥瑞他汀衍生物包括AFP(奥瑞他汀苯丙氨酸亚苯基二胺)、MMAF(单甲基奥瑞他汀F)和MMAE(单甲基奥瑞他汀E)。奥瑞他汀衍生物的合成和结构描述于美国专利申请公开号2003-0083263、2005-0238649和2005-0009751;国际专利公开号WO 04/010957、国际专利公开号WO 02/088172、以及美国专利号6,323,315;6,239,104;6,034,065;5,780,588;5,665,860;5,663,149;5,635,483;5,599,902;5,554,725;5,530,097;5,521,284;5,504,191;5,410,024;5,138,036;5,076,973;4,986,988;4,978,744;4,879,278;4,816,444;和4,486,414。

[0378] 在某些实施例中,有效载荷是哈米特林。适用于在本文所述的抗体-药物缀合物中使用的哈米特林类描述于例如国际专利公开号WO 2016/2016/123582中,其通过引用以其

整体并入本文。

[0379] 在某些实施例中,有效载荷不是放射性同位素。在某些实施例中,有效载荷不具有放射性。

[0380] 在某些实施例中,有效载荷是抗代谢物。抗代谢物可以是例如嘌呤拮抗剂(例如,硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯)、二氢叶酸还原酶抑制剂(例如,甲氨蝶呤)、阿昔洛韦、更昔洛韦、齐多夫定、阿糖腺苷、利巴韦林、叠氮胸苷、胞苷阿拉伯糖苷、金刚烷胺、二脱氧尿苷、碘代脱氧尿苷、波斯卡尼(poscarnet)或三氟尿苷。

[0381] 在其他实施例中,有效载荷是他克莫司、环孢菌素、FU506或雷帕霉素。在进一步实施例中,药物是阿地白介素、阿仑单抗、阿利维甲酸、别嘌呤醇、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、三氧化二砷、贝沙罗汀、贝沙罗汀、卡普睾酮、卡培他滨、塞来昔布、克拉屈滨、达依泊汀α、地尼白介素、右丙亚胺、屈他雄酮丙酸盐、表柔比星、阿法依泊汀、雌莫司汀、依西美坦、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟维司群、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星(MYLOTARG)、戈舍瑞林、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素α-2a、伊立替康、来曲唑、亚叶酸、左旋咪唑、氮芥(meclorethamine)或氮芥(nitrogen mustard)、甲地孕酮、美司钠、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、苯丙酸诺龙、奥普瑞白介素、奥沙利铂、帕米膦酸二钠、培加酶、培门冬酶、聚乙二醇非格司亭、喷司他丁、哌泊溴烷、普拉地内酯、普卡霉素、卟吩姆钠、丙卡巴肼、奎纳克林、拉布立酶、利妥昔单抗、沙格司亭、链脲佐菌素、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、硫鸟嘌呤、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗(赫赛汀)、维甲酸、乌拉莫司汀、戊柔比星、长春花碱、长春新碱、长春瑞滨或唑来膦酸盐。

[0382] 其他有用的药物有效载荷包括可用于治疗癌症的化学化合物。化疗剂的实例包括厄洛替尼(TARCEVA®,基因泰克公司/OSI制药公司(Genentech/OSI Pharm.))、硼替佐米(VELCADE®,千年制药公司(Millennium Pharm.))、氟维司群(FASLODEX®,阿斯利康公司(AstraZeneca))、索坦(SU11248,辉瑞公司(Pfizer))、来曲唑(FEMARA®,诺华公司(Novartis))、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,诺华公司)、PTK787/ZK 222584(诺华公司)、奥沙利铂(Eloxatin®,赛诺菲公司(Sanofi))、5-FU(5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素(西罗莫司、RAPAMUNE®、惠氏公司(Wyeth))、拉帕替尼(TYKERB®,GSK572016、葛兰素史克公司(Glaxo Smith Kline))、洛那法尼(SCH 66336)、索拉非尼(BAY43-9006,拜耳实验室(Bayer Labs))和吉非替尼(IRESSA®,阿斯利康公司)、AG1478、AG1571(SU 5271;苏基恩公司(Sugen))、烷基化剂如噻替派和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类(aziridines),如苯并多巴(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和脲多巴(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺;多聚乙酰类(acetogenins)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone);喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓虫素;卡利他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素类(cryptophycins)(具体是念珠藻素1和念珠藻素8);尾海兔素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);五加素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);

海绵抑制素(spongistatin);氮芥类,如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlomaphazine)、胆磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosf amide)、乌拉莫司汀;亚硝基脲类(nitrosureas),如卡莫司汀、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、环己亚硝脲、尼莫司汀(nimustine)、和雷莫司汀(ranimnustine);抗生素,例如烯二炔抗生素(例如,卡奇霉素(calicheamicin),尤其是乌恩西阿霉素(uncialamycin)、卡奇霉素γ1l和卡奇霉素ω1l(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.[应用化学英文国际版](1994)33:183-186);达内霉素(dynemicin),包含达内霉素A;双膦酸盐类,例如氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)及相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、氮杂丝氨酸、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉霉素(carabicin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®(多柔比星)、吗啉基-多柔比星、氰吗啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)(例如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲菌素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、普拉地内酯B(pladienolide B)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨,6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamniprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷、6-氮尿苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖孢苷、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨、氟尿苷;雄激素,例如卡普睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺类,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,例如亚叶酸;醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶;阿莫司汀(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地佛法明(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elformithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;洛尼代宁(lonidainine);美登木素生物碱,如美登素和安丝菌素(ansamitocins);米托胍腙;米托蒽醌;莫匹丹莫(mopidanmol);二胺硝吖啶(nitraerine);喷司他丁;苯来美特(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼;PSK®多糖复合物(JHS自然产品公司(JHS Natural Products),尤金市(Eugene),俄勒冈州(Oreg));丙亚胺(razoxane);根霉素;裂褶菌素(sizofuran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic

acid);三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、维拉库林(verracurin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine);乌拉坦(urethan);长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托新(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类,例如TAXOL®(紫杉醇;百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Oncology),普林斯顿,新泽西州)、ABRAXANE®(不含氢化蓖麻油)、紫杉醇的经白蛋白工程改造的纳米颗粒配制品(美国制药伙伴公司(American Pharmaceutical Partners),绍姆堡,伊利诺伊州)、和TAXOTERE®(多西他赛;罗纳普朗克制药公司(Rhone-Poulenc Rorer),安东尼,法国);苯丁酸氮芥;GEMZAR®(吉西他滨);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,如顺铂和卡铂;长春碱;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;NAVELBINE®(长春瑞滨);能灭瘤(novantrone);替尼泊苷;依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤;卡培他滨(XELODA®);伊班膦酸钠(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇,如视黄酸;以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0383] 其他有用的有效载荷包括:(i)用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,例如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX®;柠檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、酮昔芬、LY117018、奥那司酮和FARESTON®(柠檬酸托瑞米芬);(ii)抑制芳香酶的芳香酶抑制剂(其调节肾上腺中雌激素产生),例如比如4(5)-咪唑、氨基谷氨酰胺、MEGASE®(乙酸甲地孕酮)、AROMASIN®(依西美坦;辉瑞公司(Pfizer))、甲霉胺(formestanie)、法倔唑、RIVISOR®(伏氯唑)、FEMARA®(来曲唑;诺华公司)、和ARIMIDEX®(阿那曲唑;阿斯利康公司(AstraZeneca));(iii)抗雄激素类,例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧杂环戊烷核苷胞嘧啶类似物);(iv)蛋白激酶抑制剂;(v)脂质激酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸,特别是那些抑制与异常细胞增殖有关的信号传导通路中的基因(例如PKC-α、Ralf和H-Ras)表达的反义寡核苷酸;(vii)核酶,例如VEGF表达抑制剂(例如,ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂;(viii)疫苗,例如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®;PROLEUKIN®rIL-2;拓扑异构酶1抑制剂,例如LURTOTECAN®;ABARELIX®rmRH;(ix)抗血管生成剂,例如贝伐单抗(AVASTIN®,基因泰克公司(Genentech));(x)用于调节或抑制肿瘤中聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)家族成员活性的药剂(例如,他拉唑帕尼(BMN-673)、依尼帕尼(BSI 201)、维利帕尼(ABT-888)、奥拉帕尼(AZD-2281,商品名LYNPARZA™)、卢卡帕尼(AG 014699)、BGB-290、E7016、E7449和CEP-9722);(xi)用于调节或抑制肿瘤中组蛋白脱乙酰酶(HDAC)家族成员活性的药剂(例如,艾贝司他、恩替诺特、吉维诺司他、4SC-202、ACY-241、AR-42、CG200745、CHR-2845、CHR-3996、CXD101、MPT0E028、OBP-801、SHP-141、CUDC-101、KA2507、帕比司他、普拉西诺司他(pracinostat)、奎西诺司他(quisinostat)、瑞米诺司他(resminostat)、瑞科立诺司他(ricolinostat));(xii)起到调节或抑制肿瘤中线粒体酶异柠檬酸脱氢酶2型(IDH2)活性的药剂(例如,恩西

地平甲磺酸盐(CC-90007、AG-221甲磺酸盐);以及(xiii)任何上述物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。其他有用的有效载荷包括抗血管生成剂,包括,例如,MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂、COX-II(环氧合酶II)抑制剂和VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂。可与本发明化合物/组合物组合使用的此类有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于WO 96/33172、WO 96/27583、EP 818442、EP 1004578、WO 98/07697、WO 98/03516、WO 98/34918,WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、EP 606,046、EP 931,788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO 99/29667、WO 99/07675、EP 945864、美国专利号5,863,949、美国专利号5,861,510和EP 780,386中,所有这些均通过引用以其整体并入本文。VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂的实例包括4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474;在WO 01/32651内的实例2)、4-(4-氟-2-甲基吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171;在WO 00/47212内的实例240)、瓦他拉尼(PTK787;WO 98/35985)和SU11248(舒尼替尼;WO 01/60814),以及例如在PCT公开号WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中披露的那些化合物。

[0384] 在某些实施例中,有效载荷选自由以下组成的组:美登素、哈米特林、鹅膏蕈素、依喜替康、德鲁替康(DXd)、蒽环类、PNU-159682、吡咯并苯并二氮杂䓬(PBD)、MMAF和MMAE。在某些实施例中,有效载荷为美登素。在某些实施例中,有效载荷为哈米特林。在某些实施例中,有效载荷是鹅膏蕈碱。在某些实施例中,有效载荷为哈米特林。在某些实施例中,有效载荷是鹅膏蕈碱。在某些实施例中,有效载荷为哈米特林。在某些实施例中,有效载荷是德鲁替康。在某些实施例中,有效载荷为哈米特林。在某些实施例中,有效载荷为蒽环类。在某些实施例中,有效载荷为哈米特林。在某些实施例中,有效载荷为PNU-159682。在某些实施例中,有效载荷为哈米特林。在某些实施例中,有效载荷是吡咯并苯并二氮杂䓬。在某些实施例中,有效载荷是MMAF。在某些实施例中,有效载荷是MMAE。

[0385] 在某些实施例中,有效载荷是抗体或抗体片段。在某些实施例中,有效载荷抗体或片段可以由本领域技术人员知道的免疫球蛋白基因中的任一个编码。免疫球蛋白基因包括但不限于κ、λ、α、γ(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)、δ、ε和μ恒定区基因,以及免疫球蛋白可变区基因。该术语包括本领域技术人员知道的全长抗体和抗体片段,及其变体。示例性片段包括但不限于Fv、Fc、Fab和$(Fab')_2$、单链Fv(scFv)、双抗体、三抗体、四抗体、双官能杂合多肽、CDR1、CDR2、CDR3、CDR的组合、可变区、框架区、恒定区等。

[0386] 在某些实施例中,有效载荷是一种或多种水溶性聚合物。多种大分子聚合物和其他分子可以连接至本文所述的多肽,以调节多肽的生物学特性,和/或为多肽提供新的生物学特性。这些大分子聚合物可以经由天然编码的氨基酸、经由非天然编码的氨基酸、或天然或经修饰的氨基酸的任何功能性取代基、或添加至天然或经修饰的氨基酸的任何取代基或官能团连接至多肽。聚合物的分子量可以是宽范围的,包括但不限于约100Da至约100,000Da之间或更大。

[0387] 所选择的聚合物可以是水溶性的,使得其所附接的蛋白质不会在水性环境例如生理环境中沉淀。该聚合物可以是支链化的或非支链化的。优选地,对于终产物制剂的治疗用途,聚合物将是药学上可接受的。

[0388] 在某些实施例中,聚乙二醇分子与多肽分子的比例会变化,它们在反应混合物中的浓度也会变化。通常,最佳比率(就反应效率而言,存在最小过量的未反应的蛋白质或聚

合物)可以通过所选择的聚乙二醇的分子量和可用的可用反应性基团的数量来确定。就分子量而言,典型地聚合物的分子量越高,可附接至蛋白质的聚合物分子的数量越少。类似地,优化这些参数时应考虑聚合物的支链化。一般来说,分子量越高(或支链越多),聚合物:蛋白质比率就越高。

[0389] 水溶性聚合物可以是任何结构形式,包括但不限于线性、叉状或支链。典型地,水溶性聚合物是聚(亚烷基二醇),例如聚(乙二醇)(PEG),但也可以使用其他水溶性聚合物。举例来说,PEG用于描述某些实施例。

[0390] PEG是众所周知的水溶性聚合物,其可商购或可根据本领域众所周知的方法通过乙二醇的开环聚合来制备(Sandler和Karo,Polymer Synthesis[聚合物合成],学术出版社,纽约,第3卷,第138-161页)。在没有考虑PEG末端的大小或修饰的情况下,术语"PEG"广泛用于涵盖任何聚乙二醇分子,并且可以通过下式表示为与多肽连接:XO-$(CH_2CH_2O)_n$-CH_2CH_2-Y,其中n是2至10,000,X是H或末端修饰,包括但不限于C_{1-4}烷基,Y是与多肽的附接点。

[0391] 在一些情况中,PEG在一个末端以羟基或甲氧基终止,即,X是H或CH_3("甲氧基PEG")。可替代地,PEG可以以反应性基团封端,从而形成双官能聚合物。典型的反应性基团可包括通常用于与在20种常见氨基酸中发现的官能团反应的那些反应性基团(包括但不限于马来酰亚胺基团、活化的碳酸酯(包括但不限于对硝基苯酯)、活化的酯(包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺、对硝基苯酯和醛))以及对20种常见氨基酸呈惰性但与非天然编码的氨基酸中存在的互补官能团特异性反应的官能团(包括但不限于叠氮基团、炔烃基团)。值得注意的是,在上述式中用Y表示的PEG的另一末端将直接或经由天然存在的或非天然编码的氨基酸间接附接至多肽。例如,Y可以是与多肽的胺基团(包括但不限于赖氨酸的ε胺或N末端)连接的酰胺、氨基甲酸酯或脲。可替代地,Y可以是与硫醇基团(包括但不限于半胱氨酸的硫醇基团)的马来酰亚胺连接。可替代地,Y可以是与通常不能通过20种常见氨基酸接近的残基的连接。例如,PEG上的叠氮基团可以与多肽上的炔烃基团反应以形成Huisgen[3+2]环加成产物。可替代地,PEG上的炔烃基团可以与非天然编码的氨基酸(例如本文所述的经修饰的氨基酸)中存在的叠氮基团反应,以形成类似的产物。在一些实施例中,强亲核试剂(包括但不限于肼、酰肼、羟基胺、半卡巴肼)可以与非天然编码的氨基酸中存在的醛或酮基团反应形成腙、肟或半卡巴腙(如适用),这在一些情况下可以通过用适当的还原剂处理来进一步还原。可替代地,强亲核试剂可以经由非天然编码的氨基酸掺入多肽中并用于优先地与水溶性聚合物中存在的酮或醛基团反应。

[0392] 可以根据实际期望使用PEG的任何分子质量,包括但不限于根据期望从约100道尔顿(Da)至100,000Da或更高(包括但不限于有时0.1-50kDa或10-40kDa)。支链PEG,包括但不限于每条链具有1-100kDa(包括但不限于1-50kDa或5-20kDa)的MW范围的PEG分子。多种PEG分子描述于,包括但不限于谢尔沃特聚合物公司(Shearwater Polymers,Inc.)目录和奈克塔治疗公司(Nektar Therapeutics)目录,通过引用并入本文。

[0393] 一般而言,PEG分子的至少一个末端可用于与抗体反应。例如,带有用于与氨基酸侧链反应的炔烃和叠氮化物部分的PEG衍生物可用于将PEG附接至如本文所述的非天然编码的氨基酸。如果非天然编码的氨基酸包含叠氮化物,则PEG将典型地含有炔烃部分以影响[3+2]环加成产物的形成或含有含膦基团的活化的PEG种类(即,酯、碳酸酯)以影响酰胺连

接的形成。可替代地,如果非天然编码的氨基酸包含炔烃,则PEG将典型地含有叠氮化物部分以影响[3+2]Huisgen环加成产物的形成。如果非天然编码的氨基酸包含羰基基团,则PEG将典型地包含有效的亲核试剂(包括但不限于酰肼、肼、羟基胺或半卡巴肼官能团)以分别影响相应的腙、肟和半卡巴腙连接的形成。在其他替代方案中,可以使用本文所述的反应性基团的相反取向,即,非天然编码的氨基酸中的叠氮化物部分可以与含有炔烃的PEG衍生物反应。

[0394] 在一些实施例中,具有PEG衍生物的多肽变体含有与非天然编码的氨基酸侧链上存在的化学官能团反应的化学官能团。

[0395] 在某些实施例中,有效载荷是包含水溶性聚合物主链的含叠氮化物或乙炔聚合物,所述水溶性聚合物主链具有约800Da至约100,000Da的平均分子量。水溶性聚合物的聚合物主链可以是聚(乙二醇)。然而,应当理解,多种水溶性聚合物(包括但不限于聚(乙二醇)和其他相关聚合物(包括聚(葡聚糖)和聚(丙二醇)))也适合使用,并且术语PEG或聚(乙二醇)的使用旨在涵盖和包括所有此类分子。术语PEG包括但不限于任何形式的聚(乙二醇),包括双官能性PEG、多臂PEG、衍生的PEG、分叉PEG、支链化PEG、悬垂PEG(即,具有一个或多个悬垂于聚合物主链的官能团的PEG或相关聚合物),或其中具有可降解连接的PEG。

[0396] 聚合物主链可以是线性的或支链化的。支链化聚合物主链是本领域公知的。通常,支链化聚合物具有中心支链核心部分和连接至中心支链核心的多个线性聚合物链。PEG通常以支链化形式使用,其可通过将环氧乙烷加成至各种多元醇(例如甘油、甘油低聚物、季戊四醇和山梨醇)来制备。中心支链部分也可以衍生自几种氨基酸,例如赖氨酸。支链化聚(乙二醇)可以通用形式表示为$R(\text{-PEG-OH})_m$,其中R衍生自核心部分,例如甘油、甘油低聚物或季戊四醇,并且m代表臂数。多臂PEG分子,例如美国专利号5,932,462 5,643,575;5,229,490;4,289,872;美国专利申请2003/0143596;WO 96/21469;WO 93/21259(其中的每个均通过引用以其整体并入本文)中描述的那些,也可用作聚合物主链。

[0397] 支链化PEG还可以是由$PEG(YCHZ_2)_n$表示的分叉PEG的形式,其中Y是连接基团且Z是通过规定的长度的原子链连接至CH的活化的末端基团。

[0398] 另一种支链化形式,即悬垂的PEG,沿PEG主链而不是在PEG链的末端具有反应性基团,例如羧基。

[0399] 除了这些形式的PEG之外,还可以制备主链中具有弱或可降解连接的聚合物。例如,PEG可以用聚合物主链中的经受水解的酯连接来制备。如本文所示,这种水解导致聚合物切割成较低分子量的片段:$\text{-PEG-CO}_2\text{-PEG-}+H_2O\rightarrow\text{PEG-CO}_2H+\text{HO-PEG-}$。本领域技术人员可以理解术语聚(乙二醇)或PEG表示或包括本领域已知的所有形式,包括但不限于本文所披露的那些。

[0400] 许多其他聚合物也适合使用。在一些实施例中,具有2至约300个末端的水溶性聚合物主链是特别合适的。合适的聚合物的实例包括但不限于其他聚(亚烷基二醇),例如聚(丙二醇)("PPG")、其共聚物(包括但不限于乙二醇和丙二醇的共聚物)、其三元共聚物、其混合物等。尽管聚合物主链的每条链的分子量可以变化,但其典型地在约800Da至约100,000Da的范围内,常常在约6,000Da至约80,000Da的范围内。

[0401] 本领域普通技术人员将认识到,前述对于基本水溶性主链的列表决不是详尽性的而仅仅是说明性的,并且具有本文所述的质量的所有聚合物材料被认为是适合使用的。

[0402] 在一些实施例中,聚合物衍生物是“多官能的”,意味着聚合物主链具有至少两个末端,并且可能多达约300个末端,所述末端用官能团官能化或活化。多官能聚合物衍生物包括但不限于具有两个末端的线性聚合物,每个末端键合至可以相同或不同的官能团。

4.接头

[0403] 在某些实施例中,抗体可以通过一个或多个能够与抗体氨基酸和与有效载荷基团反应的接头连接至有效载荷。一个或多个接头可以是本领域技术人员显而易见的任何接头。

[0404] 本文使用的术语“接头”是指通常由于化学反应而形成的基团或键,并且典型地是共价连接。

[0405] 有用的接头包括本文所述的那些。在某些实施例中,接头是本领域技术人员已知的任何二价或多价接头。有用的二价接头包括亚烷基、经取代的亚烷基、亚杂烷基、经取代的亚杂烷基、亚芳基、经取代的亚芳基、亚杂芳基和经取代的亚杂芳基。在某些实施例中,接头是C_{1-10}亚烷基或C_{1-10}亚杂烷基。在一些实施例中,C_{1-10}亚杂烷基是PEG。

[0406] 在某些实施例中,接头是水解稳定的。水解稳定连接意指连接在水中基本稳定,并且在有用的pH值下不与水反应,包括但不限于在生理条件下长时间,甚至可能无限期地。在某些实施例中,接头是水解不稳定的。水解不稳定或可降解的连接是指该连接在水或水性溶液(包括例如血液)中是可降解的。酶促不稳定或可降解的连接是指该连接可以被一种或多种酶降解。

[0407] 如本领域所理解的,PEG和相关聚合物可以包括聚合物主链中的可降解连接或聚合物主链与聚合物分子的一个或多个末端官能团之间的接头基团中的可降解连接。例如,由PEG羧酸或活化的PEG羧酸与生物活性剂上的醇基团反应形成的酯连接通常在生理条件下水解以释放药剂。

[0408] 其他可水解降解的连接包括但不限于碳酸酯连接;由胺和醛反应产生的亚胺连接;通过醇与磷酸基团反应形成的磷酸酯连接;腙连接,其是酰肼和醛的反应产物;缩醛连接,其是醛和醇的反应产物;原酸酯连接,其是甲酸酯和醇的反应产物;由包括但不限于在聚合物(例如PEG)的末端的胺基团和肽的羧基基团形成的肽连接;以及由包括但不限于在聚合物的末端的亚磷酰胺基团和寡核苷酸的5’羟基基团形成的寡核苷酸连接。

[0409] 许多不同的可切割接头对于本领域技术人员来说是已知的。参见美国专利号4,618,492;4,542,225和4,625,014。从这些接头基团释放药剂的机制包括例如光不稳定键的照射和酸催化的水解。例如,美国专利号4,671,958包括免疫缀合物的描述,所述免疫缀合物包含接头,所述接头在体内靶位点处被患者补体系统的蛋白水解酶切割。接头的长度可以根据多肽和与其连接的分子之间期望的空间关系来预先确定或选择。鉴于已报道的将各种放射诊断性化合物、放射治疗性化合物、药物、毒素和其他药剂附接至多肽上的方法很多,本领域技术人员将能够确定将给定药剂附接至多肽上的合适方法。

[0410] 接头可具有宽范围的分子量或分子长度。更大或更小的分子量接头可用于在多肽和连接的实体之间提供期望的空间关系或构象。具有更长或更短分子长度的接头也可用于在多肽和连接的实体之间提供期望的空间或柔性。类似地,在多肽到达其靶标之前或之后,可以利用具有特定形状或构象的接头来给多肽或所连接的实体赋予特定的形状或构象。可以选择在接头每个末端上存在的官能团来调节多肽或有效载荷在所期望条件下的释放。多

肽和连接的实体之间的空间关系的这种优化可以为分子提供新的、受调节的或期望的特性。

[0411] 在一些实施例中,本文提供了具有哑铃结构的水溶性双官能接头,该哑铃结构包括:a)在聚合物主链的至少第一末端上的叠氮化物、炔烃、肼、酰肼、羟基胺或含羰基部分;以及b)聚合物主链第二末端上的至少第二官能团。第二官能团可以与第一官能团相同或不同。在某些实施例中,第二官能团不与第一官能团发生反应。在一些实施例中,提供了包含支链化分子结构的至少一个臂的水溶性化合物。例如,支链化分子结构可以是树枝状结构。

[0412] 在一些实施例中,接头衍生自选自由以下组成的组的接头前体:N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶基二硫代)戊酸酯(SPP)、N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯(SPDB)、N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)-2-磺基-丁酸酯(磺基-SPDB)、N-琥珀酰亚胺基碘乙酸酯(SIA)、N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SIAB)、马来酰亚胺PEG NHS、N-琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺基甲基)环己烷甲酸酯(SMCC)、N-磺基琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺基甲基)环己烷甲酸酯(磺基-SMCC)或2,5-二氧代吡咯烷-1-基17-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-5,8,11,14-四氧代-4,7,10,13-四氮杂十七烷-1-酸酯(CX1-1)。在特别实施例中,接头衍生自接头前体N-琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺甲基)环己烷甲酸酯(SMCC)。

[0413] 在一些实施例中,接头衍生自选自由二肽、三肽、四肽和五肽组成的组的接头前体。在这样的实施例中,接头可以被蛋白酶切割。示例性的二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)、丙氨酸-苯丙氨酸(af或ala-phe);苯丙氨酸-赖氨酸(fk或phe-lys);苯丙氨酸-高赖氨酸(phe-homolys);和N-甲基-缬氨酸-瓜氨酸(Me-val-cit)。示例性的三肽包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit)、甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly)和甘氨酸-甲氧基乙氧基乙基)丝氨酸-缬氨酸(gly-val-citalanine OMESerValAla)。

[0414] 在一些实施例中,接头包含自裂解间隔子。在某些实施例中,自裂解间隔子包含对氨基苄基。在一些实施例中,对氨基苯甲醇经由酰胺键附接至氨基酸单元,并且在苯甲醇和有效载荷之间形成氨基甲酸酯、氨基甲酸甲酯或碳酸酯(Hamann等人(2005)Expert Opin.Ther.Patents[治疗专利专家意见](2005)15:1087-1103)。在一些实施例中,接头包含对氨基苄基氧基羰基(PAB)。自裂解间隔子的其他实例包括但不限于电子上与PAB基团相似的芳香族化合物,例如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物(美国专利号7,375,078;Hay等人(1999)Bioorg.Med.Chem.Lett.[生物有机与医药化学通讯]9:2237)以及邻氨基苄基缩醛或对氨基苄基缩醛。在一些实施例中,可以使用在酰胺键水解后经历环化的间隔子,例如取代和未取代的4-氨基丁酰胺(Rodrigues等人(1995)Chemistry Biology[化学生物学]2:223)、适当取代的双环[2.2.1]和双环[2.2.2]环系统(Storm等人(1972)J.Amer.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]94:5815)和2-氨基苯基丙酰胺(Amsberry,等人(1990)J.Org.Chem.[有机化学杂志]55:5867)。药物与甘氨酸残基的α-碳的连接是可用于缀合物中的自裂解间隔子的另一个实例(Kingsbury等人(1984)J.Med.Chem.[药物化学杂志]27:1447)。

[0415] 在某些实施例中,接头前体可以组合形成更大的接头。例如,在某些实施例中,接头包含二肽缬氨酸-瓜氨酸和对氨基苄基氧基羰基。这些接头也称为citValCit--PAB接头。

[0416] 在某些实施例中,有效载荷可以被连接至接头,本文中称为接头-有效载荷,其中具有一个或多个能够与抗体氨基酸基团反应的接头基团。一个或多个接头可以是对本领域

技术人员显而易见的任何接头或本文阐述那些接头。

[0417] 另外的接头是本文披露的,例如下面描述的接头前体(A)-(L)。

5.抗体和抗体特异性

[0418] 本文提供选择性结合人ROR1的抗体。在一些方面,抗体选择性地结合人ROR1(人ROR1)的胞外结构域。

[0419] 本文还提供了包含选择性结合人受体酪氨酸激酶孤儿受体1的抗体的缀合物。在一些方面,缀合物的抗体选择性地结合人受体酪氨酸激酶孤儿受体1(人ROR1)的胞外结构域。

[0420] 在一些实施例中,抗体结合人ROR1的同系物。在一些方面,抗体结合来自选自以下的物种的人ROR1同系物:猴、小鼠、狗、猫、大鼠、牛、马、山羊和绵羊。在一些方面,同系物是食蟹猴同系物。在一些方面,同系物是小鼠或鼠科动物类似物。

[0421] 在一些实施例中,抗体具有一个或多个在氨基酸残基数量方面具有特定长度的CDR。在一些实施例中,抗体的Chothia CDR-H1的长度是6、7或8个残基。在一些实施例中,抗体的Kabat CDR-H1的长度是4、5或6个残基。在一些实施例中,抗体的Chothia CDR-H2的长度是5、6或7个残基。在一些实施例中,抗体的Kabat CDR-H2的长度是16、17或18个残基。在一些实施例中,抗体的Kabat/Chothia CDR-H3的长度是7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个残基。

[0422] 在一些方面,抗体的Kabat/Chothia CDR-L1的长度是10、11、12、13、14、15或16个残基。在一些方面,抗体的Kabat/Chothia CDR-L2的长度是6、7或8个残基。在一些方面,抗体的Kabat/Chothia CDR-L3的长度是8、9或10个残基。

[0423] 在一些实施例中,抗体包含轻链。在一些方面,轻链是κ轻链。在一些方面,轻链是λ轻链。

[0424] 在一些实施例中,抗体包含重链。在一些方面,重链是IgA。在一些方面,重链是IgD。在一些方面,重链是IgE。在一些方面,重链是IgG。在一些方面,重链是IgM。在一些方面,重链是IgG1。在一些方面,重链是IgG2。在一些方面,重链是IgG3。在一些方面,重链是IgG4。在一些方面,重链是IgA1。在一些方面,重链是IgA2。

[0425] 在一些实施例中,抗体是抗体片段。在一些方面,抗体片段是Fv片段。在一些方面,抗体片段是Fab片段。在一些方面,抗体片段是$F(ab')_2$片段。在一些方面,抗体片段是Fab'片段。在一些方面,抗体片段是scFv(sFv)片段。在一些方面,抗体片段是scFv-Fc片段。

[0426] 在一些实施例中,抗体是单克隆抗体。在一些实施例中,抗体是多克隆抗体。

[0427] 在一些实施例中,抗体是嵌合抗体。在一些实施例中,抗体是人源化抗体。在一些实施例中,抗体是人抗体。

[0428] 在一些实施例中,抗体是亲和力成熟的抗体。在一些方面,抗体是衍生自本披露中提供的说明性序列的亲和力成熟的抗体。

[0429] 本文提供的抗体可用于治疗多种疾病和病症,包括癌症。在一些实施例中,本文提供的抗体可用于治疗实体瘤的癌症。例如,本文提供的抗体可用于治疗结直肠癌。

5.1CDR-H3序列

[0430] 在一些实施例中,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的CDR-H3序列。在一些方面,CDR-H3序列是SEQ ID

NO:854-1020中提供的V_H序列的CDR-H3序列。

[0431] 在一些实施例中,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:672。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:673。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:674。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:675。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:676。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:677。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:678。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:679。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:680。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:681。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:682。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:683。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:684。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:685。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:686。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:687。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:688。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:689。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:690。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:691。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:692。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:693。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:694。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:695。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:696。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:697。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:698。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:699。

[0432] 在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:700。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:701。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:702。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:703。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含

以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:704。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:705。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:706。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:707。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:708。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:709。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:710。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:711。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:712。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:713。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:714。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:715。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:716。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:717。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:718。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:719。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:720。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:721。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:722。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:723。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:724。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:725。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:726。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:727。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:728。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:729。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:730。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:731。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:732。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:733。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:734。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:735。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:736。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:737。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:738。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ

ID NO:739。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:740。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:741。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:742。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:743。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:744。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:745。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:746。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:747。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:748。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:749。

[0433] 在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:750。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:751。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:752。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:753。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:754。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:755。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:756。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:757。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:758。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:759。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:760。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:761。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:762。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:763。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:764。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:765。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:766。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:767。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:768。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:769。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:770。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:771。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:772。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:773。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含

以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:774。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:775。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:776。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:777。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:778。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:779。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:780。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:781。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:782。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:783。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:784。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:785。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:786。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:787。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:788。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:789。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:790。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:791。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:792。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:793。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:794。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:795。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:796。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:797。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:798。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:799。

[0434] 在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:800。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:801。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:802。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:803。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:804。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:805。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:806。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:807。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:

808。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:809。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:810。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:811。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:812。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:813。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:814。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:815。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:816。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:817。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:818。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:819。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:820。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:821。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:822。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:823。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:824。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:825。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:826。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:827。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:828。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:829。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:830。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:831。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:832。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:833。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:834。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:835。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:836。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:837。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:838。

[0435] 在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-H3序列的变体。在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-H3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-H3序列中的任一个。

在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.2包含说明性CDR的V_H序列

[0436] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含一个或多个CDR-H3序列,所述一个或多个CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的一个或多个说明性CDR-H3序列及其变体。在一些实施例中,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:854-1020的V_H序列中提供的一个或多个CDR-H3序列。

5.2.1.包含说明性Kabat CDR的V_H序列

[0437] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含一个或多个Kabat CDR-H3序列,所述一个或多个Kabat CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的一个或多个说明性Kabat CDR-H3序列及其变体。

5.2.1.1.Kabat CDR-H3

[0438] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含CDR-H3序列,其中所述CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的Kabat CDR-H3序列。在一些方面,Kabat CDR-H3序列是SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列的Kabat CDR-H3序列。

[0439] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H3序列,所述Kabat CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:672。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:673。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:674。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:675。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:676。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:677。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:678。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:679。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:680。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:681。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:682。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:683。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:684。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:685。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:686。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:687。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:688。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:689。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:690。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:691。在一

些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:692。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:693。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:694。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:695。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:696。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:697。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:698。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:699。

[0440] 在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:700。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:701。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:702。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:703。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:704。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:705。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:706。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:707。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:708。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:709。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:710。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:711。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:712。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:713。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:714。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:715。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:716。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:717。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:718。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:719。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:720。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:721。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:722。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:723。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:724。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:725。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:726。在一些方面,

抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:727。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:728。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:729。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:730。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:731。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:732。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:733。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:734。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:735。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:736。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:737。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:738。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:739。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:740。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:741。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:742。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:743。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:744。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:745。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:746。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:747。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:748。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:749。

[0441] 在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:750。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:751。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:752。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:753。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:754。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:755。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:756。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:757。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:758。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:759。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:760。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上

由以下组成:SEQ ID NO:761。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:762。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:763。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:764。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:765。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:766。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:767。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:768。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:769。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:770。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:771。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:772。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:773。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:774。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:775。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:776。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:777。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:778。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:779。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:780。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:781。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:782。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:783。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:784。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:785。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:786。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:787。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:788。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:789。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:790。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:791。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:792。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:793。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:794。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:795。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:796。在一些方面,

抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:797。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:798。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:799。

[0442] 在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:800。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:801。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:802。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:803。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:804。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:805。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:806。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:807。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:808。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:809。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:810。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:811。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:812。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:813。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:814。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:815。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:816。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:817。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:818。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:819。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:820。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:821。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:822。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:823。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:824。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:825。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:826。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:827。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:828。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:829。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:830。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上

由以下组成:SEQ ID NO:831。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:832。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:833。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:834。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:835。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:836。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:837。在一些方面,抗体包含CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:838。

5.2.1.2.Kabat CDR-H2

[0443] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含CDR-H2序列,其中所述CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的Kabat CDR-H2序列。在一些方面,Kabat CDR-H2序列是SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列的Kabat CDR-H2序列。

[0444] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H2序列,所述Kabat CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:505-671的序列。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:505。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:506。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:507。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:508。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:509。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:510。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:511。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:512。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:513。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:514。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:515。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:516。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:517。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:518。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:519。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:520。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:521。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:522。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:523。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下

组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:524。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:525。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:526。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:527。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:528。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:529。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:530。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:531。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:532。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:533。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:534。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:535。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:536。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:537。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:538。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:539。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:540。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:541。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:542。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:543。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:544。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:545。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:546。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:547。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:548。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:549。

[0445] 在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:550。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:551。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:552。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:553。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:554。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:555。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由

以下组成:SEQ ID NO:556。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:557。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:558。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:559。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:560。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:561。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:562。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:563。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:564。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:565。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:566。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:567。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:568。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:569。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:570。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:571。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:572。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:573。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:574。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:575。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:576。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:577。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:578。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:579。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:580。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:581。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:582。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:583。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:584。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:585。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:586。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:587。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:588。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由

以下组成:SEQ ID NO:589。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:590。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:591。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:592。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:593。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:594。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:595。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:596。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:597。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:598。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:599。

[0446] 在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:600。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:601。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:602。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:603。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:604。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:605。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:606。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:607。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:608。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:609。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:610。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:611。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:612。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:613。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:614。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:615。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:616。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:617。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:618。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:619。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:620。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:

621。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:622。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:623。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:624。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:625。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:626。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:627。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:628。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:629。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:630。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:631。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:632。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:633。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:634。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:635。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:636。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:637。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:638。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:639。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:640。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:641。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:642。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:643。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:644。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:645。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:646。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:647。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:648。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:649。

[0447] 在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:650。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:651。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:652。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:653。在一些方面,抗体

包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:654。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:655。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:656。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:657。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:658。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:659。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:660。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:661。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:662。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:663。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:664。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:665。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:666。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:667。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:668。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:669。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:670。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:671。

5.2.1.3.Kabat CDR-H1

[0448] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含CDR-H1序列,其中所述CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的Kabat CDR-H1序列。在一些方面,Kabat CDR-H1序列是SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列的Kabat CDR-H1序列。

[0449] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H1序列,所述Kabat CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:171-337的序列。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:171。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:172。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:173。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:174。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:175。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:176。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:177。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:178。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下

组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:179。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:180。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:181。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:182。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:183。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:184。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:185。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:186。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:187。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:188。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:189。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:190。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:191。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:192。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:193。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:194。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:195。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:196。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:197。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:198。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:199。

[0450] 在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:200。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:201。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:202。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:203。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:204。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:205。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:206。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:207。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:208。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:209。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:210。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组

成:SEQ ID NO:211。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:212。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:213。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:214。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:215。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:216。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:217。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:218。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:219。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:220。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:221。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:222。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:223。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:224。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:225。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:226。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:227。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:228。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:229。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:230。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:231。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:232。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:233。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:234。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:235。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:236。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:237。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:238。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:239。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:240。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:241。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:242。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:243。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组

成:SEQ ID NO:244。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:245。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:246。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:247。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:248。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:249。

[0451] 在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:250。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:251。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:252。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:253。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:254。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:255。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:256。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:257。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:258。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:259。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:260。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:261。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:262。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:263。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:264。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:265。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:266。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:267。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:268。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:269。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:270。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:271。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:272。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:273。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:274。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:275。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:276。在一

些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:277。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:278。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:279。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:280。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:281。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:282。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:283。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:284。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:285。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:286。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:287。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:288。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:289。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:290。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:291。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:292。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:293。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:294。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:295。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:296。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:297。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:298。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:299。

[0452] 在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:300。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:301。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:302。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:303。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:304。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:305。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:306。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:307。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:308。在一些方面,抗体包含Kabat

CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:309。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:310。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:311。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:312。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:313。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:314。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:315。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:316。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:317。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:318。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:319。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:320。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:321。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:322。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:323。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:324。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:325。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:326。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:327。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:328。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:329。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:330。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:331。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:332。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:333。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:334。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:335。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:336。在一些方面,抗体包含Kabat CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:337。

5.2.1.4.Kabat CDR-H3+Kabat CDR-H2

[0453] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列)以及Kabat CDR-H2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:505-671的序列)。在一些方面,Kabat CDR-H3序列和Kabat CDR-H2序列都来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例

如,在一些方面,Kabat CDR-H3和Kabat CDR-H2都来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.1.5.Kabat CDR-H3+Kabat CDR-H1

[0454] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列)以及Kabat CDR-H1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:171-337的序列)。在一些方面,Kabat CDR-H3序列和Kabat CDR-H1序列都来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Kabat CDR-H3和Kabat CDR-H1都来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.1.6.Kabat CDR-H1+Kabat CDR-H2

[0455] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:171-337的序列)以及Kabat CDR-H2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:505-671的序列)。在一些方面,Kabat CDR-H1序列和Kabat CDR-H2序列都来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Kabat CDR-H1和Kabat CDR-H2都来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.1.7.Kabat CDR-H1+Kabat CDR-H2+Kabat CDR-H3

[0456] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Kabat CDR-H1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:171-337的序列)、Kabat CDR-H2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:505-671的序列)以及Kabat CDR-H3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列)。在一些方面,Kabat CDR-H1序列、Kabat CDR-H2序列和Kabat CDR-H3序列全部来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Kabat CDR-H1、Kabat CDR-H2和Kabat CDR-H3全部来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.1.8.包含说明性Kabat CDR的V_H序列的变体

[0457] 在一些实施例中,本文提供的V_H序列包含本披露中提供的说明性Kabat CDR-H3、CDR-H2和/或CDR-H1序列的变体。

[0458] 在一些方面,Kabat CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Kabat CDR-H3序列的变体。在一些方面,Kabat CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Kabat CDR-H3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Kabat CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Kabat CDR-H3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0459] 在一些方面,Kabat CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Kabat CDR-H2序列的变体。在一些方面,Kabat CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Kabat CDR-H2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Kabat CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、

2或3个氨基酸取代的说明性Kabat CDR-H2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0460] 在一些方面,Kabat CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Kabat CDR-H1序列的变体。在一些方面,Kabat CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Kabat CDR-H1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Kabat CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Kabat CDR-H1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.2.2.包含说明性Chothia CDR的V_H序列

[0461] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含一个或多个Chothia CDR-H序列,所述一个或多个Chothia CDR-H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的一个或多个说明性Chothia CDR-H序列及其变体。

5.2.2.1.Chothia CDR-H3

[0462] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含CDR-H3序列,其中所述CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的Chothia CDR-H3序列。在一些方面,Chothia CDR-H3序列是SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列的Chothia CDR-H3序列。

[0463] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H3序列,所述Chothia CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:672。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:673。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:674。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:675。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:676。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:677。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:678。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:679。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:680。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:681。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:682。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:683。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:684。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:685。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:686。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下

组成:SEQ ID NO:687。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:688。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:689。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:690。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:691。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:692。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:693。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:694。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:695。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:696。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:697。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:698。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:699。

[0464] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:700。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:701。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:702。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:703。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:704。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:705。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:706。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:707。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:708。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:709。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:710。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:711。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:712。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:713。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:714。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:715。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:716。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:717。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:718。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ

ID NO:719。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:720。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:721。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:722。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:723。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:724。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:725。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:726。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:727。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:728。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:729。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:730。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:731。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:732。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:733。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:734。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:735。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:736。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:737。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:738。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:739。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:740。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:741。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:742。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:743。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:744。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:745。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:746。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:747。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:748。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:749。

[0465] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:750。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以

下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:751。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:752。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:753。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:754。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:755。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:756。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:757。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:758。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:759。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:760。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:761。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:762。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:763。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:764。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:765。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:766。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:767。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:768。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:769。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:770。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:771。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:772。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:773。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:774。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:775。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:776。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:777。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:778。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:779。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:780。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:781。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:782。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:783。在一

些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:784。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:785。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:786。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:787。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:788。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:789。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:790。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:791。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:792。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:793。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:794。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:795。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:796。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:797。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:798。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:799。

[0466] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:800。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:801。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:802。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:803。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:804。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:805。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:806。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:807。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:808。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:809。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:810。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:811。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:812。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:813。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:814。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上

由以下组成:SEQ ID NO:815。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:816。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:817。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:818。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:819。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:820。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:821。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:822。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:823。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:824。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:825。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:826。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:827。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:828。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:829。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:830。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:831。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:832。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:833。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:834。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:835。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:836。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:837。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:838。

5.2.2.2.Chothia CDR-H2

[0467] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含CDR-H2序列,其中所述CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的Chothia CDR-H2序列。在一些方面,Chothia CDR-H2序列是SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列的Chothia CDR-H2序列。

[0468] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H2序列,所述Chothia CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:338-504的序列。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:338。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:339。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:340。在一些方面,抗体包含Chothia

CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:341。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:342。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:343。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:344。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:345。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:346。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:347。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:348。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:349。

[0469] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:350。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:351。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:352。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:353。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:354。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:355。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:356。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:357。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:358。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:359。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:360。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:361。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:362。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:363。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:364。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:365。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:366。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:367。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:368。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:369。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:370。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:371。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:372。在一些方面,抗体包含

Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:373。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:374。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:375。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:376。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:377。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:378。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:379。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:380。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:381。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:382。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:383。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:384。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:385。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:386。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:387。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:388。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:389。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:390。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:391。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:392。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:393。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:394。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:395。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:396。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:397。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:398。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:399。

[0470] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:400。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:401。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:402。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:403。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ

ID NO:404。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:405。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:406。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:407。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:408。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:409。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:410。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:411。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:412。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:413。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:414。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:415。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:416。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:417。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:418。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:419。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:420。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:421。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:422。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:423。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:424。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:425。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:426。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:427。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:428。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:429。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:430。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:431。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:432。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:433。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:434。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:435。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:436。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序

列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:437。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:438。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:439。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:440。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:441。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:442。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:443。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:444。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:445。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:446。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:447。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:448。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:449。

[0471] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:450。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:451。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:452。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:453。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:454。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:455。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:456。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:457。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:458。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:459。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:460。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:461。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:462。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:463。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:464。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:465。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:466。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:467。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:468。在一

些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:469。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:470。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:471。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:472。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:473。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:474。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:475。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:476。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:477。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:478。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:479。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:480。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:481。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:482。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:483。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:484。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:485。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:486。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:487。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:488。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:489。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:490。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:491。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:492。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:493。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:494。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:495。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:496。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:497。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:498。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:499。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:500。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由

以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:501。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:502。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:503。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:504。

5.2.2.3.Chothia CDR-H1

[0472] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含CDR-H1序列,其中所述CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_H序列的Chothia CDR-H1序列。在一些方面,Chothia CDR-H1序列是SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列的Chothia CDR-H1序列。

[0473] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H1序列,所述Chothia CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:4-170的序列。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:4。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:5。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:6。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:7。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:8。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:9。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:10。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:11。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:12。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:13。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:14。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:15。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:16。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:17。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:18。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:19。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:20。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:21。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:22。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:23。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:24。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:25。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成

或基本上由以下组成:SEQ ID NO:26。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:27。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:28。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:29。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:30。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:31。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:32。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:33。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:34。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:35。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:36。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:37。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:38。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:39。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:40。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:41。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:42。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:43。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:44。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:45。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:46。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:47。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:48。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:49。

[0474] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:50。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:51。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:52。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:53。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:54。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:55。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:56。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:57。在一些方面,抗体包含Chothia

CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:58。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:59。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:60。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:61。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:62。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:63。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:64。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:65。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:66。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:67。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:68。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:69。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:70。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:71。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:72。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:73。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:74。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:75。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:76。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:77。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:78。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:79。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:80。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:81。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:82。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:83。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:84。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:85。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:86。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:87。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:88。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:89。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下

组成:SEQ ID NO:90。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:91。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:92。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:93。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:94。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:95。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:96。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:97。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:98。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:99。

[0475] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:100。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:101。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:102。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:103。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:104。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:105。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:106。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:107。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:108。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:109。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:110。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:111。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:112。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:113。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:114。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:115。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:116。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:117。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:118。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:119。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:120。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:121。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序

列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:122。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:123。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:124。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:125。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:126。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:127。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:128。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:129。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:130。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:131。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:132。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:133。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:134。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:135。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:136。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:137。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:138。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:139。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:140。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:141。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:142。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:143。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:144。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:145。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:146。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:147。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:148。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:149。

[0476] 在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:150。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:151。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:152。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:153。在一

些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:154。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:155。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:156。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:157。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:158。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:159。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:160。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:161。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:162。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:163。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:164。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:165。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:166。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:167。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:168。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:169。在一些方面,抗体包含Chothia CDR-H1序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:170。

5.2.2.4.Chothia CDR-H3+Chothia CDR-H2

[0477] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列)以及Chothia CDR-H2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:338-504的序列)。在一些方面,Chothia CDR-H3序列和Chothia CDR-H2序列都来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Chothia CDR-H3和Chothia CDR-H2都来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.2.5.Chothia CDR-H3+Chothia CDR-H1

[0478] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列)以及Chothia CDR-H1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:4-170的序列)。在一些方面,Chothia CDR-H3序列和Chothia CDR-H1序列都来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Chothia CDR-H3和Chothia CDR-H1都来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.2.6.Chothia CDR-H1+Chothia CDR-H2

[0479] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:4-170的序列)以及Chothia CDR-H2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:338-504的序列)。在一些

方面,Chothia CDR-H1序列和Chothia CDR-H2序列都来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Chothia CDR-H1和Chothia CDR-H2都来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.2.7.Chothia CDR-H1+Chothia CDR-H2+Chothia CDR-H3

[0480] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含Chothia CDR-H1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:4-170的序列)、Chothia CDR-H2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:1338-504的序列)以及Chothia CDR-H3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:672-838的序列)。在一些方面,Chothia CDR-H1序列、Chothia CDR-H2序列和Chothia CDR-H3序列全部来自本披露中提供的单个说明性V_H序列。例如,在一些方面,Chothia CDR-H1、Chothia CDR-H2和Chothia CDR-H3全部来自选自SEQ ID NO:854-1020的单个说明性V_H序列。

5.2.2.8.包含说明性Chothia CDR的V_H序列的变体

[0481] 在一些实施例中,本文提供的V_H序列包含本披露中提供的说明性Chothia CDR-H3、CDR-H2和/或CDR-H1序列的变体。

[0482] 在一些方面,Chothia CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Chothia CDR-H3序列的变体。在一些方面,Chothia CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Chothia CDR-H3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Chothia CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Chothia CDR-H3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0483] 在一些方面,Chothia CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Chothia CDR-H2序列的变体。在一些方面,Chothia CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Chothia CDR-H2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Chothia CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Chothia CDR-H2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0484] 在一些方面,Chothia CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Chothia CDR-H1序列的变体。在一些方面,Chothia CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Chothia CDR-H1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,Chothia CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Chothia CDR-H1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.3.V_H序列

[0485] 在一些实施例中,抗体包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:854-1020中提供的V_H序列。

[0486] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成、或基本上由以下组

成:选自SEQ ID NO:854-1020的序列。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:854。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:855。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:856。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:857。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:858。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:859。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:860。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:861。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:862。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:863。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:864。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:865。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:866。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:867。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:868。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:869。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:870。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:871。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:872。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:873。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:874。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:875。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:876。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:877。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:878。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:879。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:880。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:881。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:882。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:883。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:884。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:885。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:886。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:887。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:888。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:889。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组

成:SEQ ID NO:890。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:891。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:892。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:893。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:894。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:895。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:896。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:897。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:898。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:899。

[0487] 在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:900。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:901。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:902。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:903。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:904。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:905。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:906。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:907。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:908。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:909。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:910。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:911。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:912。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:913。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:914。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:915。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:916。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:917。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:918。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:919。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:920。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:921。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:922。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:923。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:924。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:925。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:926。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下

组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:927。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:928。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:929。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:930。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:931。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:932。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:933。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:934。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:935。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:936。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:937。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:938。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:939。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:940。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:941。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:942。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:943。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:944。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:945。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:946。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:947。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:948。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:949。

[0488] 在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:950。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:951。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:952。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:953。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:954。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:955。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:956。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:957。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:958。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:959。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:960。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:961。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:962。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:963。在一些方面,抗体

包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:964。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:965。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:966。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:967。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:968。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:969。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:970。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:971。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:972。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:973。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:974。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:975。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:976。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:977。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:978。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:979。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:980。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:981。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:982。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:983。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:984。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:985。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:986。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:987。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:988。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:989。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:990。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:991。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:992。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:993。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:994。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:995。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:996。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:997。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:998。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:999。

[0489] 在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ

ID NO:1000。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1001。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1002。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1003。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1004。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1005。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1006。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1007。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1008。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1009。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1010。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1011。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1012。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1013。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1014。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1015。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1016。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1017。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1018。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1019。在一些方面,抗体包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1020。

5.3.1.V_H序列的变体

[0490] 在一些实施例中,本文提供的V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性V_H序列的变体。

[0491] 在一些方面,V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性V_H序列的变体。在一些方面,V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性V_H序列中的任一个具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%同一性的序列。

[0492] 在一些实施例中,V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少氨基酸取代的说明性V_H序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.4.CDR-L3序列

[0493] 在一些实施例中,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_L序列的CDR-L3序列。在一些方面,CDR-L3序列是SEQ ID NO:1021-1026中提供的V_L序列的CDR-L3序列。

[0494] 在一些实施例中,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成、或基本上由以

下组成:选自SEQ ID NO:849-853的序列。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:849。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:850。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:851。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:852。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:853。

[0495] 在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L3序列的变体。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.5.包含说明性CDR的V_L序列

[0496] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含一个或多个CDR-L序列,所述一个或多个CDR-L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的一个或多个说明性CDR-L序列及其变体。

5.5.1.CDR-L3

[0497] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L3序列,其中所述CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_L序列的CDR-L3序列。在一些方面,CDR-L3序列是SEQ ID NO:1021-1026中提供的V_L序列的CDR-L3序列。

[0498] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:849-853的序列。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:849。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:850。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:851。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:852。在一些方面,抗体包含CDR-L3序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:853。

5.5.2.CDR-L2

[0499] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L2序列,其中所述CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_L序列的CDR-L2序列。在一些方面,CDR-L2序列是SEQ ID NO:1021-1026中提供的V_L序列的CDR-L2序列。

[0500] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:844-848的序列。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:844。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:845。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:846。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含以下、由以

下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:847。在一些方面,抗体包含含有以下的V_L序列:CDR-L2序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:848。

5.5.3.CDR-L1

[0501] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,其中所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本文提供的说明性抗体或V_L序列的CDR-L1序列。在一些方面,CDR-L1序列是SEQ ID NO:1021-1026中提供的V_L序列的CDR-L1序列。

[0502] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:839-843的序列。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:839。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:840。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:841。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:842。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:843。

5.5.4.CDR-L3+CDR-L2

[0503] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:849-853的序列)以及CDR-L2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:844-848的序列)。在一些方面,CDR-L3序列和CDR-L2序列都来自本披露中提供的单个说明性V_L序列。例如,在一些方面,CDR-L3和CDR-L2都来自选自SEQ ID NO:1021-1026的单个说明性V_L序列。

5.5.5.CDR-L3+CDR-L1

[0504] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:849-853的序列)以及CDR-L1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:839-843的序列)。在一些方面,CDR-L3序列和CDR-L1序列都来自本披露中提供的单个说明性V_L序列。例如,在一些方面,CDR-L3和CDR-L1都来自选自SEQ ID NO:1021-1026的单个说明性V_L序列。

5.5.6.CDR-L1+CDR-L2

[0505] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:839-843的序列)以及CDR-L2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:844-848的序列)。在一些方面,CDR-L1序列和CDR-L2序列都来自本披露中提供的单个说明性V_L序列。例如,在一些方面,CDR-L1和CDR-L2都来自选自SEQ ID NO:1021-1026的单个说明性V_L序列。

5.5.7.CDR-L1+CDR-L2+CDR-L3

[0506] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含CDR-L1序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:839-843的序列)、CDR-L2序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:844-848的序列)以及CDR-L3序列(其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:849-853的序列)。在一些方面,CDR-L1序列、CDR-L2序列和CDR-L3序列都来自本披露中提供的单个说明性V_L序列。例如,在一些方

面,CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3都来自选自SEQ ID NO:1021-1026的单个说明性V_L序列。

5.5.8.包含说明性CDR-L的V_L序列的变体

[0507] 在一些实施例中,本文提供的V_L序列包含本披露中提供的说明性CDR-L3、CDR-L2和/或CDR-L1序列的变体。

[0508] 在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L3序列的变体。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0509] 在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L2序列的变体。在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0510] 在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L1序列的变体。在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.6.V_L序列

[0511] 在一些实施例中,抗体包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1021-1026中提供的V_L序列。

[0512] 在一些实施例中,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成、或基本上由以下组成:选自SEQ ID NO:1021-1026的序列。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1021。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1022。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1023。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1024。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1025。在一些方面,抗体包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1026。

5.6.1.V_L序列的变体

[0513] 在一些实施例中,本文提供的V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性V_L序列的变体。

[0514] 在一些方面,V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性V_L序列的变体。在一些方面,V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性V_L序列中的任一个具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%

或99.5%同一性的序列。

[0515] 在一些实施例中,V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少氨基酸取代的说明性V_L序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.7.对

5.7.1.CDR-H3-CDR-L3对

[0516] 在一些实施例中,抗体包含CDR-H3序列和CDR-L3序列。在一些方面,CDR-H3序列是V_H的一部分并且CDR-L3序列是V_L的一部分。

[0517] 在一些方面,CDR-H3序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:672-838中的任一个,并且CDR-L3序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:849-853中的任一个。

[0518] 在一些方面,CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:359和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:377和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:378和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:380和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:381和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:383和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:384和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:385和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:386和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:388和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:389和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:390和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:391和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:392和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:393和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:394和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:395和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:396和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:397和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:398和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:399和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:400和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:404和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:406和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:408和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:410和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:414和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:416和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:418和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:419和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:420和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:421和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:422和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:423和SEQ ID NO:849;

SEQ ID NO:424和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:425和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:426和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:427和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:428和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:429和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:430和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:431和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:432和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:433和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:434和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:435和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:436和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:437和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:438和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:439和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:440和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:443和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:444和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:445和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:446和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:447和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:448和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:449和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:450和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:451和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:452和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:453和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:454和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:455和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:456和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:457和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:458和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:459和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:460和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:461和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:462和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:463和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:464和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:465和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:466和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:467和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:468和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:469和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:470和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:471和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:472和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:473和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:474和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:475和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:476和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:477和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:478和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:479和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:480和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:484和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:485和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:486和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:487和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:488和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:489和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:490和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:491和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:492和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:493和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:494和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:495和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:496和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:497和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:498和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:499和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:501和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:502和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:504和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:505和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:506和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:507和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:508和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:509和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:510和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:511和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:512和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:513和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:514和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:515和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:516和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:517和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:518和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:519和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:520和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:849;SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:849;和SEQ ID NO:523和SEQ ID NO:849。

[0519] 在一些方面,CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:359和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:377和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:378和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:380和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:381和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:383和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:384和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:385和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:386和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:388和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:389和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:390和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:391和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:392和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:393和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:394和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:395和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:396和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:397和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:398和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:399和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:400和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:404和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:406和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:408和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:410和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:414和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:416和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:418和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:419和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:420和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:421和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:422和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:423和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:424和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:425和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:426和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:427和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:428和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:429和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:430和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:431和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:432和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:433和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:434和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:435和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:436和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:437和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:438和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:439和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:440和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:443和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:444和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:445和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:446和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:447和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:448和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:449和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:450和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:451和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:452和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:453和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:454和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:455和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:456和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:457和SEQ ID NO:850;SEQ

ID NO:458和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:459和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:460和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:461和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:462和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:463和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:464和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:465和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:466和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:467和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:468和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:469和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:470和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:471和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:472和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:473和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:474和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:475和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:476和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:477和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:478和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:479和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:480和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:484和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:485和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:486和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:487和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:488和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:489和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:490和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:491和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:492和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:493和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:494和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:495和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:496和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:497和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:498和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:499和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:501和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:502和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:504和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:505和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:506和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:507和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:508和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:509和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:510和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:511和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:512和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:513和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:514和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:515和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:516和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:517和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:518和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:519和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:520和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:850;SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:850;和SEQ ID NO:523和SEQ ID NO:850。

[0520] 在一些方面,CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:359和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:377和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:378和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:380和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:381和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:383和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:384和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:385和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:386和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:388和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:389和SEQ ID NO:

851;SEQ ID NO:390和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:391和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:392和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:393和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:394和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:395和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:396和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:397和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:398和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:399和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:400和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:404和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:406和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:408和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:410和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:414和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:416和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:418和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:419和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:420和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:421和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:422和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:423和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:424和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:425和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:426和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:427和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:428和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:429和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:430和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:431和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:432和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:433和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:434和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:435和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:436和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:437和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:438和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:439和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:440和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:443和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:444和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:445和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:446和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:447和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:448和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:449和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:450和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:451和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:452和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:453和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:454和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:455和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:456和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:457和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:458和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:459和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:460和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:461和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:462和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:463和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:464和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:465和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:466和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:467和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:468和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:469和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:470和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:471和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:472和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:473和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:474和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:475和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:476和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:477和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:478和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:479和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:480和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:484和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:485和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:486和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:487和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:488和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:489和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:490和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:491和SEQ ID NO:851;SEQ ID

NO:492和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:493和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:494和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:495和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:496和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:497和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:498和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:499和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:501和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:502和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:504和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:505和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:506和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:507和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:508和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:509和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:510和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:511和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:512和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:513和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:514和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:515和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:516和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:517和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:518和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:519和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:520和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:851;SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:851;和SEQ ID NO:523和SEQ ID NO:851。

[0521] 在一些方面,CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:359和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:377和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:378和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:380和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:381和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:383和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:384和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:385和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:386和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:388和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:389和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:390和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:391和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:392和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:393和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:394和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:395和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:396和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:397和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:398和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:399和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:400和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:404和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:406和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:408和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:410和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:414和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:416和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:418和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:419和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:420和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:421和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:422和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:423和SEQ ID NO:852;

SEQ ID NO:424和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:425和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:426和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:427和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:428和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:429和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:430和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:431和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:432和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:433和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:434和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:435和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:436和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:437和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:438和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:439和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:440和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:443和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:444和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:445和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:446和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:447和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:448和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:449和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:450和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:451和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:452和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:453和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:454和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:455和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:456和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:457和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:458和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:459和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:460和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:461和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:462和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:463和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:464和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:465和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:466和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:467和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:468和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:469和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:470和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:471和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:472和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:473和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:474和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:475和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:476和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:477和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:478和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:479和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:480和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:484和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:485和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:486和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:487和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:488和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:489和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:490和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:491和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:492和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:493和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:494和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:495和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:496和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:497和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:498和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:499和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:501和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:502和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:504和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:505和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:506和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:507和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:508和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:509和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:510和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:511和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:512和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:513和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:514和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:515和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:516和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:517和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:518和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:519和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:520和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:852;SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:852;和SEQ ID NO:523和SEQ ID NO:852。

[0522] 在一些方面,CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:359和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:360和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:362和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:363和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:365和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:366和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:372和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:374和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:375和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:377和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:378和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:380和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:381和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:383和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:384和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:385和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:386和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:387和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:388和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:389和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:390和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:391和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:392和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:393和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:394和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:395和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:396和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:397和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:398和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:399和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:400和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:402和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:404和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:406和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:408和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:410和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:412和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:414和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:416和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:418和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:419和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:420和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:421和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:422和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:423和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:424和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:425和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:426和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:427和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:428和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:429和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:430和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:431和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:432和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:433和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:434和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:435和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:436和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:437和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:438和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:439和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:440和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:441和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:442和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:443和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:444和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:445和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:446和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:447和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:448和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:449和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:450和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:451和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:452和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:453和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:454和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:455和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:456和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:457和SEQ ID NO:853;SEQ

ID NO:458和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:459和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:460和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:461和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:462和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:463和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:464和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:465和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:466和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:467和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:468和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:469和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:470和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:471和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:472和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:473和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:474和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:475和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:476和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:477和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:478和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:479和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:480和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:481和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:482和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:483和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:484和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:485和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:486和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:487和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:488和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:489和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:490和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:491和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:492和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:493和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:494和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:495和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:496和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:497和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:498和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:499和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:500和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:501和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:502和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:503和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:504和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:505和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:506和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:507和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:508和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:509和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:510和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:511和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:512和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:513和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:514和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:515和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:516和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:517和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:518和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:519和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:520和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:521和SEQ ID NO:853;SEQ ID NO:522和SEQ ID NO:853;和SEQ ID NO:523和SEQ ID NO:853。

5.7.1.1.CDR-H3-CDR-L3对的变体

[0523] 在一些实施例中,本文提供的CDR-H3-CDR-L3对包含本披露中提供的说明性CDR-H3和/或CDR-L1序列的变体。

[0524] 在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-H3序列的变体。在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-H3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-H3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0525] 在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L3序列的变体。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L3序列包含以

下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.7.2.CDR-H1-CDR-L1对

[0526] 在一些实施例中,抗体包含CDR-H1序列和CDR-L1序列。在一些方面,CDR-H1序列是V_H的一部分并且CDR-L1序列是V_L的一部分。

[0527] 在一些方面,CDR-H1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Chothia CDR-H1序列:SEQ ID NO:4-170中的任一个,并且CDR-L1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:839-843中的任一个。

[0528] 在一些方面,CDR-H1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Kabat CDR-H1序列:SEQ ID NO:171-337中的任一个,并且CDR-L1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:839-843中的任一个。

5.7.2.1.CDR-H1-CDR-L1对的变体

[0529] 在一些实施例中,本文提供的CDR-H1-CDR-L1对包含本披露中提供的说明性CDR-H1和/或CDR-L1序列的变体。

[0530] 在一些方面,CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-H1序列的变体。在一些方面,CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-H1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-H1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0531] 在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L1序列的变体。在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.7.3.CDR-H2-CDR-L2对

[0532] 在一些实施例中,抗体包含CDR-H2序列和CDR-L2序列。在一些方面,CDR-H2序列是V_H的一部分,并且CDR-L2序列是V_L的一部分。

[0533] 在一些方面,CDR-H2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Chothia CDR-H2序列:SEQ ID NO:338-504中的任一个,并且CDR-L2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:844-848中的任一个。

[0534] 在一些方面,CDR-H1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Kabat CDR-H2序列:SEQ ID NO:505-671中的任一个,并且CDR-L2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:844-848中的任一个。

5.7.3.1.CDR-H2-CDR-L2对的变体

[0535] 在一些实施例中,本文提供的CDR-H2-CDR-L2对包含本披露中提供的说明性CDR-H2和/或CDR-L2序列的变体。

[0536] 在一些方面,CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提

供的说明性CDR-H2序列的变体。在一些方面,CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-H2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-H2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0537] 在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L2序列的变体。在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.7.4.V_H-V_L对

[0538] 在一些实施例中,抗体包含V_H序列和V_L序列。

[0539] 在一些方面,V_H序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的V_H序列:SEQ ID NO:854-1020中的任一个,并且V_L序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的V_L序列:SEQ ID NO:1021-1026中的任一个。

[0540] 在一些方面,V_H-V_L对选自SEQ ID NO:854和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:855和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:856和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:857和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:858和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:859和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:860和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:861和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:862和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:863和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:864和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:865和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:867和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:868和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:869和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:870和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:871和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:872和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:873和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:874和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:875和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:876和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:877和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:878和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:879和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:880和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:883和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:885和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:887和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:889和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:890和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:891和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:893和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:894和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:895和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:896和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:897和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:898和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:899和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:900和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:901和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:902和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:903和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:905和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:907和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:909和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:910和SEQ ID

NO:1021;SEQ ID NO:911和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:912和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:913和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:914和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:916和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:918和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:919和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:920和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:923和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:924和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:925和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:927和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:928和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:929和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:930和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:931和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:933和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:934和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:935和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:936和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:937和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:938和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:939和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:940和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:941和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:942和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:943和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:944和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:945和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:947和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:948和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:949和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:950和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:951和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:952和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:953和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:954和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:955和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:956和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:957和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:958和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:959和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:960和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:962和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:963和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:964和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:965和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:966和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:967和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:968和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:969和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:970和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:971和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:972和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:973和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:974和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:975和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:976和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:977和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:978和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:979和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:980和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:981和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:982和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:983和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:984和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:985和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:986和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:987和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:988和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:989和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:990和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:991和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:992和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:993和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:994和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:995和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:996和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:997和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:998和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:999和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1000和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1001和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1002和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1003和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1004和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1005和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1006和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1007和SEQ ID NO:1021;SEQ ID

NO:1008和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1009和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1010和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1011和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1012和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1013和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1014和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1015和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1016和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1017和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1018和SEQ ID NO:1021;SEQ ID NO:1019和SEQ ID NO:1021;和SEQ ID NO:1020和SEQ ID NO:1021。

[0541] 在一些方面,V_H-V_L对选自SEQ ID NO:854和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:855和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:856和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:857和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:858和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:859和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:860和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:861和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:862和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:863和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:864和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:865和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:867和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:868和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:869和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:870和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:871和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:872和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:873和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:874和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:875和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:876和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:877和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:878和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:879和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:880和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:883和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:885和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:887和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:889和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:890和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:891和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:893和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:894和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:895和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:896和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:897和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:898和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:899和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:900和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:901和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:902和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:903和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:905和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:907和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:909和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:910和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:911和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:912和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:913和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:914和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:916和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:918和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:919和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:920和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:923和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:924和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:925和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:927和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:928和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:929和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:930和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:931和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:933和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:934和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:935和SEQ ID

NO:1022;SEQ ID NO:936和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:937和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:938和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:939和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:940和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:941和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:942和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:943和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:944和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:945和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:947和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:948和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:949和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:950和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:951和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:952和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:953和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:954和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:955和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:956和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:957和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:958和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:959和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:960和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:962和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:963和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:964和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:965和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:966和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:967和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:968和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:969和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:970和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:971和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:972和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:973和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:974和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:975和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:976和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:977和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:978和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:979和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:980和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:981和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:982和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:983和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:984和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:985和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:986和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:987和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:988和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:989和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:990和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:991和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:992和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:993和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:994和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:995和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:996和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:997和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:998和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:999和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1000和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1001和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1002和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1003和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1004和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1005和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1006和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1007和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1008和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1009和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1010和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1011和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1012和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1013和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1014和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1015和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1016和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1017和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1018和SEQ ID NO:1022;SEQ ID NO:1019和SEQ ID NO:1022;和SEQ ID NO:1020和SEQ ID NO:1022。

[0542] 在一些方面,V_H-V_L对选自SEQ ID NO:854和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:855和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:856和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:857和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:858和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:859和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:860和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:861和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:862和SEQ ID NO:1023;SEQ ID

NO:863和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:864和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:865和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:867和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:868和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:869和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:870和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:871和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:872和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:873和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:874和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:875和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:876和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:877和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:878和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:879和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:880和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:883和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:885和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:887和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:889和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:890和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:891和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:893和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:894和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:895和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:896和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:897和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:898和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:899和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:900和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:901和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:902和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:903和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:905和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:907和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:909和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:910和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:911和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:912和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:913和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:914和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:916和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:918和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:919和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:920和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:923和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:924和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:925和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:927和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:928和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:929和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:930和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:931和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:933和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:934和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:935和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:936和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:937和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:938和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:939和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:940和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:941和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:942和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:943和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:944和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:945和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:947和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:948和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:949和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:950和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:951和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:952和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:953和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:954和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:955和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:956和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:957和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:958和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:959和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:960和SEQ ID

NO:1023;SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:962和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:963和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:964和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:965和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:966和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:967和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:968和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:969和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:970和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:971和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:972和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:973和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:974和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:975和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:976和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:977和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:978和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:979和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:980和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:981和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:982和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:983和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:984和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:985和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:986和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:987和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:988和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:989和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:990和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:991和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:992和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:993和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:994和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:995和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:996和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:997和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:998和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:999和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1000和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1001和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1002和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1003和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1004和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1005和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1006和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1007和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1008和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1009和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1010和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1011和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1012和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1013和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1014和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1015和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1016和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1017和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1018和SEQ ID NO:1023;SEQ ID NO:1019和SEQ ID NO:1023;和SEQ ID NO:1020和SEQ ID NO:1023。

[0543] 在一些方面,V_H-V_L对选自SEQ ID NO:854和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:855和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:856和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:857和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:858和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:859和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:860和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:861和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:862和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:863和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:864和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:865和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:867和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:868和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:869和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:870和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:871和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:872和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:873和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:874和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:875和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:876和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:877和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:878和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:879和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:880和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:883和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:885和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:887和SEQ ID NO:1024;SEQ ID

NO:888和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:889和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:890和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:891和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:893和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:894和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:895和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:896和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:897和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:898和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:899和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:900和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:901和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:902和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:903和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:905和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:907和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:909和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:910和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:911和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:912和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:913和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:914和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:916和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:918和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:919和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:920和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:923和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:924和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:925和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:927和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:928和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:929和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:930和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:931和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:933和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:934和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:935和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:936和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:937和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:938和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:939和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:940和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:941和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:942和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:943和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:944和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:945和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:947和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:948和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:949和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:950和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:951和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:952和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:953和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:954和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:955和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:956和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:957和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:958和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:959和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:960和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:962和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:963和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:964和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:965和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:966和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:967和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:968和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:969和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:970和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:971和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:972和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:973和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:974和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:975和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:976和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:977和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:978和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:979和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:980和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:981和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:982和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:983和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:984和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:985和SEQ ID

NO:1024;SEQ ID NO:986和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:987和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:988和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:989和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:990和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:991和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:992和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:993和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:994和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:995和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:996和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:997和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:998和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:999和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1000和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1001和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1002和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1003和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1004和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1005和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1006和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1007和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1008和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1009和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1010和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1011和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1012和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1013和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1014和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1015和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1016和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1017和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1018和SEQ ID NO:1024;SEQ ID NO:1019和SEQ ID NO:1024;和SEQ ID NO:1020和SEQ ID NO:1024。

[0544] 在一些方面,V_H-V_L对选自SEQ ID NO:854和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:855和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:856和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:857和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:858和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:859和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:860和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:861和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:862和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:863和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:864和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:865和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:867和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:868和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:869和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:870和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:871和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:872和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:873和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:874和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:875和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:876和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:877和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:878和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:879和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:880和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:883和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:885和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:887和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:889和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:890和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:891和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:893和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:894和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:895和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:896和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:897和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:898和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:899和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:900和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:901和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:902和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:903和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:905和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:907和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:909和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:910和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:911和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:912和SEQ ID NO:1025;SEQ ID

NO:913和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:914和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:916和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:918和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:919和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:920和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:923和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:924和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:925和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:927和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:928和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:929和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:930和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:931和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:933和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:934和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:935和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:936和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:937和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:938和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:939和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:940和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:941和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:942和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:943和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:944和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:945和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:947和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:948和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:949和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:950和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:951和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:952和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:953和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:954和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:955和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:956和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:957和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:958和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:959和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:960和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:962和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:963和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:964和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:965和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:966和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:967和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:968和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:969和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:970和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:971和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:972和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:973和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:974和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:975和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:976和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:977和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:978和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:979和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:980和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:981和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:982和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:983和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:984和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:985和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:986和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:987和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:988和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:989和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:990和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:991和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:992和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:993和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:994和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:995和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:996和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:997和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:998和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:999和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1000和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1001和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1002和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1003和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1004和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1005和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1006和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1007和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1008和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1009和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1010和SEQ ID

NO:1025;SEQ ID NO:1011和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1012和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1013和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1014和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1015和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1016和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1017和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1018和SEQ ID NO:1025;SEQ ID NO:1019和SEQ ID NO:1025;和SEQ ID NO:1020和SEQ ID NO:1025。

[0545] 在一些方面,V_H-V_L对选自SEQ ID NO:854和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:855和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:856和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:857和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:858和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:859和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:860和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:861和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:862和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:863和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:864和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:865和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:866和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:867和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:868和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:869和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:870和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:871和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:872和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:873和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:874和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:875和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:876和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:877和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:878和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:879和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:880和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:881和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:882和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:883和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:884和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:885和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:886和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:887和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:888和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:889和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:890和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:891和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:892和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:893和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:894和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:895和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:896和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:897和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:898和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:899和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:900和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:901和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:902和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:903和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:904和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:905和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:906和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:907和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:908和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:909和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:910和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:911和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:912和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:913和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:914和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:915和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:916和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:917和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:918和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:919和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:920和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:921和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:922和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:923和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:924和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:925和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:926和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:927和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:928和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:929和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:930和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:931和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:932和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:933和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:934和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:935和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:936和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:937和SEQ ID NO:1026;SEQ ID

NO:938和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:939和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:940和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:941和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:942和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:943和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:944和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:945和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:946和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:947和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:948和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:949和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:950和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:951和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:952和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:953和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:954和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:955和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:956和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:957和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:958和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:959和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:960和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:961和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:962和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:963和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:964和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:965和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:966和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:967和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:968和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:969和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:970和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:971和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:972和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:973和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:974和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:975和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:976和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:977和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:978和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:979和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:980和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:981和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:982和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:983和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:984和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:985和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:986和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:987和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:988和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:989和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:990和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:991和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:992和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:993和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:994和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:995和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:996和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:997和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:998和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:999和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1000和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1001和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1002和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1003和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1004和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1005和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1006和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1007和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1008和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1009和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1010和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1011和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1012和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1013和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1014和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1015和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1016和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1017和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1018和SEQ ID NO:1026;SEQ ID NO:1019和SEQ ID NO:1026;和SEQ ID NO:1020和SEQ ID NO:1026。

5.7.4.1.V_H-V_L对的变体

[0546] 在一些实施例中,本文提供的V_H-V_L对包含本披露中提供的说明性V_H和/或V_L序列的变体。

[0547] 在一些方面,V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性V_H序列的变体。在一些方面,V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本

披露中提供的说明性V_H序列中的任一个具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或99.5％同一性的序列。

[0548] 在一些实施例中,V_H序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少氨基酸取代的说明性V_H序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0549] 在一些方面,V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性V_L序列的变体。在一些方面,V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性V_L序列中的任一个具有至少85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或99.5％同一性的序列。

[0550] 在一些实施例中,V_L序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少氨基酸取代的说明性V_L序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

5.7.5.重链-轻链对

[0551] 在一些实施例中,抗体包含本文披露的抗体的重链序列和合适抗体的轻链序列。在一些实施例中,抗体包含本文披露的抗体的重链序列和本文披露的抗体的轻链序列。

[0552] 在一些实施例中,重链包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:854-1020中的任一个,并且轻链包含任何合适抗体的轻链序列。用于确定特定轻链是否将与如本文所述的重链配对的技术是本领域技术人员众所周知的。例如,可以如例如实例1中所述进行包含编码目的重链的核酸和编码待评估的轻链的核酸的无细胞蛋白质合成反应。

[0553] 在一些实施例中,重链包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:854-1020中的任一个,并且轻链包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1021-1026中的任一个。

[0554] 在一些实施例中,重链包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:979-1020中的任一个,并且轻链包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1021-1026中的任一个。

[0555] 在一些实施例中,重链包含V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:979-1020中的任一个,并且轻链包含V_L序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1022或1023中的任一个。

[0556] 在一些实施例中,抗体包含V_H/V_L对,其一起包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自由以下组成的组的任何对的序列:SEQ ID NO:854/1021、855/1021、856/1021、857/1021、858/1021、859/1021、860/1021、861/1021、862/1021、863/1021、864/1021、865/1021、866/1021、867/1021、868/1021、869/1021、870/1021、871/1021、872/1021、873/1021、874/1021、875/1021、876/1021、877/1021、878/1021、879/1021、880/1021、881/1021、882/1021、883/1021、884/1021、885/1021、886/1021、887/1021、888/1021、889/1021、890/1021、

891/1021、892/1021、893/1021、894/1021、895/1021、896/1021、897/1021、898/1021、899/1021、900/1021、901/1021、902/1021、903/1021、904/1021、905/1021、906/1021、907/1021、908/1021、909/1021、910/1021、911/1021、912/1021、913/1021、914/1021、915/1021、916/1021、917/1021、918/1021、919/1021、920/1021、921/1021、922/1021、923/1021、924/1021、925/1021、926/1021、927/1021、928/1021、929/1021、930/1021、931/1021、932/1021、933/1021、934/1021、935/1021、936/1021、937/1021、938/1021、939/1021、940/1021、941/1021、942/1021、943/1021、944/1021、945/1021、946/1021、947/1021、948/1021、949/1021、950/1021、951/1021、952/1021、953/1021、954/1021、955/1021、956/1021、957/1021、958/1021、959/1021、960/1021、961/1021、962/1021、963/1021、964/1021、965/1021、966/1021、967/1021、968/1021、969/1021、970/1021、971/1021、972/1021、973/1021、974/1021、975/1021、976/1021、977/1021、978/1021、979/1021、980/1021、981/1021、982/1021、983/1021、984/1021、985/1021、986/1021、987/1021、988/1021、989/1021、990/1021、991/1021、992/1021、993/1021、994/1021、995/1021、996/1021、997/1021、998/1021、999/1021、1000/1021、1001/1021、1002/1021、1003/1021、1004/1021、1005/1021、1006/1021、1007/1021、1008/1021、1009/1021、1010/1021、1011/1021、1012/1021、1013/1021、1014/1021、1015/1021、1016/1021、1017/1021、1018/1021、1019/1021和1020/1021。

[0557] 在一些实施例中,抗体包含V_H/V_L对,其一起包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:选自由以下组成的组的任何对的序列:SEQ ID NO:854/1022、855/1022、856/1022、857/1022、858/1022、859/1022、860/1022、861/1022、862/1022、863/1022、864/1022、865/1022、866/1022、867/1022、868/1022、869/1022、870/1022、871/1022、872/1022、873/1022、874/1022、875/1022、876/1022、877/1022、878/1022、879/1022、880/1022、881/1022、882/1022、883/1022、884/1022、885/1022、886/1022、887/1022、888/1022、889/1022、890/1022、891/1022、892/1022、893/1022、894/1022、895/1022、896/1022、897/1022、898/1022、899/1022、900/1022、901/1022、902/1022、903/1022、904/1022、905/1022、906/1022、907/1022、908/1022、909/1022、910/1022、911/1022、912/1022、913/1022、914/1022、915/1022、916/1022、917/1022、918/1022、919/1022、920/1022、921/1022、922/1022、923/1022、924/1022、925/1022、926/1022、927/1022、928/1022、929/1022、930/1022、931/1022、932/1022、933/1022、934/1022、935/1022、936/1022、937/1022、938/1022、939/1022、940/1022、941/1022、942/1022、943/1022、944/1022、945/1022、946/1022、947/1022、948/1022、949/1022、950/1022、951/1022、952/1022、953/1022、954/1022、955/1022、956/1022、957/1022、958/1022、959/1022、960/1022、961/1022、962/1022、963/1022、964/1022、965/1022、966/1022、967/1022、968/1022、969/1022、970/1022、971/1022、972/1022、973/1022、974/1022、975/1022、976/1022、977/1022、978/1022、979/1022、980/1022、981/1022、982/1022、983/1022、984/1022、985/1022、986/1022、987/1022、988/1022、989/1022、990/1022、991/1022、992/1022、993/1022、994/1022、995/1022、996/1022、997/1022、998/1022、999/1022、1000/1022、1001/1022、1002/1022、1003/1022、1004/1022、1005/1022、1006/1022、1007/1022、1008/1022、1009/1022、1010/1022、1011/1022、1012/1022、1013/1022、1014/1022、1015/1022、1016/1022、1017/1022、1018/1022、1019/1022和1020/1022。

[0558] 在一些实施例中,抗体包含V_H/V_L对,其一起包含以下、由以下组成或基本上由以下

组成:选自由以下组成的组的任何对的序列:SEQ ID NO:854/1023、855/1023、856/1023、857/1023、858/1023、859/1023、860/1023、861/1023、862/1023、863/1023、864/1023、865/1023、866/1023、867/1023、868/1023、869/1023、870/1023、871/1023、872/1023、873/1023、874/1023、875/1023、876/1023、877/1023、878/1023、879/1023、880/1023、881/1023、882/1023、883/1023、884/1023、885/1023、886/1023、887/1023、888/1023、889/1023、890/1023、891/1023、892/1023、893/1023、894/1023、895/1023、896/1023、897/1023、898/1023、899/1023、900/1023、901/1023、902/1023、903/1023、904/1023、905/1023、906/1023、907/1023、908/1023、909/1023、910/1023、911/1023、912/1023、913/1023、914/1023、915/1023、916/1023、917/1023、918/1023、919/1023、920/1023、921/1023、922/1023、923/1023、924/1023、925/1023、926/1023、927/1023、928/1023、929/1023、930/1023、931/1023、932/1023、933/1023、934/1023、935/1023、936/1023、937/1023、938/1023、939/1023、940/1023、941/1023、942/1023、943/1023、944/1023、945/1023、946/1023、947/1023、948/1023、949/1023、950/1023、951/1023、952/1023、953/1023、954/1023、955/1023、956/1023、957/1023、958/1023、959/1023、960/1023、961/1023、962/1023、963/1023、964/1023、965/1023、966/1023、967/1023、968/1023、969/1023、970/1023、971/1023、972/1023、973/1023、974/1023、975/1023、976/1023、977/1023、978/1023、979/1023、980/1023、981/1023、982/1023、983/1023、984/1023、985/1023、986/1023、987/1023、988/1023、989/1023、990/1023、991/1023、992/1023、993/1023、994/1023、995/1023、996/1023、997/1023、998/1023、999/1023、1000/1023、1001/1023、1002/1023、1003/1023、1004/1023、1005/1023、1006/1023、1007/1023、1008/1023、1009/1023、1010/1023、1011/1023、1012/1023、1013/1023、1014/1023、1015/1023、1016/1023、1017/1023、1018/1023、1019/1023和1020/1023。

5.8.包含所有六个CDR的抗体

[0559] 在一些实施例中,抗体包含CDR-H1序列、CDR-H2序列、CDR-H3序列、CDR-L1序列和CDR-L3序列。在一些方面,CDR序列是V_H(对于CDR-H)或V_L(对于CDR-L)的一部分。

[0560] 在一些方面,CDR-H1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Chothia CDR-H1序列:SEQ ID NO:4-170;CDR-H2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Chothia CDR-H2序列:SEQ ID NO:338-504;CDR-H3序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:672-838;CDR-L1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:839-843;CDR-L2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:844-848;并且CDR-L3序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:849-853。

[0561] 在一些方面,CDR-H1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Kabat CDR-H1序列:SEQ ID NO:171-337;CDR-H2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的Kabat CDR-H2序列:SEQ ID NO:505-671;CDR-H3序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:672-838;CDR-L1序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:839-843;CDR-L2序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:844-848;并且CDR-L3序列是包含以下、由以下组成或基本上由以下组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:849-853。

[0562] 在一些方面,抗体包含来自选自SEQ ID NO:854-1020的V_H序列的三个重链CDR或

其变体,以及来自选自SEQ ID NO:1021-1026的V_L序列的三个轻链CDR或其变体。CDR可以根据本领域技术人员已知的任何CDR方案。在某些实施例中,CDR是Kabat CDR。在某些实施例中,CDR是Chothia CDR。

[0563] 在一些实施例中,抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体以及三个轻链CDR或其变体:SEQ ID NO:854/1021、855/1021、856/1021、857/1021、858/1021、859/1021、860/1021、861/1021、862/1021、863/1021、864/1021、865/1021、866/1021、867/1021、868/1021、869/1021、870/1021、871/1021、872/1021、873/1021、874/1021、875/1021、876/1021、877/1021、878/1021、879/1021、880/1021、881/1021、882/1021、883/1021、884/1021、885/1021、886/1021、887/1021、888/1021、889/1021、890/1021、891/1021、892/1021、893/1021、894/1021、895/1021、896/1021、897/1021、898/1021、899/1021、900/1021、901/1021、902/1021、903/1021、904/1021、905/1021、906/1021、907/1021、908/1021、909/1021、910/1021、911/1021、912/1021、913/1021、914/1021、915/1021、916/1021、917/1021、918/1021、919/1021、920/1021、921/1021、922/1021、923/1021、924/1021、925/1021、926/1021、927/1021、928/1021、929/1021、930/1021、931/1021、932/1021、933/1021、934/1021、935/1021、936/1021、937/1021、938/1021、939/1021、940/1021、941/1021、942/1021、943/1021、944/1021、945/1021、946/1021、947/1021、948/1021、949/1021、950/1021、951/1021、952/1021、953/1021、954/1021、955/1021、956/1021、957/1021、958/1021、959/1021、960/1021、961/1021、962/1021、963/1021、964/1021、965/1021、966/1021、967/1021、968/1021、969/1021、970/1021、971/1021、972/1021、973/1021、974/1021、975/1021、976/1021、977/1021、978/1021、979/1021、980/1021、981/1021、982/1021、983/1021、984/1021、985/1021、986/1021、987/1021、988/1021、989/1021、990/1021、991/1021、992/1021、993/1021、994/1021、995/1021、996/1021、997/1021、998/1021、999/1021、1000/1021、1001/1021、1002/1021、1003/1021、1004/1021、1005/1021、1006/1021、1007/1021、1008/1021、1009/1021、1010/1021、1011/1021、1012/1021、1013/1021、1014/1021、1015/1021、1016/1021、1017/1021、1018/1021、1019/1021和1020/1021。CDR可以根据本领域技术人员已知的任何CDR方案。在某些实施例中,CDR是Kabat CDR。在某些实施例中,CDR是Chothia CDR。在某些实施例中,抗体进一步包含V_H/V_L对的框架区。

[0564] 在一些实施例中,抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体和三个轻链CDR或其变体:854/1022、855/1022、856/1022、857/1022、858/1022、859/1022、860/1022、861/1022、862/1022、863/1022、864/1022、865/1022、866/1022、867/1022、868/1022、869/1022、870/1022、871/1022、872/1022、873/1022、874/1022、875/1022、876/1022、877/1022、878/1022、879/1022、880/1022、881/1022、882/1022、883/1022、884/1022、885/1022、886/1022、887/1022、888/1022、889/1022、890/1022、891/1022、892/1022、893/1022、894/1022、895/1022、896/1022、897/1022、898/1022、899/1022、900/1022、901/1022、902/1022、903/1022、904/1022、905/1022、906/1022、907/1022、908/1022、909/1022、910/1022、911/1022、912/1022、913/1022、914/1022、915/1022、916/1022、917/1022、918/1022、919/1022、920/1022、921/1022、922/1022、923/1022、924/1022、925/1022、926/1022、927/1022、928/1022、929/1022、930/1022、931/1022、932/1022、933/1022、934/1022、935/1022、936/1022、937/1022、938/1022、939/1022、940/1022、941/1022、942/1022、943/1022、944/

1022、945/1022、946/1022、947/1022、948/1022、949/1022、950/1022、951/1022、952/1022、953/1022、954/1022、955/1022、956/1022、957/1022、958/1022、959/1022、960/1022、961/1022、962/1022、963/1022、964/1022、965/1022、966/1022、967/1022、968/1022、969/1022、970/1022、971/1022、972/1022、973/1022、974/1022、975/1022、976/1022、977/1022、978/1022、979/1022、980/1022、981/1022、982/1022、983/1022、984/1022、985/1022、986/1022、987/1022、988/1022、989/1022、990/1022、991/1022、992/1022、993/1022、994/1022、995/1022、996/1022、997/1022、998/1022、999/1022、1000/1022、1001/1022、1002/1022、1003/1022、1004/1022、1005/1022、1006/1022、1007/1022、1008/1022、1009/1022、1010/1022、1011/1022、1012/1022、1013/1022、1014/1022、1015/1022、1016/1022、1017/1022、1018/1022、1019/1022和1020/1022。CDR可以根据本领域技术人员已知的任何CDR方案。在某些实施例中,CDR是Kabat CDR。在某些实施例中,CDR是Chothia CDR。在某些实施例中,抗体进一步包含V_H/V_L对的框架区。

[0565] 在一些实施例中,抗体包含来自选自由以下组成的组的V_H/V_L对的三个重链CDR或其变体和三个轻链CDR或其变体:854/1023、855/1023、856/1023、857/1023、858/1023、859/1023、860/1023、861/1023、862/1023、863/1023、864/1023、865/1023、866/1023、867/1023、868/1023、869/1023、870/1023、871/1023、872/1023、873/1023、874/1023、875/1023、876/1023、877/1023、878/1023、879/1023、880/1023、881/1023、882/1023、883/1023、884/1023、885/1023、886/1023、887/1023、888/1023、889/1023、890/1023、891/1023、892/1023、893/1023、894/1023、895/1023、896/1023、897/1023、898/1023、899/1023、900/1023、901/1023、902/1023、903/1023、904/1023、905/1023、906/1023、907/1023、908/1023、909/1023、910/1023、911/1023、912/1023、913/1023、914/1023、915/1023、916/1023、917/1023、918/1023、919/1023、920/1023、921/1023、922/1023、923/1023、924/1023、925/1023、926/1023、927/1023、928/1023、929/1023、930/1023、931/1023、932/1023、933/1023、934/1023、935/1023、936/1023、937/1023、938/1023、939/1023、940/1023、941/1023、942/1023、943/1023、944/1023、945/1023、946/1023、947/1023、948/1023、949/1023、950/1023、951/1023、952/1023、953/1023、954/1023、955/1023、956/1023、957/1023、958/1023、959/1023、960/1023、961/1023、962/1023、963/1023、964/1023、965/1023、966/1023、967/1023、968/1023、969/1023、970/1023、971/1023、972/1023、973/1023、974/1023、975/1023、976/1023、977/1023、978/1023、979/1023、980/1023、981/1023、982/1023、983/1023、984/1023、985/1023、986/1023、987/1023、988/1023、989/1023、990/1023、991/1023、992/1023、993/1023、994/1023、995/1023、996/1023、997/1023、998/1023、999/1023、1000/1023、1001/1023、1002/1023、1003/1023、1004/1023、1005/1023、1006/1023、1007/1023、1008/1023、1009/1023、1010/1023、1011/1023、1012/1023、1013/1023、1014/1023、1015/1023、1016/1023、1017/1023、1018/1023、1019/1023和1020/1023。

[0566] 在一些实施例中,抗体包含根据以下组之一的三个Chothia重链CDR:重链CDR SEQ ID NO:4/338/672;5/339/673;6/340/674;7/341/675;8/342/676;9/343/677;10/344/678;11/345/679;12/346/680;13/347/681;14/348/682;15/349/683;16/350/684;17/351/685;18/352/686;19/353/687;20/354/688;21/355/689;22/356/690;23/357/691;24/358/692;25/359/693;26/360/694;27/361/695;28/362/696;29/363/697;30/364/698;31/365/699;

32/366/700;33/367/701;34/368/702;35/369/703;36/370/704;37/371/705;38/372/706;39/373/707;40/374/708;41/375/709;42/376/710;43/377/711;44/378/712;45/379/713;46/380/714;47/381/715;48/382/716;49/383/717;50/384/718;51/385/719;52/386/720;53/387/721;54/388/722;55/389/723;56/390/724;57/391/725;58/392/726;59/393/727;60/394/728;61/395/729;62/396/730;63/397/731;64/398/732;65/399/733;66/400/734;67/401/735;68/402/736;69/403/737;70/404/738;71/405/739;72/406/740;73/407/741;74/408/742;75/409/743;76/410/744;77/411/745;78/412/746;79/413/747;80/414/748;81/415/749;82/416/750;83/417/751;84/418/752;85/419/753;86/420/754;87/421/755;88/422/756;89/423/757;90/424/758;91/425/759;92/426/760;93/427/761;94/428/762;95/429/763;96/430/764;97/431/765;98/432/766;99/433/767;100/434/768;101/435/769;102/436/770;103/437/771;104/438/772;105/439/773;106/440/774;107/441/775;108/442/776;109/443/777;110/444/778;111/445/779;112/446/780;113/447/781;114/448/782;115/449/783;116/450/784;117/451/785;118/452/786;119/453/787;120/454/788;121/455/789;122/456/790;123/457/791;124/458/792;125/459/793;126/460/794;127/461/795;128/462/796;129/463/797;130/464/798;131/465/799;132/466/800;133/467/801;134/468/802;135/469/803;136/470/804;137/471/805;138/472/806;139/473/807;140/474/808;141/475/809;142/476/810;143/477/811;144/478/812;145/479/813;146/480/814;147/481/815;148/482/816;149/483/817;150/484/818;151/485/819;152/486/820;153/487/821;154/488/822;155/489/823;156/490/824;157/491/825;158/492/826;159/493/827;160/494/828;161/495/829;162/496/830;163/497/831;164/498/832;165/499/833;166/500/834;167/501/835;168/502/836;169/503/837;和170/504/838。

[0567] 在一些实施例中,抗体包含根据以下CDR组中之一的六个CDR:SEQ ID NO:4/338/672/839/844/849;5/339/673/839/844/849;6/340/674/839/844/849;7/341/675/839/844/849;8/342/676/839/844/849;9/343/677/839/844/849;10/344/678/839/844/849;11/345/679/839/844/849;12/346/680/839/844/849;13/347/681/839/844/849;14/348/682/839/844/849;15/349/683/839/844/849;16/350/684/839/844/849;17/351/685/839/844/849;18/352/686/839/844/849;19/353/687/839/844/849;20/354/688/839/844/849;21/355/689/839/844/849;22/356/690/839/844/849;23/357/691/839/844/849;24/358/692/839/844/849;25/359/693/839/844/849;26/360/694/839/844/849;27/361/695/839/844/849;28/362/696/839/844/849;29/363/697/839/844/849;30/364/698/839/844/849;31/365/699/839/844/849;32/366/700/839/844/849;33/367/701/839/844/849;34/368/702/839/844/849;35/369/703/839/844/849;36/370/704/839/844/849;37/371/705/839/844/849;38/372/706/839/844/849;39/373/707/839/844/849;40/374/708/839/844/849;41/375/709/839/844/849;42/376/710/839/844/849;43/377/711/839/844/849;44/378/712/839/844/849;45/379/713/839/844/849;46/380/714/839/844/849;47/381/715/839/844/849;48/382/716/839/844/849;49/383/717/839/844/849;50/384/718/839/844/849;51/385/719/839/844/849;52/386/720/839/844/849;53/387/721/839/844/849;54/388/722/839/844/849;55/389/723/839/844/849;56/390/724/839/844/849;57/391/725/839/844/849;58/392/726/839/844/849;59/393/727/839/844/849;60/394/728/839/844/849;

61/395/729/839/844/849;62/396/730/839/844/849;63/397/731/839/844/849;64/398/732/839/844/849;65/399/733/839/844/849;66/400/734/839/844/849;67/401/735/839/844/849;68/402/736/839/844/849;69/403/737/839/844/849;70/404/738/839/844/849;71/405/739/839/844/849;72/406/740/839/844/849;73/407/741/839/844/849;74/408/742/839/844/849;75/409/743/839/844/849;76/410/744/839/844/849;77/411/745/839/844/849;78/412/746/839/844/849;79/413/747/839/844/849;80/414/748/839/844/849;81/415/749/839/844/849;82/416/750/839/844/849;83/417/751/839/844/849;84/418/752/839/844/849;85/419/753/839/844/849;86/420/754/839/844/849;87/421/755/839/844/849;88/422/756/839/844/849;89/423/757/839/844/849;90/424/758/839/844/849;91/425/759/839/844/849;92/426/760/839/844/849;93/427/761/839/844/849;94/428/762/839/844/849;95/429/763/839/844/849;96/430/764/839/844/849;97/431/765/839/844/849;98/432/766/839/844/849;99/433/767/839/844/849;100/434/768/839/844/849;101/435/769/839/844/849;102/436/770/839/844/849;103/437/771/839/844/849;104/438/772/839/844/849;105/439/773/839/844/849;106/440/774/839/844/849;107/441/775/839/844/849;108/442/776/839/844/849;109/443/777/839/844/849;110/444/778/839/844/849;111/445/779/839/844/849;112/446/780/839/844/849;113/447/781/839/844/849;114/448/782/839/844/849;115/449/783/839/844/849;116/450/784/839/844/849;117/451/785/839/844/849;118/452/786/839/844/849;119/453/787/839/844/849;120/454/788/839/844/849;121/455/789/839/844/849;122/456/790/839/844/849;123/457/791/839/844/849;124/458/792/839/844/849;125/459/793/839/844/849;126/460/794/839/844/849;127/461/795/839/844/849;128/462/796/839/844/849;129/463/797/839/844/849;130/464/798/839/844/849;131/465/799/839/844/849;132/466/800/839/844/849;133/467/801/839/844/849;134/468/802/839/844/849;135/469/803/839/844/849;136/470/804/839/844/849;137/471/805/839/844/849;138/472/806/839/844/849;139/473/807/839/844/849;140/474/808/839/844/849;141/475/809/839/844/849;142/476/810/839/844/849;143/477/811/839/844/849;144/478/812/839/844/849;145/479/813/840/845/850;146/480/814/840/845/850;147/481/815/840/845/850;148/482/816/840/845/850;149/483/817/840/845/850;150/484/818/840/845/850;151/485/819/840/845/850;152/486/820/840/845/850;153/487/821/840/845/850;154/488/822/840/845/850;155/489/823/840/845/850;156/490/824/840/845/850;157/491/825/840/845/850;158/492/826/840/845/850;159/493/827/840/845/850;160/494/828/840/845/850;161/495/829/840/845/850;162/496/830/840/845/850;163/497/831/840/845/850;164/498/832/840/845/850;165/499/833/840/845/850;166/500/834/840/845/850;167/501/835/840/845/850;168/502/836/840/845/850;169/503/837/840/845/850;170/504/838/840/845/850;145/479/813/841/846/851;146/480/814/841/846/851;147/481/815/841/846/851;148/482/816/841/846/851;149/483/817/841/846/851;150/484/818/841/846/851;151/485/819/841/846/851;152/486/820/841/846/851;153/487/821/841/846/851;154/488/822/841/846/851;155/489/823/841/846/851;156/490/824/841/846/851;157/491/825/841/846/851;158/492/826/841/846/851;159/493/827/841/846/851;160/494/

828/841/846/851;161/495/829/841/846/851;162/496/830/841/846/851;163/497/831/841/846/851;164/498/832/841/846/851;165/499/833/841/846/851;166/500/834/841/846/851;167/501/835/841/846/851;168/502/836/841/846/851;169/503/837/841/846/851;和170/504/838/841/846/851。

[0568] 在一些实施例中,分离的抗体包含根据以下组之一的三个Kabat HC CDR:HC CDR SEQ ID NO:171/505/672;172/506/673;173/507/674;174/508/675;175/509/676;176/510/677;177/511/678;178/512/679;179/513/680;180/514/681;181/515/682;182/516/683;183/517/684;184/518/685;185/519/686;186/520/687;187/521/688;188/522/689;189/523/690;190/524/691;191/525/692;192/526/693;193/527/694;194/528/695;195/529/696;196/530/697;197/531/698;198/532/699;199/533/700;200/534/701;201/535/702;202/536/703;203/537/704;204/538/705;205/539/706;206/540/707;207/541/708;208/542/709;209/543/710;210/544/711;211/545/712;212/546/713;213/547/714;214/548/715;215/549/716;216/550/717;217/551/718;218/552/719;219/553/720;220/554/721;221/555/722;222/556/723;223/557/724;224/558/725;225/559/726;226/560/727;227/561/728;228/562/729;229/563/730;230/564/731;231/565/732;232/566/733;233/567/734;234/568/735;235/569/736;236/570/737;237/571/738;238/572/739;239/573/740;240/574/741;241/575/742;242/576/743;243/577/744;244/578/745;245/579/746;246/580/747;247/581/748;248/582/749;249/583/750;250/584/751;251/585/752;252/586/753;253/587/754;254/588/755;255/589/756;256/590/757;257/591/758;258/592/759;259/593/760;260/594/761;261/595/762;262/596/763;263/597/764;264/598/765;265/599/766;266/600/767;267/601/768;268/602/769;269/603/770;270/604/771;271/605/772;272/606/773;273/607/774;274/608/775;275/609/776;276/610/777;277/611/778;278/612/779;279/613/780;280/614/781;281/615/782;282/616/783;283/617/784;284/618/785;285/619/786;286/620/787;287/621/788;288/622/789;289/623/790;290/624/791;291/625/792;292/626/793;293/627/794;294/628/795;295/629/796;296/630/797;297/631/798;298/632/799;299/633/800;300/634/801;301/635/802;302/636/803;303/637/804;304/638/805;305/639/806;306/640/807;307/641/808;308/642/809;309/643/810;310/644/811;311/645/812;312/646/813;313/647/814;314/648/815;315/649/816;316/650/817;317/651/818;318/652/819;319/653/820;320/654/821;321/655/822;322/656/823;323/657/824;324/658/825;325/659/826;326/660/827;327/661/828;328/662/829;329/663/830;330/664/831;331/665/832;332/666/833;333/667/834;334/668/835;335/669/836;336/670/837;和337/671/838。

[0569] 在一些实施例中,分离的抗体包含根据以下CDR组中之一的六个CDR:SEQ ID NO:171/505/672/839/844/849;172/506/673/839/844/849;173/507/674/839/844/849;174/508/675/839/844/849;175/509/676/839/844/849;176/510/677/839/844/849;177/511/678/839/844/849;178/512/679/839/844/849;179/513/680/839/844/849;180/514/681/839/844/849;181/515/682/839/844/849;182/516/683/839/844/849;183/517/684/839/844/849;184/518/685/839/844/849;185/519/686/839/844/849;186/520/687/839/844/849;187/521/688/839/844/849;188/522/689/839/844/849;189/523/690/839/844/849;

190/524/691/839/844/849;191/525/692/839/844/849;192/526/693/839/844/849;193/527/694/839/844/849;194/528/695/839/844/849;195/529/696/839/844/849;196/530/697/839/844/849;197/531/698/839/844/849;198/532/699/839/844/849;199/533/700/839/844/849;200/534/701/839/844/849;201/535/702/839/844/849;202/536/703/839/844/849;203/537/704/839/844/849;204/538/705/839/844/849;205/539/706/839/844/849;206/540/707/839/844/849;207/541/708/839/844/849;208/542/709/839/844/849;209/543/710/839/844/849;210/544/711/839/844/849;211/545/712/839/844/849;212/546/713/839/844/849;213/547/714/839/844/849;214/548/715/839/844/849;215/549/716/839/844/849;216/550/717/839/844/849;217/551/718/839/844/849;218/552/719/839/844/849;219/553/720/839/844/849;220/554/721/839/844/849;221/555/722/839/844/849;222/556/723/839/844/849;223/557/724/839/844/849;224/558/725/839/844/849;225/559/726/839/844/849;226/560/727/839/844/849;227/561/728/839/844/849;228/562/729/839/844/849;229/563/730/839/844/849;230/564/731/839/844/849;231/565/732/839/844/849;232/566/733/839/844/849;233/567/734/839/844/849;234/568/735/839/844/849;235/569/736/839/844/849;236/570/737/839/844/849;237/571/738/839/844/849;238/572/739/839/844/849;239/573/740/839/844/849;240/574/741/839/844/849;241/575/742/839/844/849;242/576/743/839/844/849;243/577/744/839/844/849;244/578/745/839/844/849;245/579/746/839/844/849;246/580/747/839/844/849;247/581/748/839/844/849;248/582/749/839/844/849;249/583/750/839/844/849;250/584/751/839/844/849;251/585/752/839/844/849;252/586/753/839/844/849;253/587/754/839/844/849;254/588/755/839/844/849;255/589/756/839/844/849;256/590/757/839/844/849;257/591/758/839/844/849;258/592/759/839/844/849;259/593/760/839/844/849;260/594/761/839/844/849;261/595/762/839/844/849;262/596/763/839/844/849;263/597/764/839/844/849;264/598/765/839/844/849;265/599/766/839/844/849;266/600/767/839/844/849;267/601/768/839/844/849;268/602/769/839/844/849;269/603/770/839/844/849;270/604/771/839/844/849;271/605/772/839/844/849;272/606/773/839/844/849;273/607/774/839/844/849;274/608/775/839/844/849;275/609/776/839/844/849;276/610/777/839/844/849;277/611/778/839/844/849;278/612/779/839/844/849;279/613/780/839/844/849;280/614/781/839/844/849;281/615/782/839/844/849;282/616/783/839/844/849;283/617/784/839/844/849;284/618/785/839/844/849;285/619/786/839/844/849;286/620/787/839/844/849;287/621/788/839/844/849;288/622/789/839/844/849;289/623/790/839/844/849;290/624/791/839/844/849;291/625/792/839/844/849;292/626/793/839/844/849;293/627/794/839/844/849;294/628/795/839/844/849;295/629/796/839/844/849;296/630/797/839/844/849;297/631/798/839/844/849;298/632/799/839/844/849;299/633/800/839/844/849;300/634/801/839/844/849;301/635/802/839/844/849;302/636/803/839/844/849;303/637/804/839/844/849;304/638/805/839/844/849;305/639/806/839/844/849;306/640/807/839/844/849;307/641/808/839/844/849;308/642/809/839/844/849;309/643/810/839/844/849;310/644/811/839/844/849;311/645/812/840/845/850;312/646/813/840/845/850;313/647/814/

840/845/850;314/648/815/840/845/850;315/649/816/840/845/850;316/650/817/840/845/850;317/651/818/840/845/850;318/652/819/840/845/850;319/653/820/840/845/850;320/654/821/840/845/850;321/655/822/840/845/850;322/656/823/840/845/850;323/657/824/840/845/850;324/658/825/840/845/850;325/659/826/840/845/850;326/660/827/840/845/850;327/661/828/840/845/850;328/662/829/840/845/850;329/663/830/840/845/850;330/664/831/840/845/850;331/665/832/840/845/850;332/666/833/840/845/850;333/667/834/840/845/850;334/668/835/840/845/850;335/669/836/840/845/850;336/670/837/840/845/850;337/671/838/840/845/850;311/645/812/841/846/851;312/646/813/841/846/851;313/647/814/841/846/851;314/648/815/841/846/851;315/649/816/841/846/851;316/650/817/841/846/851;317/651/818/841/846/851;318/652/819/841/846/851;319/653/820/841/846/851;320/654/821/841/846/851;321/655/822/841/846/851;322/656/823/841/846/851;323/657/824/841/846/851;324/658/825/841/846/851;325/659/826/841/846/851;326/660/827/841/846/851;327/661/828/841/846/851;328/662/829/841/846/851;329/663/830/841/846/851;330/664/831/841/846/851;331/665/832/841/846/851;332/666/833/841/846/851;333/667/834/841/846/851;334/668/835/841/846/851;335/669/836/841/846/851;336/670/837/841/846/851;和337/671/838/841/846/851。

[0570] 在某些实施例中,CDR可以根据本领域技术人员已知的任何CDR方案。在某些实施例中,CDR是Kabat CDR。在某些实施例中,CDR是Chothia CDR。在某些实施例中,抗体进一步包含V_H/V_L对的框架区。

5.8.1.包含所有六个CDR的抗体的变体

[0571] 在一些实施例中,本文提供的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3包含本披露中提供的说明性CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和/或CDR-L3序列的变体。

[0572] 在一些方面,CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Chothia或Kabat CDR-H1序列的变体。在一些方面,CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Chothia或Kabat CDR-H1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-H1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Chothia或Kabat CDR-H1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0573] 在一些方面,CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性Chothia或Kabat CDR-H2序列的变体。在一些方面,CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性Chothia或Kabat CDR-H2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-H2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性Chothia或Kabat CDR-H2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0574] 在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提

供的说明性CDR-H3序列的变体。在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-H3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-H3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-H3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0575] 在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L1序列的变体。在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L1序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L1序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L1序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0576] 在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L2序列的变体。在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L2序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L2序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L2序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

[0577] 在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的说明性CDR-L3序列的变体。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:与本披露中提供的说明性CDR-L3序列中的任一个具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列。在一些方面,CDR-L3序列包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:本披露中提供的具有1、2或3个氨基酸取代的说明性CDR-L3序列中的任一个。在一些方面,氨基酸取代是保守氨基酸取代。

6.种系

[0578] 在一些实施例中,特异性结合ROR1的抗体或缀合物的抗体是包含由特定种系基因或其变体编码的可变区的抗体。本文提供的说明性抗体包含由以下编码的可变区:重链可变区种系基因VH1-18、VH3-33、VH2-5、VH2-70和VH4-30-4或其变体;以及轻链可变区种系基因Vκ1-5、Vκ3-11、Vκ2-20、Vκ1-33和Vκ1-16,或其变体。

[0579] 本领域技术人员将认识到,当与由其他可变区种系基因或其变体编码的可变区组合时,本文提供的CDR序列也可以是有用的。特定地,当与由可变区种系基因或其变体编码的可变区组合时,本文提供的CDR序列可以是有用的,所述可变区种系基因或其变体在结构上与上述可变区种系基因类似。例如,在一些实施例中,本文提供的CDR-H序列可以与由选自V_H 1、V_H 2、V_H 3或V_H 4家族或其变体的可变区种系基因编码的可变区组合。在一些实施例中,本文提供的CDR-L序列可以与由选自Vκ1、Vκ2或Vκ3或其变体的可变区种系基因编码的可变区组合。

7.亲和力

[0580] 在一些实施例中,如K_D所示的抗体对ROR1的亲和力小于约10^{-5}M、小于约10^{-6}M、小于约10^{-7}M、小于约10^{-8}M、小于约10^{-9}M或小于约10^{-10}M。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-7}M和10^{-11}M之间。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-7}M和10^{-10}M之间。在一些实施例中,

抗体的亲和力在约10^{-7}M和10^{-9}M之间。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-7}M和10^{-8}M之间。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-8}M和10^{-11}M之间。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-8}M和10^{-10}M之间。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-9}M和10^{-11}M之间。在一些实施例中,抗体的亲和力在约10^{-9}M和10^{-10}M之间。

[0581] 在一些实施例中,抗体对人ROR1、人ROR1胞外结构域或人ROR1内各个结构域的亲和力(通过25℃下的表面等离子共振确定并以K_D表示)是约1.39x10^{-10}M至约1.01x 10^{-7}M。在一些实施例中,抗体对人ROR1的亲和力(通过25℃下的表面等离子共振确定并以K_D表示)是约5.04x 10^{-10}M至约9.76x 10^{-8}M。在一些实施例中,抗体对人ROR1的亲和力(通过25℃下的表面等离子共振确定并以K_D表示)是约1.06x 10^{-9}M至约2.45x 10^{-8}M。在一些实施例中,抗体对人ROR1的亲和力是约以下实例中针对人ROR1报告的K_D值中的任一个。

[0582] 在一些实施例中,抗体具有至少约$10^4M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。在一些实施例中,抗体具有至少约$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。在一些实施例中,抗体具有至少约$10^6M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。在一些实施例中,抗体具有约$10^4M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^7M^{-1}\times sec^{-1}$之间的$k_a$。在一些实施例中,抗体具有约$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^7M^{-1}\times sec^{-1}$之间的$k_a$。在一些实施例中,抗体具有约$10^6M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^7M^{-1}\times sec^{-1}$之间的$k_a$。

[0583] 在一些实施例中,当与人ROR1、人ROR1胞外结构域或人ROR1内的各个结构域缔合时,抗体具有,如在25℃下通过表面等离子共振确定的,从约9.17x$10^4M^{-1}\times sec^{-1}$至约5.94×$10^6M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。在一些实施例中,当与人ROR1缔合时,抗体具有,如在25℃下通过表面等离子共振确定的,从约1.71×$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$至约1.17×$10^6M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。在一些实施例中,当与人ROR1缔合时,抗体具有,如在25℃下通过表面等离子共振确定的,从约2.56×$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$至约7.75×$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$的$k_a$。在一些实施例中,当与人ROR1缔合时,抗体具有约以下实例中针对人ROR1报告的k_a值中的任一个的k_a。

[0584] 在一些实施例中,抗体具有约$10^{-5}sec^{-1}$或更小的k_d。在一些实施例中,抗体具有约$10^{-4}sec^{-1}$或更小的k_d。在一些实施例中,抗体具有约$10^{-3}sec^{-1}$或更小的k_d。在一些实施例中,抗体具有约$10^{-2}sec^{-1}$和约$10^{-5}sec^{-1}$之间的k_d。在一些实施例中,抗体具有约$10^{-2}sec^{-1}$和约$10^{-4}sec^{-1}$之间的k_d。在一些实施例中,抗体具有约$10^{-3}sec^{-1}$和约$10^{-5}sec^{-1}$之间的k_d。

[0585] 在一些实施例中,当从人ROR1、人ROR1胞外结构域或人ROR1内的各个结构域解离时,抗体具有,如在25℃下通过表面等离子共振确定的,从约1.01×$10^{-4}sec^{-1}$至约0.05sec^{-1}的k_d。在一些实施例中,当从人ROR1解离时,抗体具有,如在25℃下通过表面等离子共振确定的,从约2.27×$10^{-4}sec^{-1}$至约0.01sec^{-1}的k_d。在一些实施例中,当从人ROR1解离时,抗体具有,如在25℃下通过表面等离子共振确定的,从约5.05×$10^{-4}sec^{-1}$至约8.50x $10^{-3}sec^{-1}$的k_d。在一些实施例中,当从人ROR1解离时,抗体具有约以下实例中针对人ROR1报告的k_d值中的任一个的k_d。

[0586] 在一些方面,K_D、k_a和k_d是在25℃下确定的。在一些实施例中,K_D、k_a和k_d是通过表面等离子共振确定的。在一些实施例中,K_D、k_a和k_d根据本文提供的实例中描述的方法确定的。

8.表位箱

[0587] 在一些实施例中,抗体与包含SEQ ID NO:854-1020中任一个的抗体结合相同的表位。在一些实施例中,抗体与包含上述V_H-V_L对中任一个的抗体结合相同的表位。在一些实施例中,抗体与包含SEQ ID NO:854-1020中任一个的抗体竞争表位结合。在一些实施例中,抗

体与包含上述V_H-V_L对中任一个的抗体竞争表位结合。

9.糖基化变体

[0588] 在某些实施例中,可以改变抗体以增加、减少或消除其糖基化的程度。多肽的糖基化通常是"N-连接的"或"O-连接的"。

[0589] "N-连接的"糖基化是指碳水化合物部分附接至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸(其中X是除脯氨酸之外的任何氨基酸)是用于碳水化合物部分与天冬酰胺侧链的酶促附接的识别序列。因此,多肽中这些三肽序列中任一个的存在产生了潜在的糖基化位点。

[0590] "O-连接的"糖基化是指糖N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖之一与羟基氨基酸(最常见的是丝氨酸或苏氨酸,尽管也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸)的附接。

[0591] 对抗体的N-连接的糖基化位点的添加或缺失可以通过改变氨基酸序列来实现,使得产生或去除上述的三肽序列中的一个或多个。O-连接的糖基化位点的添加或缺失可以通过在抗体序列中或对抗体序列(视情况而定)的一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基的添加、缺失或取代来完成。

10.Fc变体

[0592] 在某些实施例中,可以将氨基酸修饰引入本文提供的抗体的Fc区中以产生Fc区变体。在某些实施例中,Fc区变体拥有一些但不是全部效应子功能。此类抗体可用于例如其中抗体体内半衰期很重要但某些效应子功能是不必要或有害的应用中。效应子功能的实例包括补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体介导的补体介导的细胞毒性(ADCC)。许多取代或具有改变的效应子功能的取代或缺失是本领域已知的。

[0593] 在一些实施例中,Fc在至少一个C_H3序列中包含一个或多个修饰。在一些实施例中,Fc在至少一个C_H2序列中包含一个或多个修饰。例如,Fc可以包括选自以下组中的一个或多个修饰,该组由以下组成:V262E、V262D、V262K、V262R、V262S、V264S、V303R和V305R。在一些实施例中,Fc是单个多肽。在一些实施例中,Fc是多个肽,例如,两个多肽。Fc区域中的示例性修饰在例如2017年6月14日提交的国际专利申请号PCT/US2017/037545中进行了描述。

[0594] 可以使用体外和/或体内测定来确认CDC和/或ADCC活性的改变。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定来测量Fcγ R结合。用于介导ADCC的初级细胞NK细胞仅表达Fcγ RIII,而单核细胞表达Fcγ RI、Fcγ RII和Fcγ RIII。造血细胞上的FcR表达总结于Ravetch和Kinet,Ann.Rev.Immunol.[免疫学年鉴],1991,9:457-492中,该文献通过引用以其整体并入。

[0595] 评估目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例提供于美国专利号5,500,362和5,821,337;Hellstrom等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1986,83:7059-7063;Hellstrom等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1985,82:1499-1502;和Bruggemann等人,J.Exp.Med.[实验医学杂志],1987,166:1351-1361;其中的每个通过引用以其整体并入。可用于此类测定的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。可替代地或另外地,可以使用例如Clynes等人Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1998,95:652-656(通过引用以其整体并入)中披露的动物模型在体内评估目的分子的ADCC活性。

[0596] 还可以进行C1q结合测定以确认抗体无法结合C1q并因此缺乏CDC活性。C1q结合测定的实例包括WO 2006/029879和WO 2005/100402中描述的那些,其中的每个通过引用以其整体并入。

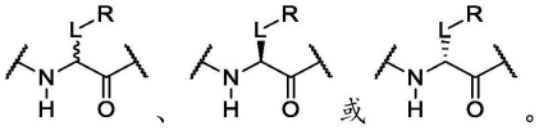
[0597] 补体活化测定包括以下中描述的那些,例如在Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods[免疫学方法杂志],1996,202:163-171;Cragg等人,Blood[血液],2003,101:1045-1052;以及Cragg和Glennie,Blood[血液],2004,103:2738-2743;其中的每个通过引用以其整体并入。

[0598] FcRn结合和体内清除率(半衰期确定)也可以例如使用Petkova等人,Intl.Immunol.[国际免疫学],2006,18:1759-1769(通过引用以其整体并入)中描述的方法来测量。

11.经修饰的氨基酸

[0599] 当抗体缀合物包含经修饰的氨基酸时,经修饰的氨基酸可以是从业者认为合适的任何经修饰的氨基酸。在特定实施例中,经修饰的氨基酸包含可用于与接头前体或有效载荷前体形成共价键的反应性基团。在某些实施例中,经修饰的氨基酸是非天然氨基酸。在某些实施例中,反应性基团选自由氨基、羧基、乙酰基、肼基、酰肼基、半卡巴肼基、硫烷基、叠氮基和炔基组成的组。经修饰的氨基酸还描述于例如WO 2013/185115和WO 2015/006555中,其中的每个通过引用以其整体并入本文。

[0600] 在某些实施例中,氨基酸残基是根据以下式中的任一个:



本领域技术人员将认识到抗体通常由L-氨基酸构成。然而,对于非天然氨基酸,本发明的方法和组合物为从业者提供了使用位点特异性位置处的L-、D-或外消旋非天然氨基酸的能力。在某些实施例中,本文所述的非天然氨基酸包括天然氨基酸的D-版本和天然氨基酸的外消旋版本。

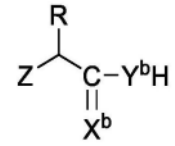
[0601] 在上述式中,波浪线表示与抗体的其余多肽链连接的键。这些非天然氨基酸可以并入多肽链中,就像天然氨基酸并入相同的多肽链中一样。在某些实施例中,非天然氨基酸通过酰胺键并入多肽链,如式中所示。

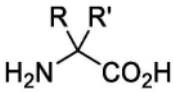
[0602] 在上述式中,在不受限制的情况下,R表示任何官能团,只要氨基酸残基与天然氨基酸残基不同即可。在某些实施例中,R可以是疏水基团、亲水基团、极性基团、酸性基团、碱性基团、螯合基团、反应性基团、治疗性部分或标记部分。在某些实施例中,R选自由$R^{1a}NR^{2a}R^{3a}$、$R^{1a}C(=O)R^{2a}$、$R^{1a}C(=O)OR^{2a}$、$R^{1a}N_3$、$R^{1a}C(\equiv CH)$组成的组。在这些实施例中,R^{1a}选自由键、亚烷基、亚杂烷基、亚芳基、亚杂芳基组成的组。R^{2a}和R^{3a}各自独立地选自由氢、烷基和杂烷基组成的组。

[0603] 在一些实施例中,非天然编码的氨基酸包括侧链官能团,其与20种常见氨基酸中未发现的官能团(包括但不限于叠氮基、酮、醛和氨基氧基基团)有效且选择性地反应,以形成稳定的缀合物。例如,包括含有叠氮基官能团的非天然编码的氨基酸的抗原结合多肽可以与聚合物(包括但不限于聚(乙二醇))或可替代地含有炔烃部分的第二多肽反应形成稳定的缀合物,导致叠氮化物和炔烃官能团选择性反应形成Huisgen[3+2]环加成产物。

[0604] 可适用于本发明并且可用于与水溶性聚合物反应的示例性非天然编码的氨基酸包括但不限于具有羰基、氨基氧基、肼、酰肼、半卡巴肼、叠氮化物和炔烃反应性基团的那些。在一些实施例中,非天然编码氨基酸包含糖部分。此类氨基酸的实例包括N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基-L-半乳糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-苏氨酸、N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-天冬酰胺和O-甘露糖胺基-L-丝氨酸。此类氨基酸的实例还包括其中氨基酸和糖之间天然存在的N-或O-连接被自然界中不常见的共价连接(包括但不限于烯烃、肟、硫醚、酰胺等)替代的实例。此类氨基酸的实例还包括天然存在的蛋白质中不常见的糖,例如2-脱氧葡萄糖、2-脱氧半乳糖等。

[0605] 本文提供的许多非天然编码的氨基酸是可商购的,例如,来自西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)(圣路易斯,密苏里州,美国)、诺瓦生化公司(Novabiochem)(EMD生物科学公司(EMD Biosciences)的部门,达姆施塔特,德国)或派普泰克公司(Peptech)(伯灵顿,马萨诸塞州,美国)。不可商购的那些任选地如本文所提供的来合成或使用本领域技术人员已知的标准方法来合成。对于有机合成技术,参见,例如,Organic Chemistry[有机化学],作者Fessendon和Fessendon(1982,第二版,Willard Grant Press[威拉德·格兰特出版社],马萨诸塞州波士顿);Advanced Organic Chemistry[高级有机化学],作者March(第三版,1985,Wiley and Sons[威利父子公司],纽约);以及Advanced Organic Chemistry[高级有机化学],作者Carey和Sundberg(第三版,A部分和B部分,1990,普莱纽姆出版社[Plenum Press],纽约)。还参见美国专利申请公开2003/0082575和2003/0108885,其通过引用并入本文。除了含有非天然侧链的非天然氨基酸之外,可适用于本发明的非天然氨基酸还任选地包含经修饰的主链结构,包括但不限于如式II-1和III-1的结构所示:





其中Z典型地包含OH、NH_2、SH、NH-R'或S-R';X^b和Y^b可以相同或不同,典型地包含S或O,并且R和R'任选地相同或不同,典型地选自具有式I-I的非天然氨基酸的本文所述的R基团的相同组成列表以及氢。例如,本发明的非天然氨基酸任选地包含如式II-I和III-I所示的氨基或羧基基团中的取代。这种类型的非天然氨基酸包括但不限于α-羟基酸、α-硫代酸、α-氨基硫代甲酸酯,包括但不限于具有对应于常见二十种天然氨基酸的侧链或非天然侧链。另外,α-碳处的取代任选地包括但不限于L、D或α-α-二基取代的氨基酸,例如D-谷氨酸、D-丙氨酸、D-甲基-O-酪氨酸、氨基丁酸等。其他结构性替代方案包括环状氨基酸,例如脯氨酸类似物以及3、4、6、7、8和9元环脯氨酸类似物,P和y氨基酸,例如取代的β-丙氨酸和γ-氨基丁酸。

[0606] 许多非天然氨基酸基于天然氨基酸,例如酪氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸等,并且适用于本发明。酪氨酸类似物包括但不限于对位取代的酪氨酸、邻位取代的酪氨酸和间位取代的酪氨酸,其中取代的酪氨酸包含包括但不限于酮基基团(包括但不限于乙酰基基团)、苯甲酰基基团、氨基基团、肼、羟基胺、硫醇基团、羧基基团、异丙基基团、甲基基团、C_6-C_{20}直

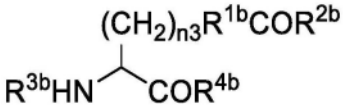
链或支链烃、饱和或不饱和烃、O-甲基基团、聚醚基团、硝基基团、炔基基团等。此外,还考虑了多取代的芳基环。可能适用于本发明的谷氨酰胺类似物包括但不限于α-羟基衍生物、γ-取代的衍生物、环状衍生物和酰胺取代的谷氨酰胺衍生物。可适用于本发明的苯丙氨酸类似物的实例包括但不限于对位取代的苯丙氨酸、邻位取代的苯丙氨酸和间位取代的苯丙氨酸,其中取代基包含包括但不限于羟基基团、甲氧基基团、甲基基团、烯丙基基团、醚、叠氮基、碘、溴、酮基基团(包括但不限于乙酰基基团)、苯甲酰基、炔基基团等。可适用于本发明的非天然氨基酸的具体实例包括但不限于对乙酰基-L-苯丙氨酸、O-甲基-L-酪氨酸、L-3-(2-萘基)丙氨酸、3-甲基-苯丙氨酸、O-4-烯丙基-L-酪氨酸、4-丙基-L-酪氨酸、三-O-乙酰基-GlcNAcβ-丝氨酸、L-多巴、氟化的苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸、对酰基-L-苯丙氨酸、对苯甲酰基-L-苯丙氨酸、L-磷酸丝氨酸、膦酰基丝氨酸、膦酰基酪氨酸、对碘苯丙氨酸、对溴苯丙氨酸、对氨基-L-苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸和对炔丙基氧基-苯丙氨酸等。可适用于本发明的多种非天然氨基酸的结构的实例提供于例如标题为“In vivo incorporation of unnatural amino acids.[非天然氨基酸的体内并入]”的WO 2002/085923中。对于另外的甲硫氨酸类似物,还参见Kiick等人.,(2002)Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation[将叠氮化物并入重组蛋白中,通过施陶丁格连接进行化学选择性修饰],PNAS[美国国家科学院院刊]99:19-24。

[0607] 许多适用于本发明的非天然氨基酸是可商购的,例如,来自西格玛公司(Sigma)(美国)或阿德里奇公司(Aldrich)(密尔沃基,威斯康星州,美国)。不可商购的那些任选地如本文所提供地来合成或如各种出版物中所提供地来合成或使用本领域技术人员已知的标准方法来合成。对于有机合成技术,参见,例如,Organic Chemistry[有机化学],作者Fessendon和Fessendon(1982,第二版,Willard Grant Press[威拉德·格兰特出版社],马萨诸塞州波士顿);Advanced Organic Chemistry[高级有机化学],作者March(第三版,1985,Wiley and Sons[威利父子公司],纽约);以及Advanced Organic Chemistry[高级有机化学],作者Carey和Sundberg(第三版,A部分和B部分,1990,普莱纽姆出版社[Plenum Press],纽约)。描述非天然氨基酸合成的另外的出版物包括,例如,标题为“In vivo incorporation of Unnatural Amino Acids[非天然氨基酸的体内并入]”的WO 2002/085923;Matsoukas等人,(1995)J.Med.Chem.[药物化学杂志],38,4660-4669;King,F.E.&Kidd,D.A.A.(1949)A New Synthesis of Glutamine and of γ-Dipeptides of Glutamic Acid from Phthylated Intermediates.[从苯基化中间体合成谷氨酰胺和谷氨酸γ-二肽]J.Chem.Soc.[化学学会杂志],3315-3319;Friedman,O.M.&Chatterrji,R.(1959)Synthesis of Derivatives of Glutamine as Model Substrates for Anti-Tumor Agents.[作为抗肿瘤药剂的模型底物的谷氨酰胺衍生物的合成]J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]81,3750-3752;Craig,J.C.等人(1988)Absolute Configuration of the Enantiomers of 7-Chloro-4[[4-(diethylamino)-1-methylbutyl]amino]quinoline(Chloroquine).[7-氯-4[[4-(二乙基氨基)-1-甲基丁基]氨基]喹啉(氯喹)对映异构体的绝对构型]J.Org.Chem.[有机化学杂志]53,1167-1170;Azoulay,M.,Vilmont,M.&Frappier,F.(1991)Glutamine analogues as Potential Antimalarials[作为潜在的抗疟药的谷氨酰胺类似物],Eur.J.Med.Chem.[欧洲药物化学杂志]26,201-5;Koskinen,

A.M.P.&Rapoport,H.(1989)Synthesis of4-Substituted Prolines as Conformationally Constrained Amino Acid Analogues.[作为构象受限氨基酸类似物的4-取代的脯氨酸的合成]J.Org.Chem.[有机化学杂志]54,1859-1866;Christie,B.D.&Rapoport,H.(1985)Synthesis of Optically Pure Pipecolates from L-Asparagine.[由L-天冬酰胺合成光学纯的哌啶甲酸酯]Application to the Total Synthesis of(+)-Apovincamine through Amino Acid Decarbonylation and Iminium Ion Cyclization.[通过氨基酸脱羰基化和亚胺离子环化全合成(+)-阿扑长春胺]J.Org.Chem.[有机化学杂志]1989:1859-1866;Barton等人,(1987)Synthesis of Novel a-Amino-Acids and Derivatives Using Radical Chemistry:Synthesis of L-and D-a-Amino-Adipic Acids,L-a-aminopimelic Acid and Appropriate Unsaturated Derivatives.[利用自由基化学合成新型a-氨基酸及其衍生物:合成L-和D-a-氨基-己二酸、L-a-氨基庚二酸及适当的不饱和衍生物]Tetrahedron Lett.[四面体通讯]43:4297-4308;以及Subasinghe等人,(1992)Quisqualic acid analogues:synthesis of beta-heterocyclic 2-aminopropanoic acid derivatives and their activity at a novel quisqualate-sensitized site.[使君子氨酸类似物:β-杂环2-氨基丙酸衍生物的合成及其在新型使君子氨酸酯敏化位点的活性]J.Med.Chem.[药物化学杂志]35:4602-7。还参见,2003年12月22日提交的题为“Protein Arrays[蛋白阵列]”的专利申请,2002年12月22日提交的序列号10/744,899和序列号60/435,821。

[0608] 具有羰基反应性基团的氨基酸允许经由亲核加成或醛醇缩合反应等进行多种反应来连接分子(包括但不限于PEG或其他水溶性分子)。

[0609] 示例性的含羰基氨基酸可以如下表示:



其中n3是0-10;R^{1b}是烷基、芳基、经取代的烷基或经取代的芳基;R^{2b}是H、烷基、芳基、经取代的烷基和经取代的芳基;以及R^{3b}是H、氨基酸、多肽或氨基末端修饰基团,以及R^{4b}是H、氨基酸、多肽或羧基末端修饰基团。在一些实施例中,n3是1,R^{1b}是苯基并且R^{2b}是简单烷基(即,甲基、乙基或丙基)并且酮部分位于相对于烷基侧链的对位。在一些实施例中,n3是1,R^{1b}是苯基并且R^{2b}是简单烷基(即,甲基、乙基或丙基)并且酮部分位于相对于烷基侧链的间位。

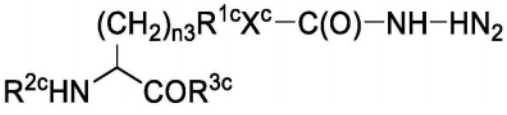
[0610] 在一些实例中,带有相邻羟基和氨基基团的非天然编码氨基酸可以作为“掩蔽的”醛官能基并入多肽中。例如,5-羟基赖氨酸带有与ε胺相邻的羟基基团。生成醛的反应条件典型地涉及在温和条件下添加摩尔过量的偏高碘酸钠以避免多肽内其他位点处的氧化。氧化反应的pH典型地是约7.0。典型的反应涉及向多肽的缓冲溶液中添加约1.5摩尔过量的偏高碘酸钠,随后在黑暗中孵育约10分钟。参见例如美国专利号6,423,685,其以引用并入本文。

[0611] 羰基官能团可以在温和条件下在水性溶液中选择性地与含肼、酰肼、羟基胺或半卡巴肼的试剂反应,分别形成相应的腙、肟或半卡巴腙连接,其在生理条件下是稳定的。参见例如Jencks,W.P.,J.Am.Chem.Soc.[美国化学协会杂志]81,475-481(1959);Shao,J.和

Tam,J.P.,J.Am.Chem.Soc.[美国化学协会杂志]117:3893-3899(1995)。此外,羰基基团的独特反应性允许在其他氨基酸侧链存在的情况下进行选择性修饰。参见例如Cornish,V.W.,等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学协会杂志]118:8150-8151(1996);Geoghegan,K.F.&Stroh,J.G.,Bioconjug.Chem.[生物缀合化学]3:138-146(1992);Mahal,L.K.,等人,Science[科学]276:1125-1128(1997)。

[0612] 含有亲核基团的非天然编码的氨基酸,例如肼、酰肼或半卡巴肼,允许与多种亲电子基团(包括但不限于与PEG或其他水溶性聚合物)反应形成缀合物。

[0613] 示例性的含肼、酰肼或半卡巴肼的氨基酸可以如下表示:



其中n3是0-10;R^{1c}是烷基、芳基、经取代的烷基或经取代的芳基或不存在;X^c是O、N或S或不存在;R^{2c}是H、氨基酸、多肽或氨基末端修饰基团,以及R^{3c}是H、氨基酸、多肽或羧基末端修饰基团。

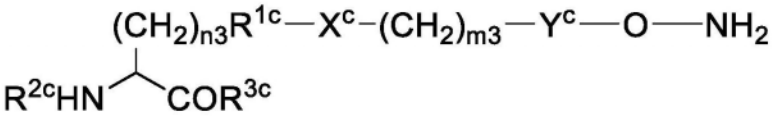
[0614] 在一些实施例中,n3是4,R^{1c}不存在,且X是N。在一些实施例中,n3是2,R^{1c}不存在,且X不存在。在一些实施例中,n3是1,R^{1c}是苯基,X是O,并且氧原子位于芳基环上的脂肪族基团的对位。

[0615] 含酰肼、酰肼和半卡巴肼的氨基酸可从商业来源获得。例如,L-谷氨酸-γ-酰肼可从西格玛化学公司(Sigma Chemical)(圣路易斯,密苏里州)获得。本领域技术人员可以制备商业上不可获得的其他氨基酸。参见例如美国专利号6,281,211,其通过引用并入本文。

[0616] 含有带有酰肼、肼或半卡巴肼官能团的非天然编码的氨基酸的多肽可以与多种含有醛或具有类似化学反应性的官能团的分子有效且选择性地反应。参见例如Shao,J.和Tam,J.,J.Am.Chem.Soc.[美国化学协会杂志]117:3893-3899(1995)。与20种常见氨基酸(包括但不限于丝氨酸或苏氨酸的羟基基团或赖氨酸的氨基基团和N末端)上存在的亲核基团相比,酰肼、肼和半卡巴肼官能团的独特反应性使它们对醛、酮和其他亲电子基团的反应性显著更强。

[0617] 含有氨基氧基(也称为羟基胺)基团的非天然编码的氨基酸允许与多种亲电子基团(包括但不限于与PEG或其他水溶性聚合物)反应形成缀合物。像肼、酰肼和半卡巴肼一样,氨基氧基基团的增强的亲核性使其与各种含有醛或具有类似化学反应性的其他官能团的分子有效且选择性地反应。参见例如Shao,J.和Tam,J.,J.Am.Chem.Soc.[美国化学协会杂志]117:3893-3899(1995);H.Hang和C.Bertozzi,Acc.Chem.Res.[化学研究进展]34:727-736(2001)。然而,与肼基团反应的结果是相应的腙,然而,肟通常由氨基氧基基团与含羰基基团(例如酮)的反应形成。

[0618] 含有氨基氧基基团的示例性氨基酸可以如下表示:



其中n3是0-10;R^{1c}是烷基、芳基、经取代的烷基或经取代的芳基或不存在;X^c是O、N、S或不存在;m3是0-10;Y^c=C(O)或不存在;R^{2c}是H、氨基酸、多肽或氨基末端修饰基团,以及R^{3c}是H、氨基酸、多肽或羧基末端修饰基团。在一些实施例中,n3是1,R^{1a}是苯基,X^c是O,m是

1,并且Y^c存在。在一些实施例中,n3是2,R^{1c}和X^c不存在,m3是0,并且Y^c不存在。

[0619] 含氨基氧基的氨基酸可以由容易获得的氨基酸前体(高丝氨酸、丝氨酸和苏氨酸)制备。参见例如M.Carrasco和R.Brown,J.Org.Chem.[有机化学杂志]68:8853-8858(2003)。某些含氨基氧基的氨基酸,例如L-2-氨基-4-(氨基氧基)丁酸)已从天然来源中分离出来(Rosenthal,G.等人,Life Sci.[生命科学]60:1635-1641(1997)。本领域技术人员可以制备其他含氨基氧基的氨基酸。

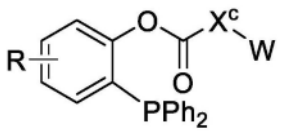
[0620] 叠氮化物和炔烃官能团的独特反应性使其对于多肽和其他生物分子的选择性修饰极其有用。有机叠氮化物,特别是脂肪族叠氮化物和炔烃通常对常见的反应性化学条件是稳定的。特定地,叠氮化物和炔烃官能团两者对于天然存在的多肽中发现的20种常见氨基酸的侧链(即,R基团)均呈惰性。然而,当靠近时,叠氮基团和炔烃基团的"弹簧加载"性质就会显露出来,并且它们经由Huisgen[3+2]环加成反应选择性且有效地反应,以生成相应的三唑。参见例如,Chin J.,等人,Science[科学]301:964-7(2003);Wang,Q.,等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]125,3192-3193(2003);Chin,J.W.,等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]124:9026-9027(2002)。

[0621] 因为Huisgen环加成反应涉及选择性环加成反应(参见例如,Padwa,A.,在COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS[综合有机合成]中,第4卷,(编辑Trost,B.M.,1991),第1069-1109页;Huisgen,R.在1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION CHEMISTRY[1,3-偶极环加成化学]中,(编辑Padwa,A.,1984),第1-176页)而不是亲核取代,带有含叠氮化物和炔烃的侧链的非天然编码的氨基酸的并入允许在非天然编码的氨基酸的位置处选择性地修饰所得多肽。涉及含叠氮化物或炔烃的抗体的环加成反应可以在室温下在水性条件下通过以下进行:在还原剂的存在下添加Cu(II)(包括但不限于以催化量的$CuSO_4$的形式)用于以催化量将Cu(II)原位还原为Cu(I)。参见例如,Wang,Q.,等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学学会杂志]125,3192-3193(2003);Tornoe,C.W.,等人,J.Org.Chem.[有机化学杂志]67:3057-3064(2002);Rostovtsev,等人,Angew.Chem.Int.Ed.[应用化学国际版]41:2596-2599(2002)。示例性还原剂包括但不限于抗坏血酸盐、金属铜、奎宁、氢醌、维生素K、谷胱甘肽、半胱氨酸、Fe^{2+}、Co^{2+}和施加的电位。

[0622] 在一些情况下,当期望叠氮化物和炔烃之间的Huisgen[3+2]环加成反应时,抗原结合多肽包含非天然编码的氨基酸,该非天然编码的氨基酸包含炔烃部分,并且附接至氨基酸的水溶性聚合物包含叠氮化物部分。可替代地,也可以进行逆反应(即,与氨基酸上的叠氮化物部分和水溶性聚合物上存在的炔烃部分)。

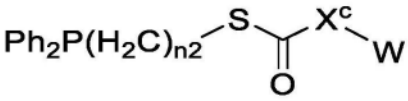
[0623] 叠氮化物官能团还可以与含有芳基酯的水溶性聚合物选择性地反应,并用芳基膦部分适当官能化以生成酰胺连接。芳基膦基团原位还原叠氮化物,然后所得胺与近端酯连接有效反应以生成相应的酰胺。参见例如,E.Saxon和C.Bertozzi,Science[科学]287,2007-2010(2000)。含叠氮化物的氨基酸可以是烷基叠氮化物(包括但不限于2-氨基-6-叠氮基-1-己酸)或芳基叠氮化物(对叠氮基-苯丙氨酸)。

[0624] 含有芳基酯和膦部分的示例性水溶性聚合物可以如下表示:



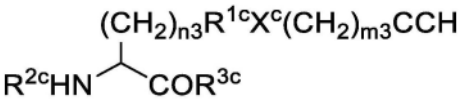
其中X^c可以是O、N、S或不存在,Ph是苯基,W是水溶性聚合物且R可以是H、烷基、芳基、经取代的烷基和经取代的芳基基团。示例性R基团包括但不限于-CH_2、-$C(CH_3)_3$、-OR'、-NR'R"、-SR'、-卤素、-C(O)R'、—CONR'R"、-$S(O)_2$R'、-$S(O)_2$NR'R"、-CN和-NO_2。R'、R"、R"'和R""各自独立地指氢、经取代或未取代的杂烷基、经取代或未取代的芳基(包括但不限于经1-3个卤素取代的芳基)、经取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基基团或芳基烷基基团。当本发明的化合物包含多于一个R基团时,例如,当存在R'、R"、R"'和R""基团中的多于一个时,每个R基团被独立地选择为分别是R'、R"、R"'和R""基团。当R'和R"附接至同一氮原子时,它们可以与氮原子组合形成5、6或7元环。例如,-NR'R"意在包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。通过以上对取代基的讨论,本领域技术人员将理解,术语"烷基"意在包括包含与氢基团以外的基团键合的碳原子的基团,例如卤代烷基(包括但不限于-CF_3和-CH_2CF_3)和酰基(包括但不限于—C(O)CH_3、-C(O)CF_3、-C(O)CH_2OCH_3等)。

[0625] 叠氮化物官能团还可以与含有硫酯的水溶性聚合物选择性地反应,并用芳基膦部分适当官能化以生成酰胺连接。芳基膦基团原位还原叠氮化物,然后生成的胺与硫酯连接有效反应,生成相应的酰胺。含有硫酯和膦部分的示例性水溶性聚合物可以如下表示:



其中n2是1-10;Xc可以是O、N、S或不存在,Ph是苯基,并且W是水溶性聚合物。

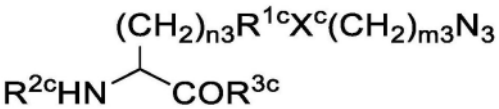
[0626] 示例性的含炔烃氨基酸可以如下表示:



其中n3是0-10;R^{1c}是烷基、芳基、经取代的烷基或经取代的芳基或不存在;X^c是O、N、S或不存在;m3是0-10,R^{2c}是H、氨基酸、多肽或氨基末端修饰基团,以及R^{3c}是H、氨基酸、多肽或羧基末端修饰基团。在一些实施例中,n3是1,R^{1c}是苯基,Xc不存在,m3是0并且乙炔部分位于相对于烷基侧链的对位。在一些实施例中,n3是1,R^{1c}是苯基,X^c是O,m3是1并且炔丙基氧基基团位于相对于烷基侧链的对位(即,O-炔丙基-酪氨酸)。在一些实施例中,n3是1,R^{1c}和X^c不存在,并且m3是0(即,炔丙基甘氨酸)。

[0627] 含炔烃氨基酸是可商购的。例如,炔丙基甘氨酸可从肽技术公司(Peptech)(伯灵顿,马萨诸塞州)商购获得。可替代地,可以根据标准方法制备含炔烃氨基酸。例如,对炔丙基氧基苯丙氨酸可以例如如Deiters,A.,等人,J.Am.Chem.Soc.[美国化学会志]125:11782-11783(2003)中所述来合成,以及4-炔基-L-苯丙氨酸可以如Kayser,B.,等人,Tetrahedron[四面体]53(7):2475-2484(1997)中所述来合成。其他含炔烃氨基酸可由本领域技术人员制备。

[0628] 示例性的含叠氮化物氨基酸可以如下表示:



其中n3是0-10;R^{1c}是烷基、芳基、经取代的烷基、经取代的芳基或不存在;X^c是O、N、S或不存在;m3是0-10;R^{2c}是H、氨基酸、多肽或氨基末端修饰基团,以及R^{3c}是H、氨基酸、多肽或羧基末端修饰基团。在一些实施例中,n3是1,R^{1c}是苯基,X^c不存在,m3是0并且叠氮化物部

分位于烷基侧链的对位。在一些实施例中,n3是0-4并且R^{1c}和X^c不存在,并且m3＝0。在一些实施例中,n3是1,R^{1c}是苯基,X^c是O,m3是2并且对叠氮乙氧基部分位于相对于烷基侧链的对位。

[0629] 含叠氮化物的氨基酸可从商业来源获得。例如,4-叠氮基苯丙氨酸可以从肯天进出口国际公司(Chem-Impex International,Inc.)(伍德戴尔,伊利诺伊州)获得。对于那些不可商购的含叠氮化物的氨基酸,可使用本领域技术人员已知的标准方法相对容易地制备叠氮基团,包括但不限于经由合适的离去基团(包括但不限于卤化物、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯)的置换或经由适当受保护的内酯的打开。参见例如Advanced Organic Chemistry[高级有机化学],作者March(第三版,1985,Wiley and Sons[威利父子公司],纽约)。

[0630] β-取代的氨基硫醇官能团的独特反应性使它们对于经由噻唑烷的形成选择性修饰含有醛基团的多肽和其他生物分子非常有用。参见例如J.Shao和J.Tam,J.Am.Chem.Soc.[美国化学协会杂志]1995,117(14)3893-3899。在一些实施例中,β-取代的氨基硫醇氨基酸可以并入抗体中,然后与包含醛官能团的水溶性聚合物反应。在一些实施例中,水溶性聚合物、药物缀合物或其他有效载荷可以经由噻唑烷的形成而与包含β-取代的氨基硫醇氨基酸的抗体多肽偶联。

[0631] 有用的非天然氨基酸的特定实例包括但不限于对乙酰基-L-苯丙氨酸、O-甲基-L-酪氨酸、L-3-(2-萘基)丙氨酸、3-甲基-苯丙氨酸、O-4-烯丙基-L-酪氨酸、4-丙基-L-酪氨酸、三-O-乙酰基-GlcNAc b-丝氨酸、L-多巴、氟化的苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸、对叠氮基-L-苯丙氨酸、对酰基-L-苯丙氨酸、对苯甲酰基-L-苯丙氨酸、L-磷酸丝氨酸、膦酰基丝氨酸、膦酰基酪氨酸、对碘苯丙氨酸、对溴苯丙氨酸、对氨基-L-苯丙氨酸、异丙基-L-苯丙氨酸和对炔丙基氧基-苯丙氨酸。进一步有用的实例包括N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基-L-半乳糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-苏氨酸、N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-天冬酰胺和O-甘露糖胺基-L-丝氨酸。

[0632] 在特定实施例中,非天然氨基酸选自对乙酰基-苯丙氨酸、对乙炔基-苯丙氨酸、对炔丙基氧基苯丙氨酸、对叠氮基-甲基-苯丙氨酸和对叠氮基-苯丙氨酸。一种特别有用的非天然氨基酸是对叠氮基苯丙氨酸。本领域技术人员已知该氨基酸残基促进与例如带有炔基基团的化合物的Huisgen[3+2]环加成反应(所谓的“点击”化学反应)。该反应使本领域技术人员容易且快速地在非天然氨基酸的位点特异性位置处缀合至抗体。

[0633] 在某些实施例中,第一反应性基团是炔基部分(包括但不限于在非天然氨基酸对炔丙基氧基苯丙氨酸中,其中该炔丙基基团有时也称为乙炔部分),以及第二反应性基团是叠氮基部分,并且可以使用[3+2]环加成化学。在某些实施例中,第一反应性基团是叠氮基部分(包括但不限于在非天然氨基酸对叠氮基-L-苯丙氨酸中)以及第二反应性基团是炔基部分。

[0634] 上述式中,每个L表示二价接头。二价接头可以是本领域技术人员已知的任何二价接头。通常,二价接头能够与非天然氨基酸的官能部分R和同源反应性基团(例如,α碳)形成共价键。有用的二价键是键、亚烷基、经取代的亚烷基、亚杂烷基、经取代的亚杂烷基、亚芳基、经取代的亚芳基、亚杂芳基和经取代的亚杂芳基。在某些实施例中,L是C_{1-10}亚烷基或C_{1-10}亚杂烷基。

[0635] 本文所述的方法和组合物中使用的非天然氨基酸具有以下四种特性中的至少一

种:(1)非天然氨基酸侧链上的至少一个官能团具有至少一种与20种常见遗传编码的氨基酸(即,丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸)的化学反应性正交的特征和/或活性和/或反应性,或至少与包括非天然氨基酸的多肽中存在的天然存在的氨基酸的化学反应性正交;(2)引入的非天然氨基酸对20种常见的遗传编码氨基酸基本上呈化学惰性;(3)非天然氨基酸可以稳定地并入多肽中,优选地具有与天然存在的氨基酸相当的稳定性或在典型的生理条件下的稳定性,以及进一步优选地此类并入可以经由体内系统发生;以及(4)非天然氨基酸包括肟官能团或可通过与试剂反应而转化为肟基团的官能团,优选在不破坏包含非天然氨基酸的多肽的生物特性的条件下(当然,除非此类生物特性的破坏是修饰/转化的目的),或者当转化可以在pH在约4至约8之间的水性条件下发生时,或者当非天然氨基酸上的反应位点是亲电子位点时。可以将任意数量的非天然氨基酸引入多肽中。非天然氨基酸还可包括受保护或掩蔽的肟或受保护基团或受掩蔽基团,所述受保护基团或受掩蔽基团在受保护基团的脱保护或受掩蔽基团的去掩蔽后可转化为肟基团。非天然氨基酸还可以包括受保护的或受掩蔽的羰基或二羰基基团,其在受保护基团的脱保护或受掩蔽基团的去掩蔽之后可以转化为羰基或二羰基基团,从而可与羟基胺或肟反应形成肟基团。

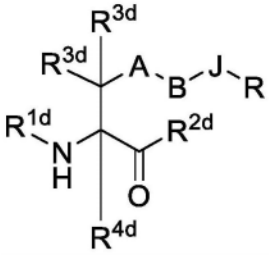
[0636] 在进一步的实施例中,可以在本文所述的方法和组合物中使用的非天然氨基酸包括但不限于包含光活化的交叉接头的氨基酸、自旋标记的氨基酸、荧光氨基酸、金属结合性氨基酸、含金属的氨基酸、放射性氨基酸、具有新颖官能团的氨基酸、与其他分子共价或非共价相互作用的氨基酸、光笼的和/或可光异构化的氨基酸、包含生物素或生物素类似物的氨基酸、糖基化的氨基酸例如糖取代的丝氨酸、其他碳水化合物修饰的氨基酸、含酮基的氨基酸、含醛的氨基酸、包含聚乙二醇或其他聚醚的氨基酸、重原子取代的氨基酸、化学可切割的和/或可光解的氨基酸,与天然氨基酸相比具有延长侧链(包括但不限于聚醚或长链烃类,包括但不限于大于约5或大于约10个碳)的氨基酸、碳连接的含糖氨基酸、氧化还原活性氨基酸、含氨基硫代酸的氨基酸、以及包含一个或多个有毒部分的氨基酸。

[0637] 在一些实施例中,非天然氨基酸包含糖部分。此类氨基酸的实例包括N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基-L-半乳糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-苏氨酸、N-乙酰基-L-葡糖胺基-L-天冬酰胺和O-甘露糖胺基-L-丝氨酸。此类氨基酸的实例还包括其中氨基酸和糖之间天然存在的N-或O-连接被自然界中不常见的共价连接(包括但不限于烯烃、肟、硫醚、酰胺等)替代的实例。此类氨基酸的实例还包括天然存在的蛋白质中不常见的糖,例如2-脱氧葡萄糖、2-脱氧半乳糖等。

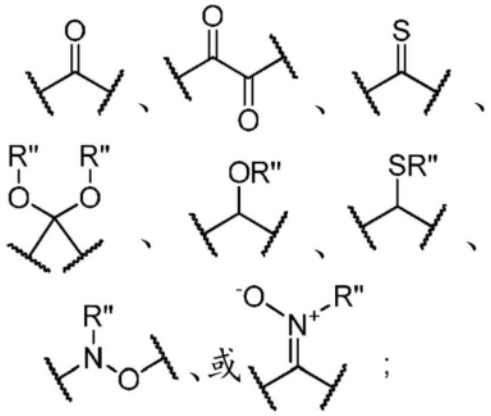
[0638] 通过并入非天然氨基酸并入抗体中的化学部分提供了多肽的多种优点和操作。例如,羰基或二羰基官能团(包括酮基或醛官能团)的独特反应性允许在体内和体外用多种含肼或羟胺的试剂中的任何一种选择性修饰抗体。例如,重原子非天然氨基酸可用于定相x射线结构数据。使用非天然氨基酸位点特异性引入重原子还提供了选择重原子位置的选择性和灵活性。例如,光反应性非天然氨基酸(包括但不限于具有二苯甲酮和芳基叠氮化物(包括但不限于苯基叠氮化物)侧链的氨基酸)允许多肽的有效体内和体外光交联。光反应性非天然氨基酸的实例包括但不限于对叠氮基-苯丙氨酸和对苯甲酰基-苯丙氨酸。然后,具有光反应性非天然氨基酸的抗体可以通过光反应性基团的激发随意交联—这提供时间控制。

在非限制性实例中,非天然氨基的甲基基团可以被同位素标记的(包括但不限于被甲基基团)取代,作为局部结构和动力学的探针,包括但不限于在使用核磁共振和振动光谱的情况下。

[0639] 具有亲电反应性基团的氨基酸允许经由各种化学反应(包括但不限于亲核加成反应)来连接分子的各种反应。此类亲电反应性基团包括羰基或二羰基基团(包括酮基或醛基团)、羰基类或二羰基类基团(其具有与羰基或二羰基基团类似的反应性并且在结构上与羰基或二羰基基团类似)、受掩蔽的羰基或掩蔽的二羰基基团(其可以很容易地转化为羰基或二羰基基团)、或受保护的羰基或受保护的二羰基基团(其在脱保护后具有与羰基或二羰基基团类似的反应性)。此类氨基酸包括具有式(I-1)结构的氨基酸:



其中:A是任选的,并且当存在时为低级亚烷基、经取代的低级亚烷基、低级亚环烷基、经取代的低级亚环烷基、低级亚烯基、经取代的低级亚烯基、亚炔基、低级亚杂烷基、经取代的亚杂烷基、低级亚杂环烷基、经取代的低级亚杂环烷基、亚芳基、经取代的亚芳基、亚杂芳基、经取代的亚杂芳基、亚烷芳基、经取代的亚烷芳基、亚芳烷基或经取代的亚芳烷基;B是任选的,并且当存在时为选自由以下组成的组的接头:低级亚烷基、经取代的低级亚烷基、低级亚烯基、经取代的低级亚烯基、低级亚杂烷基、经取代的低级亚杂烷基、-O-、-O-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-S-、-S-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、$-S(O)_k-$(其中k为1、2或3)、$-S(O)_k$(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-C(O)-、$-NS(O)_2-$、$-OS(O)_2-$、-C(O)-(亚烷基或经取代亚烷基)-、-C(S)-、-C(S)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、—N(R')-、-NR'-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、—C(O)N(R')-、-CON(R')-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-CSN(R')-、-CSN(R')-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、—N(R')CO-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-N(R')C(O)O-、$—S(O)_kN(R')-$、—N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(S)N(R')-、$-N(R')S(O)_kN(R')-$、-N(R')-N=、—C(R')=N-、—C(R')=N-N(R')-、-C(R')=N-N=、$-C(R')_2-N=N-$和$-C(R')_2-N(R')-N(R')-$,其中每个R'独立地是H、烷基或经取代的烷基;J是



;

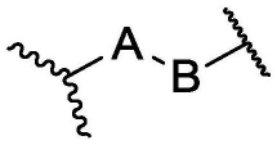
R是H、烷基、经取代的烷基、环烷基或经取代的环烷基;每个R"独立地是H、烷基、经

取代的烷基或保护基团,或者当存在多于一个R”基团时,两个R”任选地形成杂环烷基;R^{1d}是H、氨基保护基团、树脂、氨基酸、多肽或多核苷酸;并且R^{2d}是OH、酯保护基团、树脂、氨基酸、多肽或多核苷酸;R^{3d}和R^{4d}各自独立地是H、卤素、低级烷基或经取代的低级烷基,或R^{3d}和R^{4d}或两个R^{3d}基团任选地形成环烷基或杂环烷基;或-A-B-J-R基团一起形成双环或三环环烷基或杂环烷基,其包含至少一个羰基基团(包括二羰基基团)、受保护的羰基基团(包括受保护的二羰基基团)或受掩蔽的羰基基团(包括受掩蔽的二羰基基团);或-J-R基团一起形成单环或双环环烷基或杂环烷基,其包含至少一个羰基基团(包括二羰基基团)、受保护的羰基基团(包括受保护的二羰基基团)或掩蔽的羰基基团(包括掩蔽的二羰基基团);条件是当A是亚苯基并且每个R^{3d}是H时,B存在;并且当A是-$(CH_2)_4$-并且每个R^{3d}是H时,B不是-NHC(O)(CH_2CH_2)-;并且当A和B不存在并且每个R^{3d}是H时,R不是甲基。此类非天然氨基酸可以是盐的形式,或者可以并入非天然氨基酸多肽、聚合物、多糖或多核苷酸中并且任选地经翻译后修饰。

[0640] 在某些实施例中,式(I-1)的化合物在弱酸性条件下在水溶液中稳定至少1个月。在某些实施例中,式(I-1)的化合物在弱酸性条件下稳定至少2周。在某些实施例中,式(I-1)的化合物在弱酸性条件下稳定至少5天。在某些实施例中,这样的酸性条件是pH 2至8。

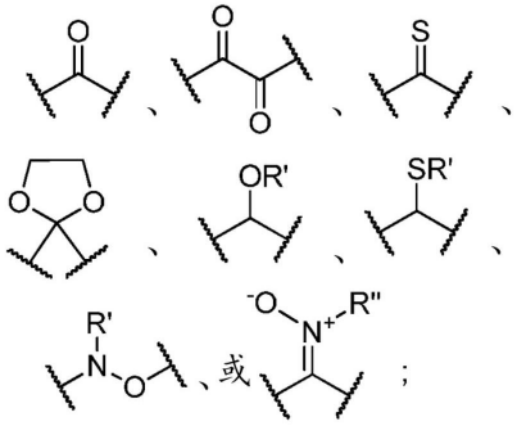
[0641] 在式(I-1)的化合物的某些实施例中,B是低级亚烷基、经取代的低级亚烷基、-O-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-C(R’)=N-N(R’)-、—N(R’)CO-、-C(O)-、-C(R’)=N-、-C(O)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-CON(R’)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-S(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-S(O)(亚烷基或经取代的亚烷基)-或—$S(O)_2$(亚烷基或经取代的亚烷基)-。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,B是-O(CH_2)-、-CH=N-、-CH=N-NH-、-$NHCH_2$-、—NHCO-、-C(O)-、-C(O)-(CH_2)-、—CONH-(CH_2)-、-SCH_2-、-S(=O)CH_2-或—$S(O)_2CH_2$-。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R是C_1-$_6$烷基或环烷基。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R是-CH_3、-CH$(CH_3)_2$或环丙基。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{1d}是H、叔丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)、N-乙酰基、四氟乙酰基(TFA)或苄基氧基羰基(Cbz)。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{1d}是树脂、氨基酸、多肽或多核苷酸。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{2d}是OH、O-甲基、O-乙基或O-叔丁基。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{2d}是树脂、氨基酸、多肽或多核苷酸。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{2d}是多核苷酸。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{2d}是核糖核酸(RNA)。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{2d}是tRNA。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,tRNA特异性识别选择密码子。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,选择密码子选自由以下组成的组:琥珀密码子、赭石密码子、卵白石密码子、独特密码子、稀有密码子、非天然密码子、五碱基密码子和四碱基密码子。在式(I-1)的化合物的某些实施例中,R^{2d}是抑制子tRNA。

[0642] 在式(I-2)的化合物的某些实施例中,



选自由以下组成的组:(i)A是经取代的低级亚烷基、C_4-亚芳基、经取代的亚芳基、亚杂芳基、经取代的亚杂芳基、亚烷芳基、经取代的亚烷芳基、亚芳烷基或经取代的亚芳烷基;B是任选的,并且当存在时是选自由以下组成的组的二价接头:低级亚烷基、经取代的低

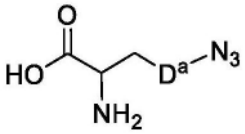
级亚烷基、低级亚烯基、经取代的低级亚烯基、-O-、-O-(亚烷基或取代的亚烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NS(O)$_2$-、—OS(O)$_2$-、-C(O)-、-C(O)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-C(S)-、-N(R')-、-C(O)N(R')-、-CON(R')-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-CSN(R')-、—N(R')CO-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-N(R')C(O)O-、-N(R')C(S)-、-S(O)N(R')、—S(O)$_2$N(R')、-N(R')C(O)N(R')-、—N(R')C(S)N(R')-、-N(R')S(O)N(R')-、—N(R')S(O)$_2$N(R')-、-N(R')-N=、-C(R')=N-N(R')-、—C(R')=N-N=、-C(R')$_2$-N=N-和—C(R')$_2$-N(R')-N(R')-;(ii)A是任选的,并且当存在时是经取代的低级亚烷基、C_4-亚芳基、经取代的亚芳基、亚杂芳基、经取代的亚杂芳基、亚烷芳基、经取代的亚烷芳基、亚芳烷基或经取代的亚芳烷基;B是选自由以下组成的组的二价接头:低级亚烷基、经取代的低级亚烷基、低级亚烯基、经取代的低级亚烯基、-O-、-O-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-S-、-S(O)-、—S(O)$_2$-、-NS(O)$_2$-、-OS(O)$_2$-、-C(O)-、-C(O)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、—C(S)-、-N(R')-、-C(O)N(R')-、-CON(R')-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-CSN(R')-、—N(R')CO-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-N(R')C(O)O-、-N(R')C(S)-、-S(O)N(R')、—S(O)$_2$N(R')、-N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(S)N(R')-、-N(R')S(O)N(R')-、—N(R')S(O)$_2$N(R')-、—N(R')-N=、-C(R')=N-N(R')-、-C(R')=N-N=、-C(R')$_2$-N=N-和—C(R')$_2$-N(R')-N(R')-;(iii)A是低级亚烷基;B是任选的,并且当存在时是选自由以下组成的组的二价接头:低级亚烷基、经取代的低级亚烷基、低级亚烯基、经取代的低级亚烯基、-O-、-O-(亚烷基或取代的亚烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NS(O)$_2$-、—OS(O)$_2$-、-C(O)-、-C(O)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-C(S)-、-N(R')-、-C(O)N(R')-、-CSN(R')-、-CON(R')-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-N(R')C(O)O-、-N(R')C(S)-、—S(O)N(R')、-S(O)$_2$N(R')、—N(R')C(O)N(R')-、-N(R')C(S)N(R')-、-N(R')S(O)N(R')-、—N(R')S(O)$_2$N(R')-、-N(R')-N=、-C(R')=N-N(R')-、-C(R')=N-N=、-C(R')$_2$-N=N-和—C(R')$_2$-N(R')-N(R')-;并且(iv)A是亚苯基;B是选自由以下组成的组的二价接头:低级亚烷基、经取代的低级亚烷基、低级亚烯基、经取代的低级亚烯基、-O-、—O-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NS(O)$_2$-、—OS(O)$_2$-、—C(O)-、—C(O)-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-C(S)-、-N(R')-、-C(O)N(R')-、—CON(R')-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-CSN(R')-、-N(R')CO-(亚烷基或经取代的亚烷基)-、-N(R')C(O)O-、-N(R')C(S)-、-S(O)N(R')、-S(O)$_2$N(R')、—N(R')C(O)N(R')-、—N(R')C(S)N(R')-、-N(R')S(O)N(R')-、-N(R')S(O)$_2$N(R')-、-N(R')-N=、-C(R')'N-N(R')-、—C(R')=N-N=、-C(R')$_2$-N=N-和-C(R')$_2$-N(R')-N(R')-;J是



每个R'独立地是H、烷基或经取代的烷基;R^{1d}是任选的,并且当存在时,是H、氨基保

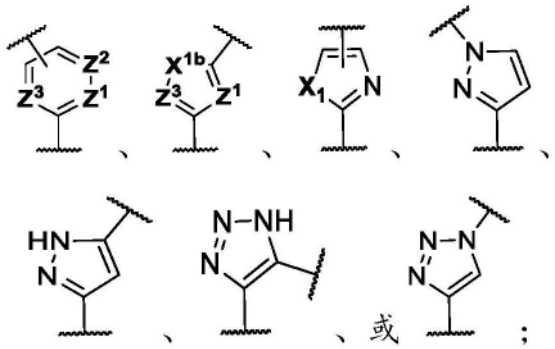
护基团、树脂、氨基酸、多肽或多核苷酸;并且R^{2d}是任选的,并且当存在时,是OH、酯保护基团、树脂、氨基酸、多肽或多核苷酸;并且每个R^{3d}和R^{4d}独立地是H、卤素、低级烷基或经取代的低级烷基;并且R是H、烷基、经取代的烷基、环烷基或经取代的环烷基。

[0643] 在某些实施例中,非天然氨基酸可根据式XIX:

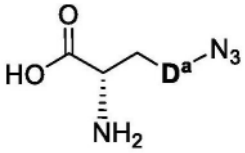


式 XIX;

或其盐,其中:D^a是-Ar-W^{3a}-或-W^{1a}-Y^{1a}-C(O)-Y^{2a}-W^{2a}-;Ar是

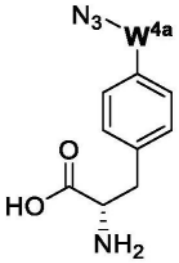


W^{1a}、W^{2a}和W^{3a}各自独立地是单键或低级亚烷基;每个X^{1b}独立地是-NH-、-O-或-S-;每个Y^{1a}独立地是单键、-NH-或-O-;每个Y^{2a}独立地是单键、-NH-、-O-或N连接的或C连接的吡咯烷基;并且Z^1、Z^2和Z^3之一是-N-,并且Z^1、Z^2和Z^3中的其他独立地是-CH-。在某些实施例中,非天然氨基酸是根据式XIXa:



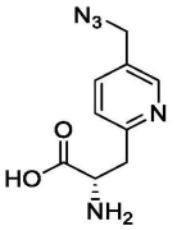
式 XIXa;

其中D^a是在式XIX的上下文中定义的。在某些实施例中,非天然氨基酸是根据式XIXb:

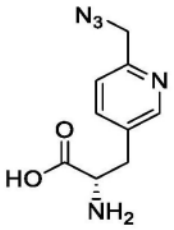


式 XIXb;

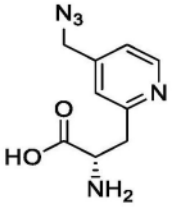
或其盐,其中W^{4a}是C_1-C_{10}亚烷基。在进一步的实施例中,W^{4a}是C_1-C_5亚烷基。在实施例中,W^{4a}是C_1-C_3亚烷基。在实施例中,W^{4a}是C_1亚烷基。在特定实施例中,非天然氨基酸选自由以下组成的组:



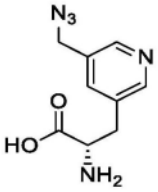
(1)



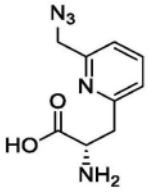
(2)



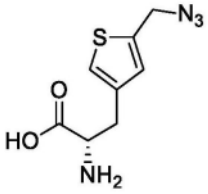
(3)



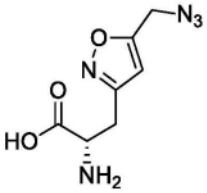
(4)



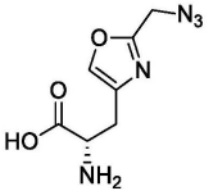
(5)



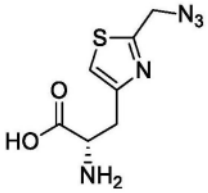
(6)



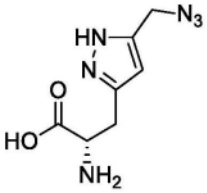
(7)



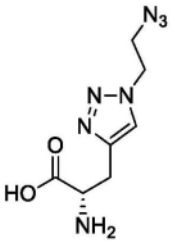
(8)



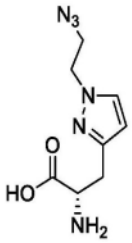
(9)



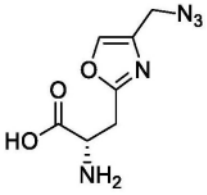
(10)



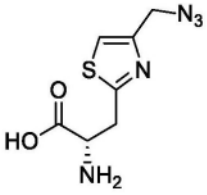
(11)



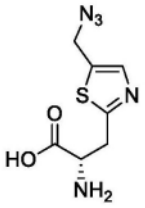
(12)



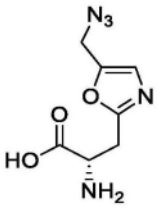
(13)



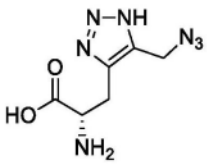
(14)



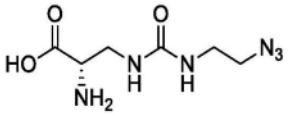
(15)



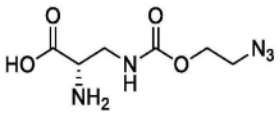
(16)



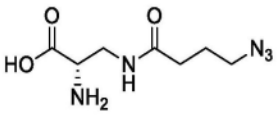
(17)



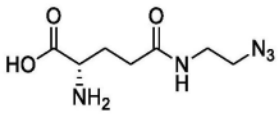
(18)



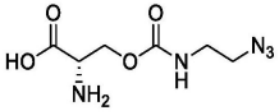
(19)



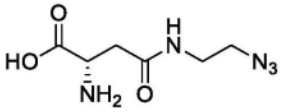
(20)



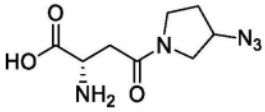
(21)



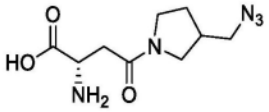
(22)



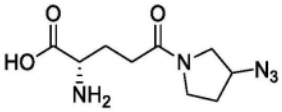
(23)



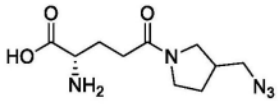
(24)



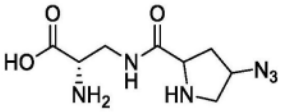
(25)



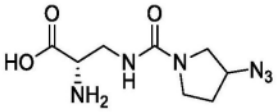
(26)



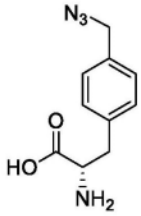
(27)



(28)

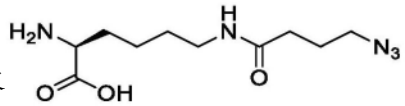


(29)



(30);

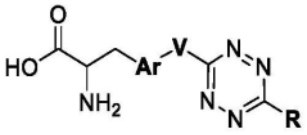
以及



(40);

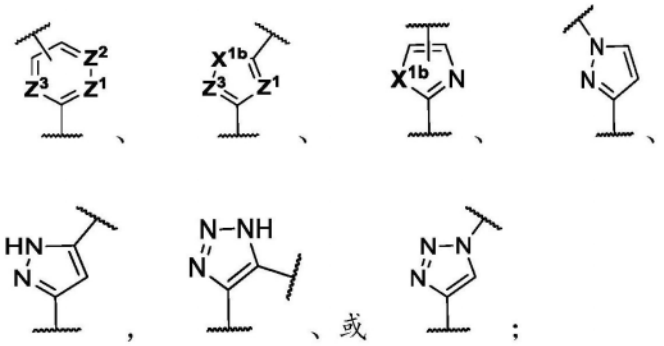
或其盐。此类非天然氨基酸可以是盐的形式,或者可以并入非天然氨基酸多肽、聚合物、多糖或多核苷酸中并且任选地经翻译后修饰。

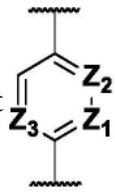
[0644] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式I:



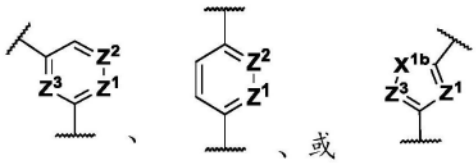
式 I;

或其盐,其中Ar是:



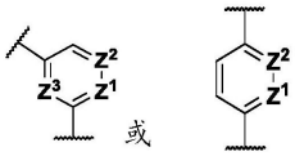
V是单键、低级亚烷基,或-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是低级亚烷基,另一个是-NH-、-O-或-S-;每个X^{1b}独立地是-NH-、-O-或-S-;Z^1、Z^2和Z^3之一是-CH-或-N-,并且Z^1、Z^2和Z^3中的其他各自独立地是-CH-;并且R是低级烷基。在某些实施例中,当Ar是  并且V是-NH-时,则Z^1、Z^2和Z^3之一是-N-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。

[0645] 在某些实施例中,Ar是



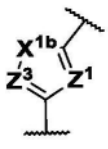
并且Z^1、Z^2、Z^3和X^{1b}如式I的上下文中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在根据本段的某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-。在根据本段的某些实施例中,Z^1是N。在根据本段的某些实施例中,Z^2是N。在根据本段的某些实施例中,Z^3是N。在根据本段的某些实施例中,Z^1是CH,Z^3是CH且X^{1b}是S。

[0646] 在某些实施例中,Ar是



并且Z^1、Z^2和Z^3如式I的上下文中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、－O-或-S-。在根据本段的某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-。在根据本段的某些实施例中,Z^1是N。在根据本段的某些实施例中,Z^2是N。在根据本段的某些实施例中,Z^3是N。

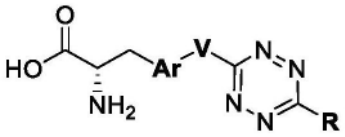
[0647] 在某些实施例中,Ar是



并且Z^1、Z^3和X^1是如式I-1的上下文中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-

W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在根据本段的某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-。在根据本段的某些实施例中,Z^1是N。在根据本段的某些实施例中,Z^3是N。在根据本段的某些实施例中,Z^1是CH,Z^3是CH且X^{1b}是S。

[0648] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式Ia:

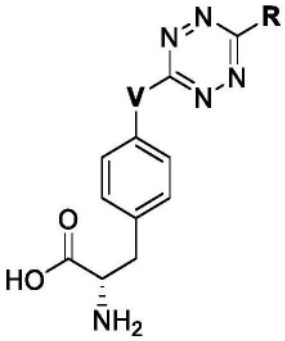


式 I-1a;

其中Ar、V、和R在式I-1的上下文中定义。

[0649] 在实施例中,提供式I-1和I-1a中任一个的化合物,其中V是单键。在另一个实施例中,提供式I-1和I-1a中任一个的化合物,其中V是-NH-。在另一个实施例中,提供式I-1和I-1a中任一个的化合物,其中V是-CH_2NH-。

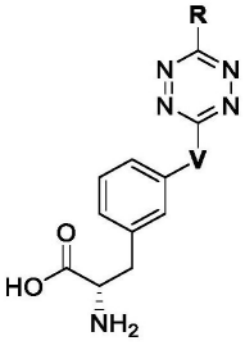
[0650] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式II-1:



式 II-1;

或其盐,其中V和R是如式I-1中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键或-CH_2NH-;并且R是甲基。

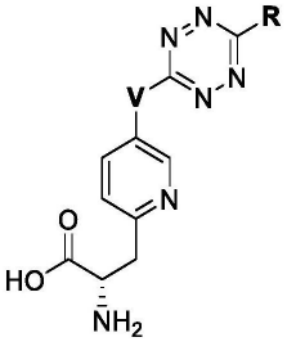
[0651] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式III-1:



式 III-1;

或其盐,其中V和R是如式I-1中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

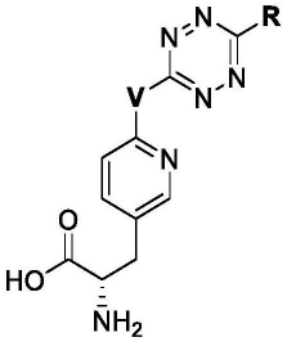
[0652] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式IV-1:



式 IV-1;

或其盐,其中V和R是如式I-1中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

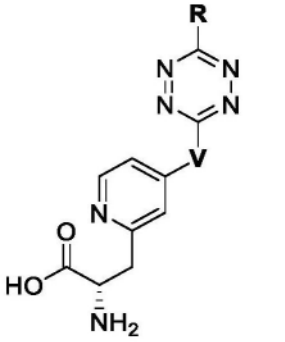
[0653] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式V-1:



式 V-1;

或其盐,其中V和R是如式I中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

[0654] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式VI-1:

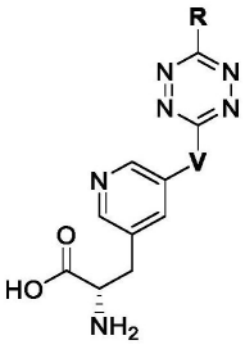


式 VI-1;

或其盐,其中V和R是如式I中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-

NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

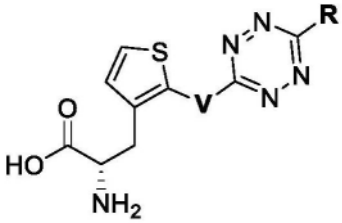
[0655] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式VII-1:



式 VII;

或其盐,其中V和R是如式I中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

[0656] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式VIII-1:



式 VIII-1;

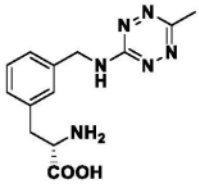
或其盐,其中V和R是如式I中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

[0657] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式IX-1:

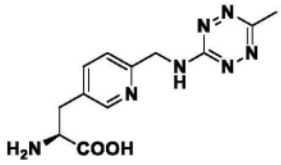
式 IX-1;

或其盐,其中V和R是如式I-1中所定义。在根据本段的某些实施例中,V是-W^{1a}-W^{2a}-;W^{1a}和W^{2a}之一不存在或是-CH_2-,并且另一个是-NH-、-O-或-S-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或－CH_2NH-。在某些实施例中,V是单键、-NH-或-CH_2NH-;并且R是甲基。

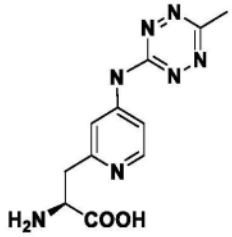
[0658] 在某些实施例中,经修饰的氨基酸根据式51-62中的任一个:



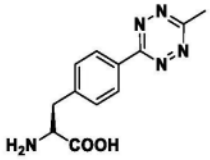
(51)



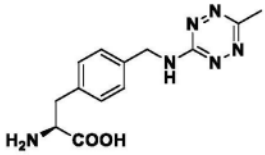
(52)



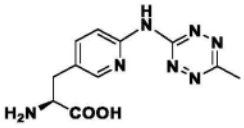
(53)



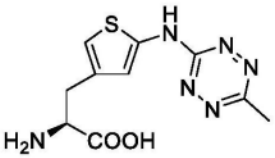
(54)



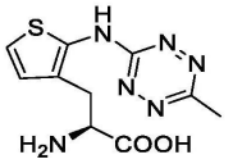
(55)



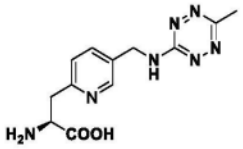
(56)



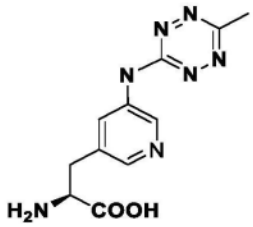
(57)



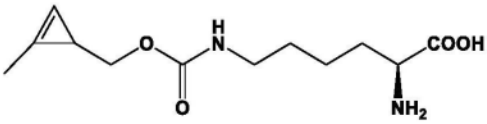
(58)



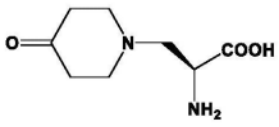
(59)



(60)



(61)



(62)

或其盐。

[0659] 在某些实施例中,非天然氨基酸选自由上述化合物30、53、56、59、60、61和62组成的组。在某些实施例中,非天然氨基酸是化合物30。在某些实施例中,非天然氨基酸是化合物56。在一些实施例中,非天然氨基酸是化合物61。在一些实施例中,非天然氨基酸是化合物62。

12.抗体和抗体缀合物的制备

12.1.抗原制备

[0660] 用于分离抗体的ROR1蛋白可以是完整的ROR1或ROR1的片段。完整的ROR1蛋白或ROR1片段可以是分离的蛋白或由细胞表达的蛋白的形式。可用于生成抗体的ROR1的其他形式对于本领域技术人员来说是显而易见的。

12.2.单克隆抗体

[0661] 单克隆抗体可以例如使用由Kohler等人,Nature[自然],1975,256:495-497(通过引用以其整体并入)首次描述的杂交瘤方法和/或通过重组DNA方法(参见例如,美国专利号4,816,567,通过引用以其整体并入)获得。还可以例如使用基于噬菌体或酵母的文库来获得单克隆抗体。参见例如,美国专利号8,258,082和8,691,730,其中的每个通过引用以其整体并入。

[0662] 在杂交瘤方法中,对小鼠或其他合适的宿主动物进行免疫以引发产生或能够产生将特异性结合用于免疫的蛋白质的抗体的淋巴细胞。可替代地,可以在体外免疫淋巴细胞。然后使用合适的融合剂例如聚乙二醇将淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合以形成杂交瘤细胞。参见Goding J.W.,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice[单克隆抗体:原则与实践]第3版(1986)Academic Press[学术出版社],圣地亚哥,加利福尼亚州,通过引用以其整体并入。

[0663] 将杂交瘤细胞接种并在合适的培养基中生长,所述培养基含有一种或多种抑制未融合的亲本骨髓瘤细胞生长或存活的物质。例如,如果亲本骨髓瘤细胞缺少次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT或HPRT),杂交瘤的培养基典型地包含次黄嘌呤、氨蝶呤和胸苷("HAT培养基"),所述物质阻止HGPRT缺陷型细胞的生长。

[0664] 有用的骨髓瘤细胞是那些能够有效融合、通过所选抗体生产细胞支持抗体的稳定高水平产生、并且对培养基条件(例如存在或不存在HAT培养基)敏感的细胞。其中,优选的骨髓瘤细胞系是鼠骨髓瘤细胞系,例如衍生自MOP-21和MC-11小鼠肿瘤的那些(可从索尔克研究所细胞分配中心(Salk Institute Cell Distribution Center),圣地亚哥,加利福尼亚州获得),以及SP-2或X63-Ag8-653细胞(可从美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection),罗克维尔,马里兰州获得)。人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系也被描述用于人单克隆抗体的产生。参见例如,Kozbor,J.Immunol.[免疫学杂志],1984,133:3001,通过引用以其整体并入。

[0665] 在产生具有所期望特异性、亲和力和/或生物活性的抗体的杂交瘤细胞的鉴定后,可以通过有限稀释程序亚克隆选定的克隆并通过标准方法生长。参见Goding,同上。用于该目的的合适的培养基包括例如D-MEM或RPMI-1640培养基。此外,杂交瘤细胞可以在动物体内作为腹水肿瘤生长。

[0666] 可以使用常规的程序(例如,通过使用能够与编码单克隆抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针),容易地对编码单克隆抗体的DNA进行分离和测序。因此,杂交瘤细胞可以作为编码具有所期望特性的抗体的有用DNA来源。一旦被分离,可将DNA放入表达载体中,然后将表达载体转染至宿主细胞中,所述宿主细胞是例如细菌(例如,大肠杆菌)、酵母(例如,酵母菌或毕赤酵母物种)、COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或不产生抗体的骨髓瘤细胞,以产生单克隆抗体。

12.3.人源化抗体

[0667] 人源化抗体可以通过用相应的人抗体序列替换非人单克隆抗体的结构部分的大部分或全部来产生。因此,产生了一种杂合分子,其中仅抗原特异性可变或CDR由非人序列构成。获得人源化抗体的方法包括以下中描述的那些:例如Winter和Milstein,Nature[自然],1991,349:293-299;Rader等人.,Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],

1998,95:8910-8915;Steinberger等人.,J.Biol.Chem.[生物化学杂志],2000,275:36073-36078;Queen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1989,86:10029-10033;以及美国专利号5,585,089、5,693,761、5,693,762和6,180,370;其中的每个通过引用以其整体并入。

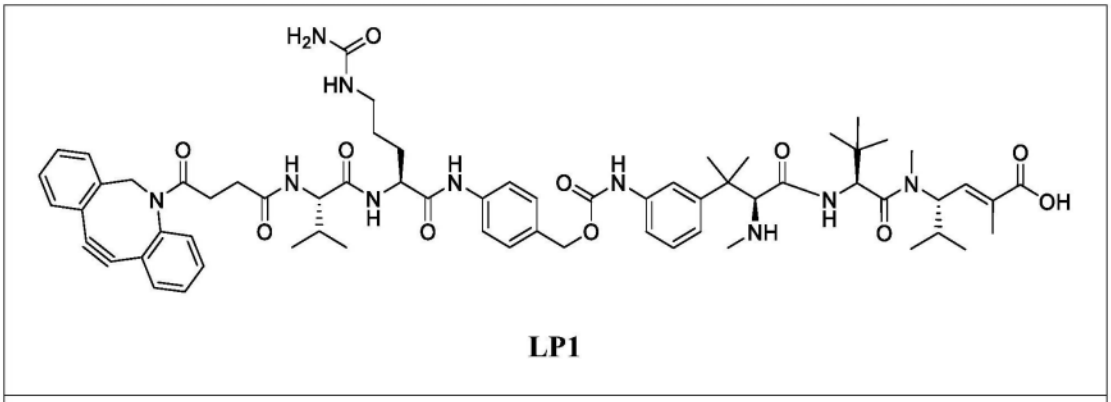
12.4.人抗体

[0668] 人抗体可以通过本领域已知的多种技术产生,例如通过使用转基因动物(例如,人源化小鼠)。参见例如,Jakobovits等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1993,90:2551;Jakobovits等人.,Nature[自然],1993,362:255-258;Bruggermann等人.,Year in Immuno.[年度免疫学],1993,7:33;以及美国专利号5,591,669、5,589,369和5,545,807;其中的每个通过引用以其整体并入。人抗体也可以衍生自噬菌体展示文库(参见例如Hoogenboom等人,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志],1991,227:381-388;Marks等人,J.Mol.Biol.[分子生物学杂志],1991,222:581-597;和美国专利号5,565,332和5,573,905;其中的每个通过引用以其整体并入)。人抗体也可以通过体外活化的B细胞生成(参见例如,美国专利号5,567,610和5,229,275,其中的每个通过引用以其整体并入)。人抗体也可以衍生自基于酵母的文库(参见例如美国专利号8,691,730,通过引用以其整体并入)。

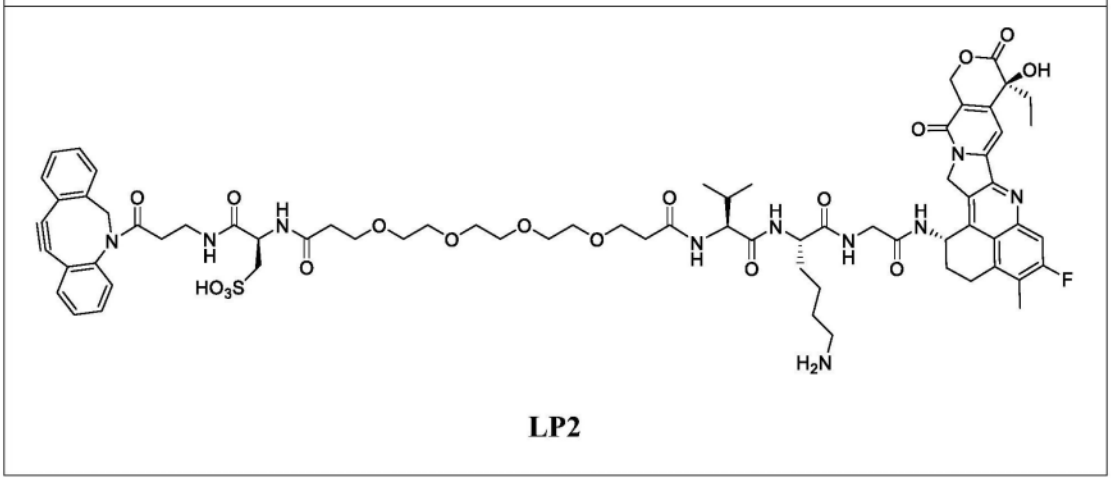
12.5.缀合

[0669] 抗体缀合物可以通过标准技术制备。在某些实施例中,在适合形成抗体与有效载荷的键的条件下,使抗体与有效载荷前体接触,以形成抗体-有效载荷缀合物。在某些实施例中,在适合形成抗体与接头的键的条件下使抗体与接头前体接触。在适合形成抗体-接头与有效载荷的键的条件下,使所得抗体-接头与有效载荷前体接触,以形成抗体-接头-有效载荷缀合物。在某些实施例中,在适合形成有效载荷与接头的键的条件下使有效载荷前体与接头前体接触。在适合形成有效载荷-接头与抗体的键的条件下,使所得有效载荷-接头与抗体接触,以形成抗体-接头-有效载荷缀合物。用于制备抗体缀合物的合适的接头在下文中披露,并且用于缀合的示例性条件在下面的实例中描述。

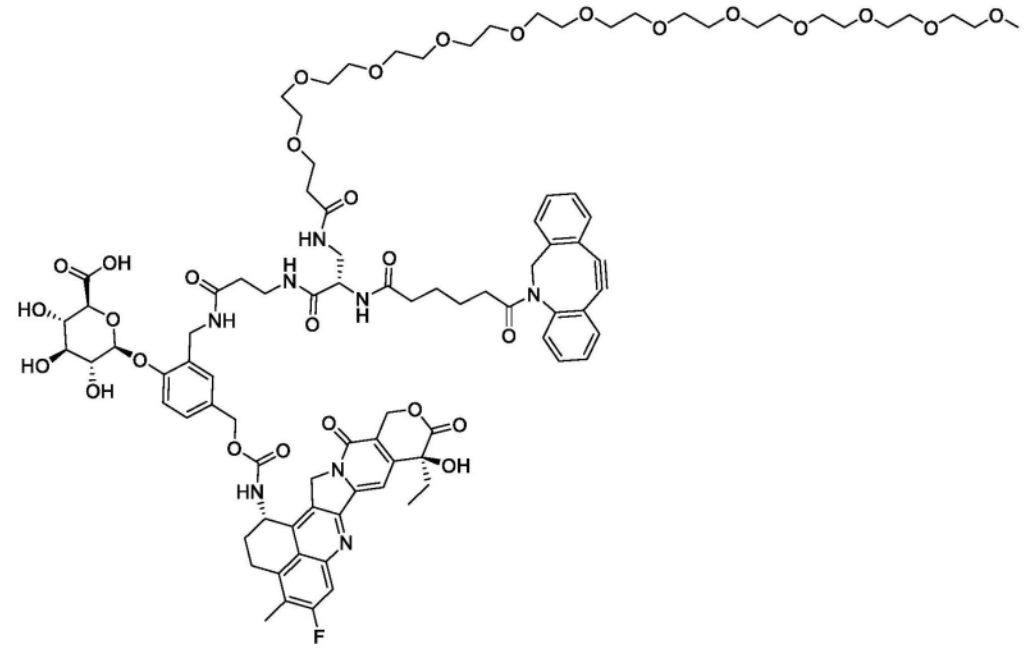
[0670] 在一些实施例中,抗ROR1缀合物是通过将如本文所披露的抗ROR1抗体与具有LP1-LP39中任一个的结构的接头前体接触来制备:



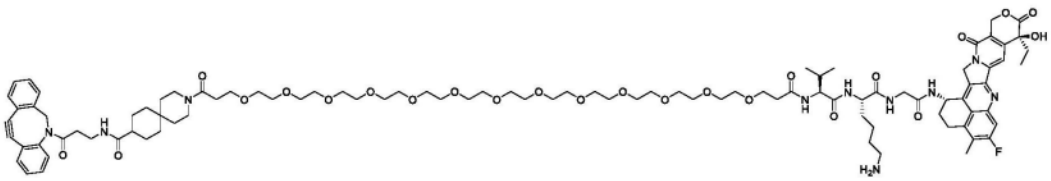
LP1



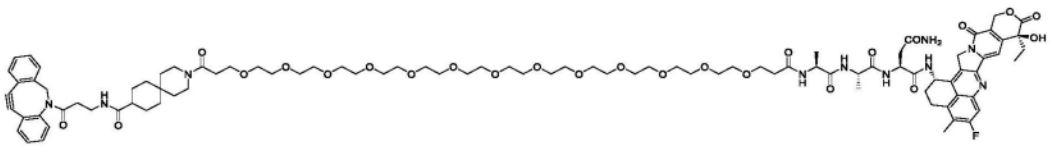
LP2



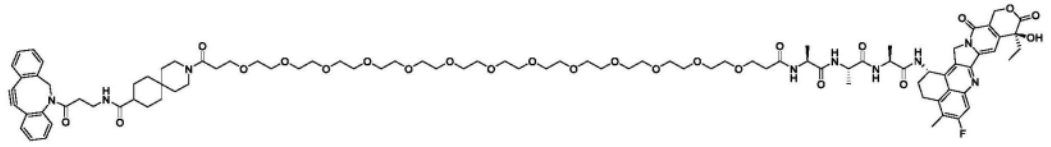
LP3



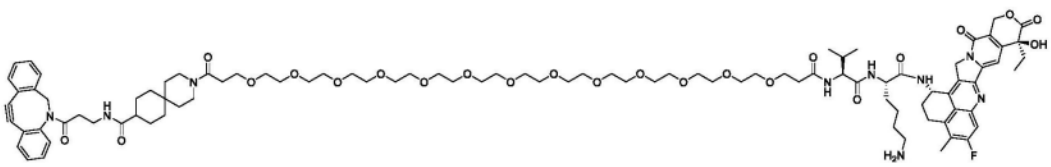
LP4



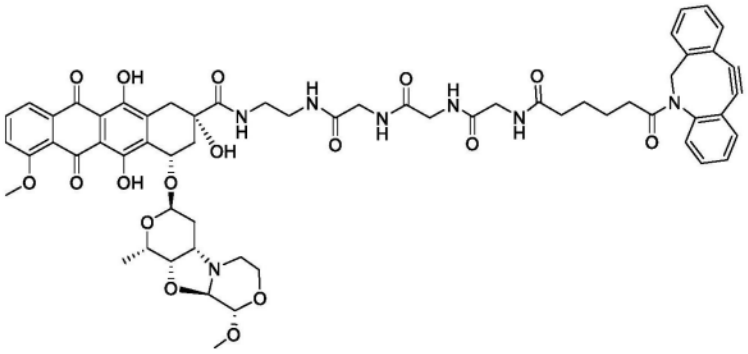
LP5



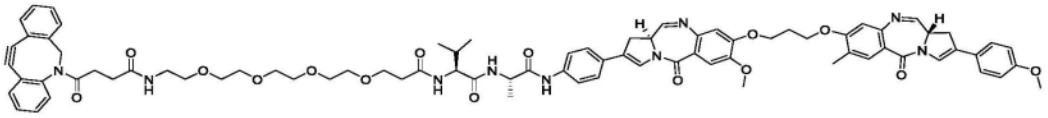
LP6



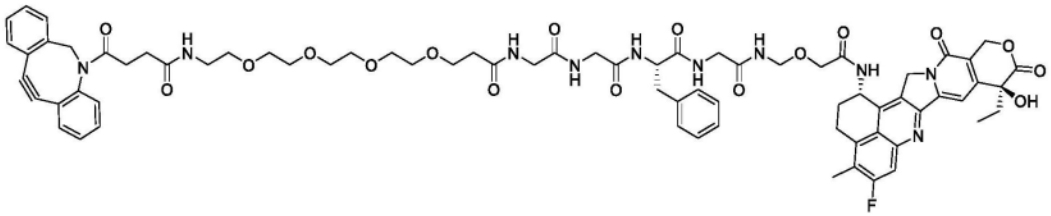
LP7



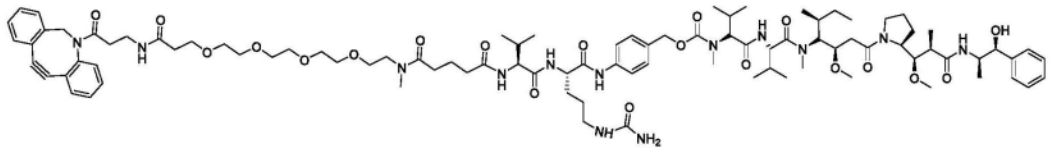
LP8



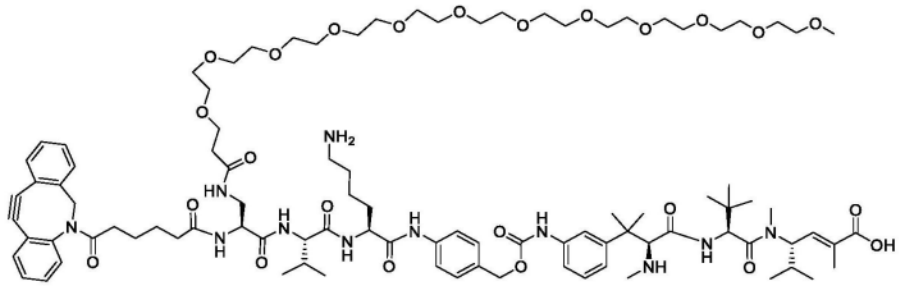
LP9



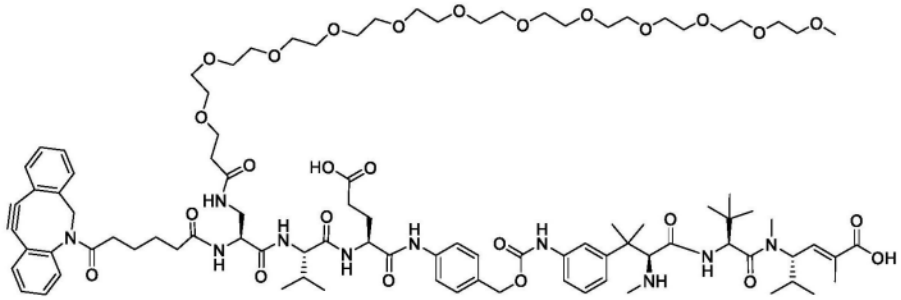
LP10



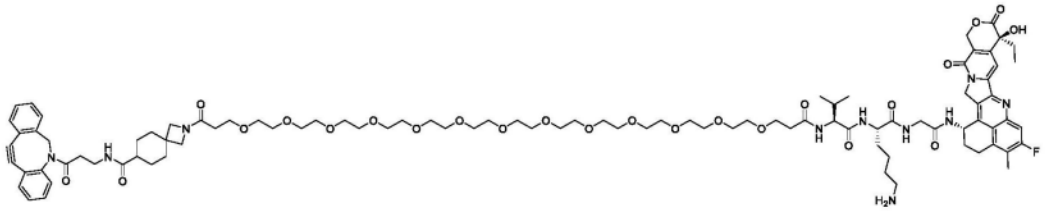
LP11



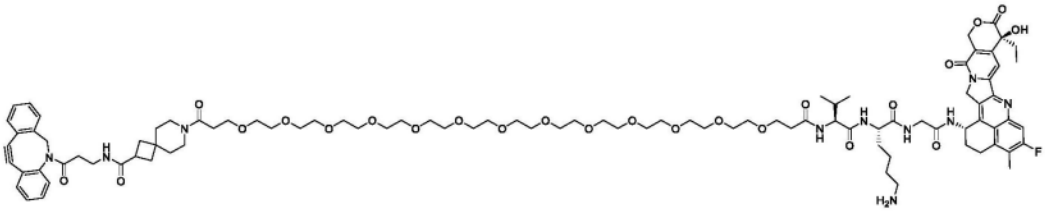
LP12



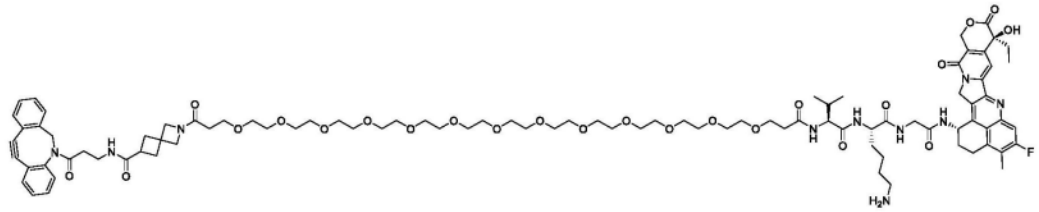
LP13



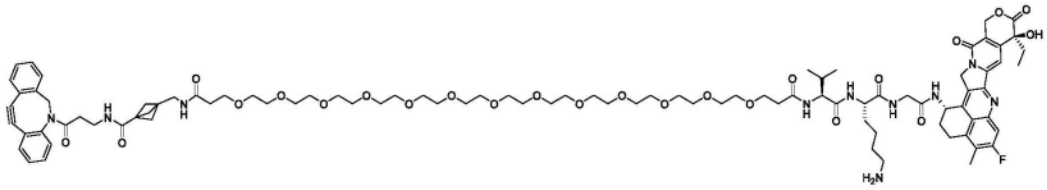
LP14



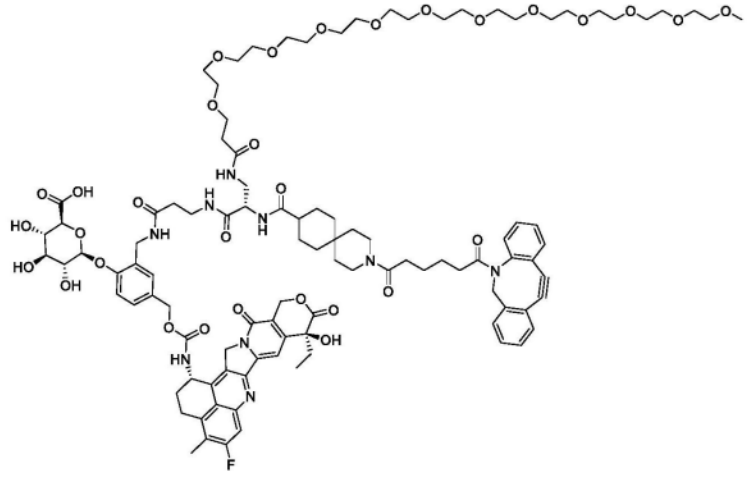
LP15



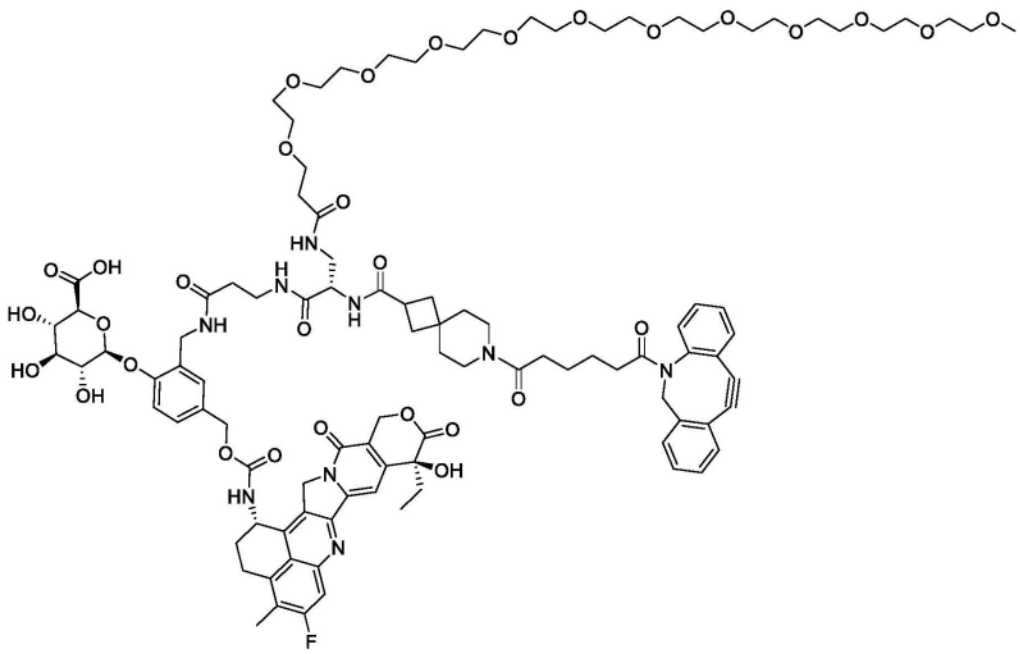
LP16



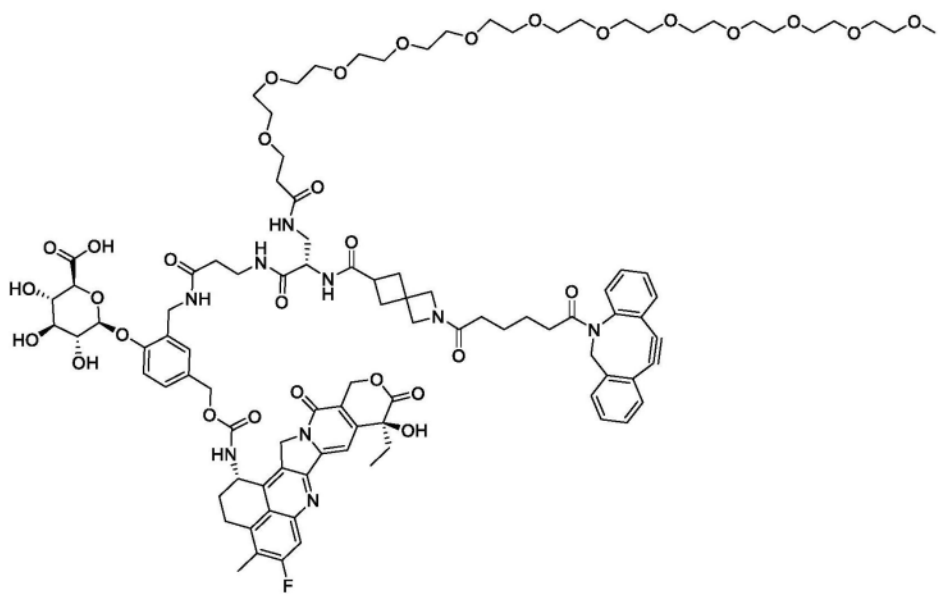
LP17



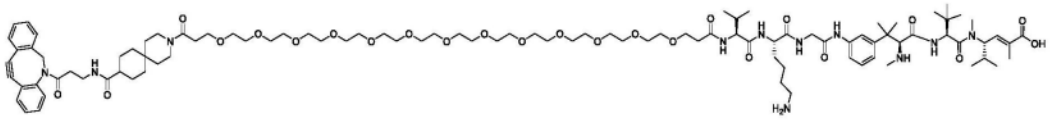
LP18



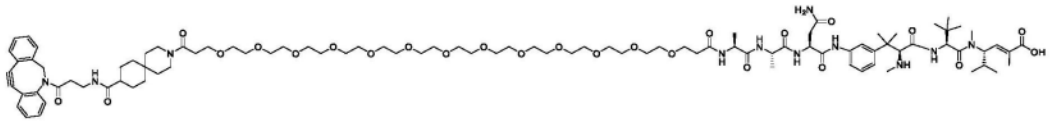
LP19



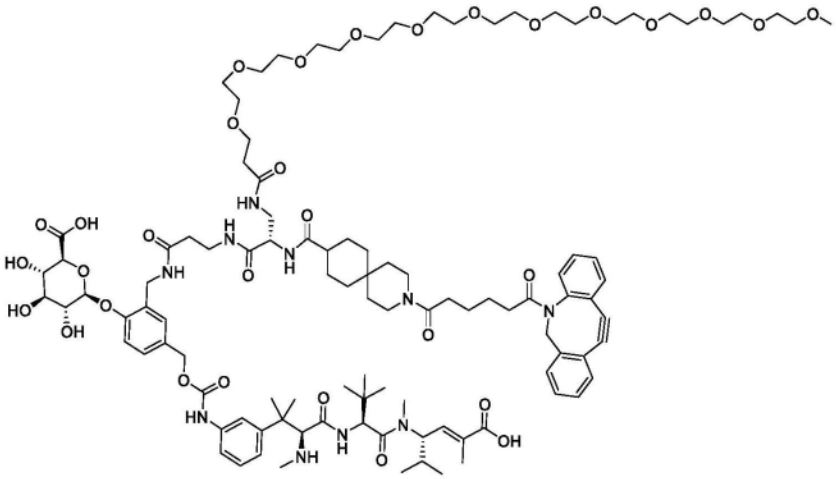
LP20



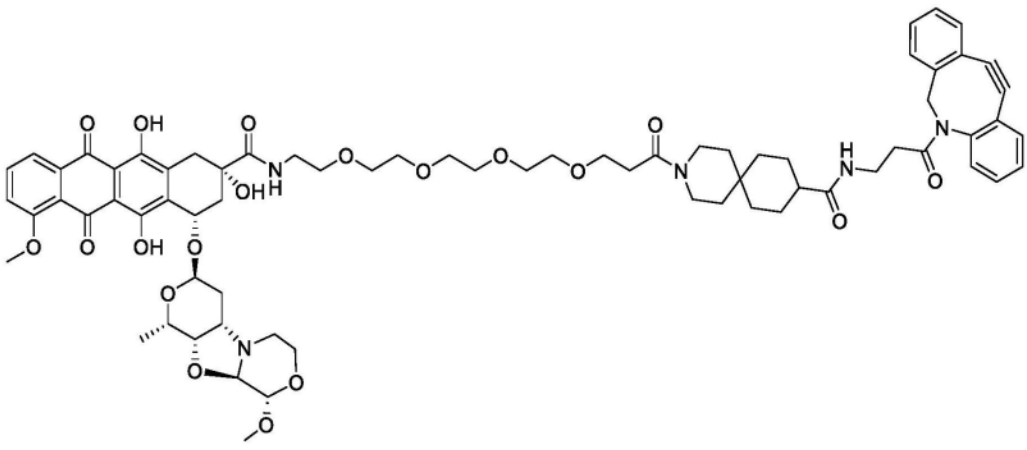
LP21



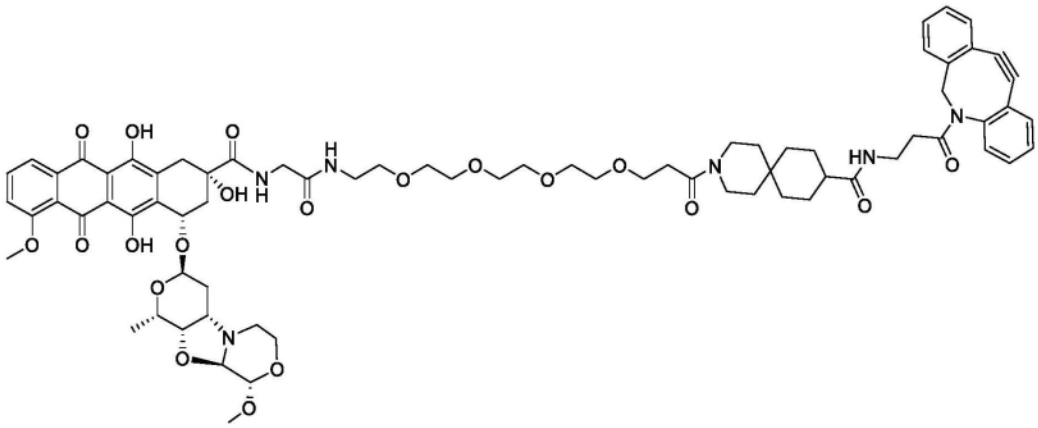
LP22



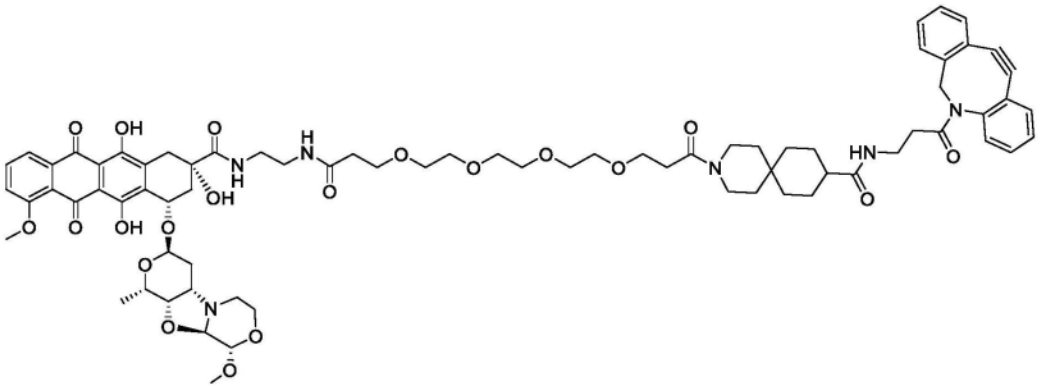
LP23



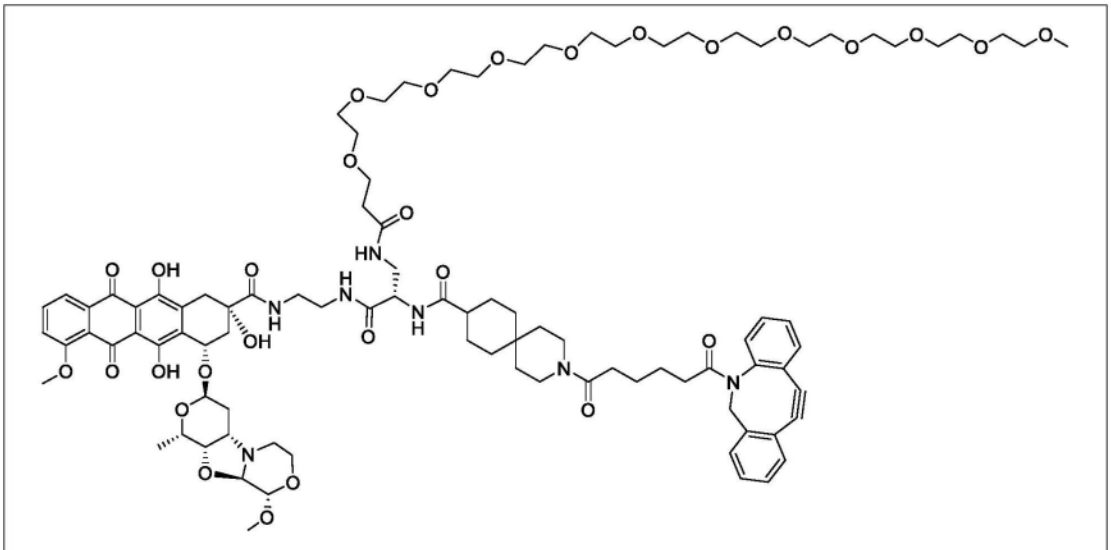
LP24



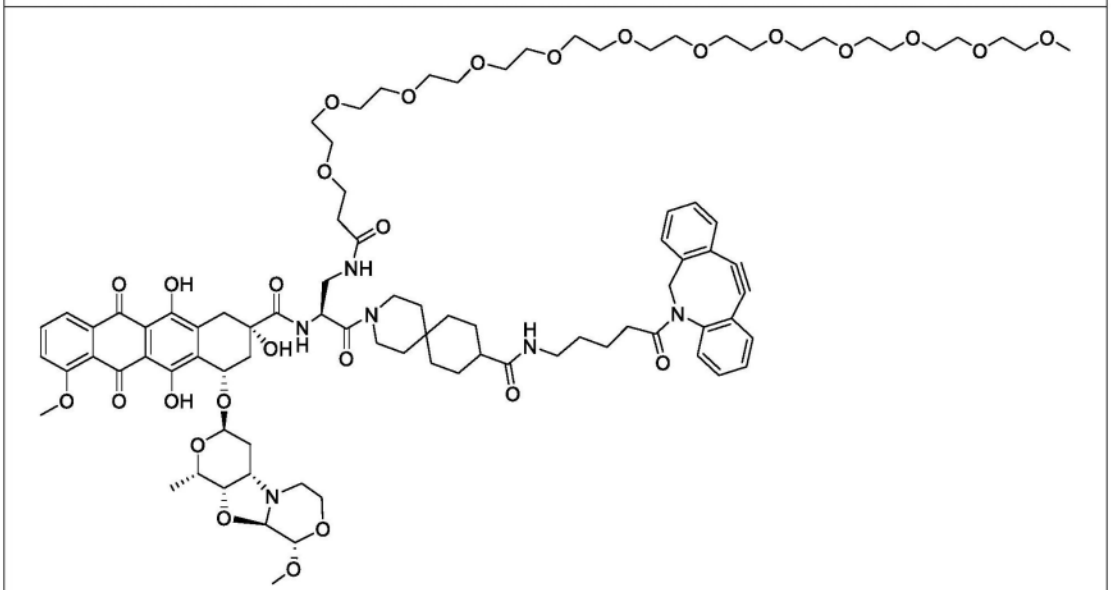
LP25



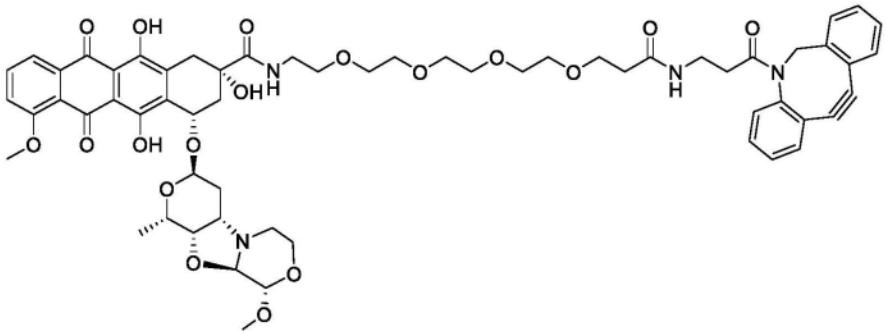
LP26



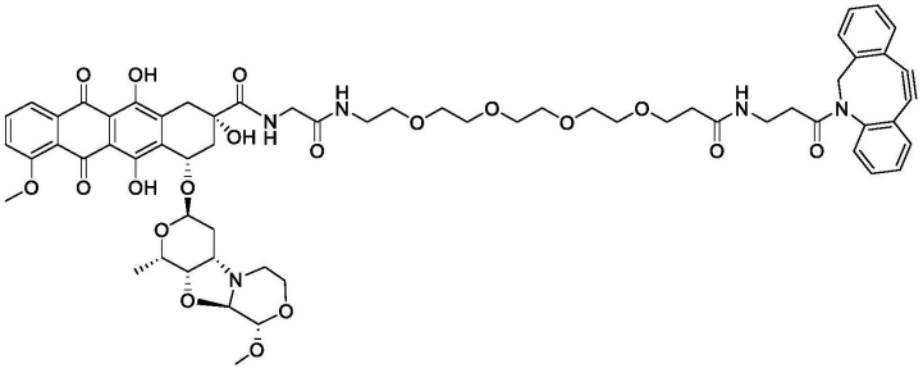
LP27



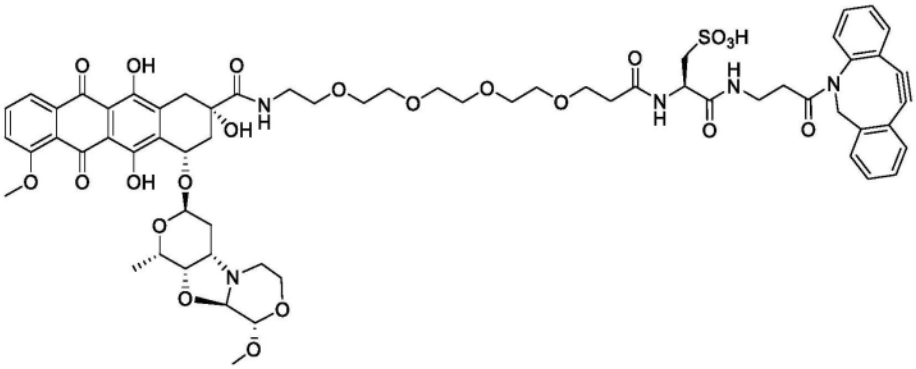
LP28



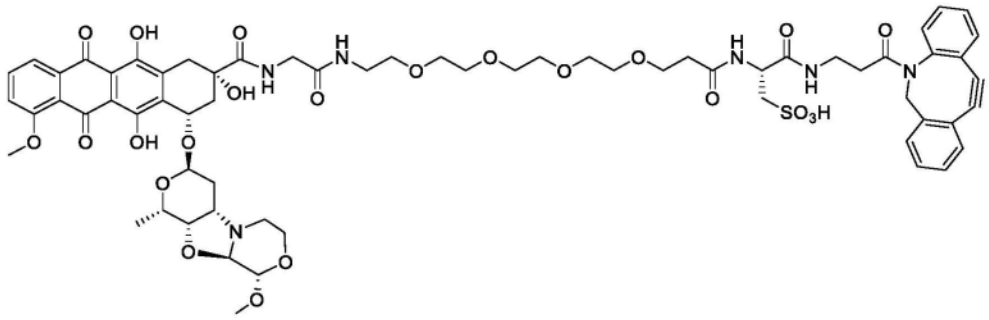
LP29



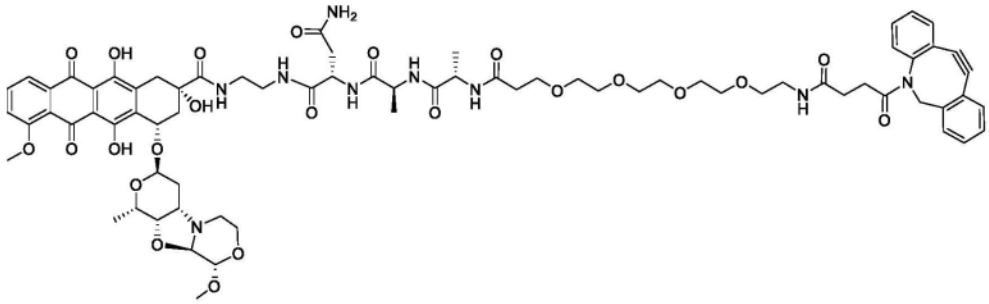
LP30



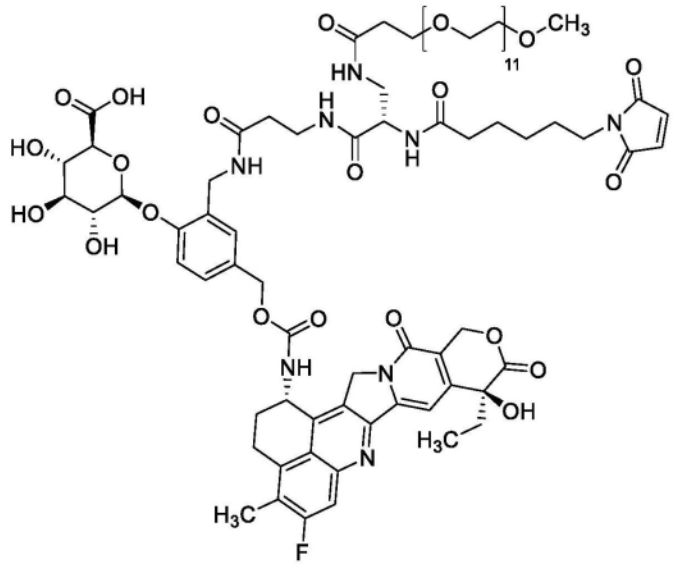
LP31



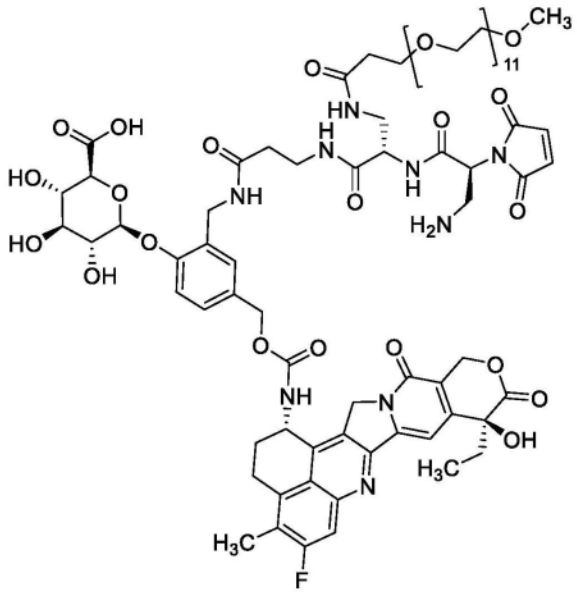
LP32



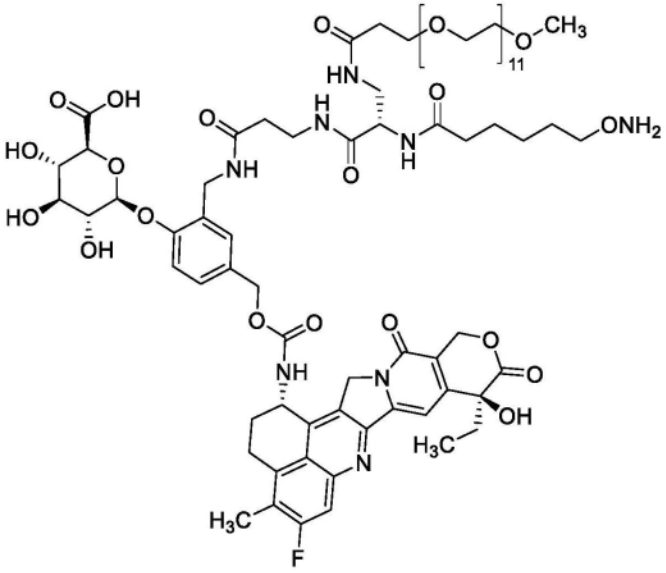
LP33



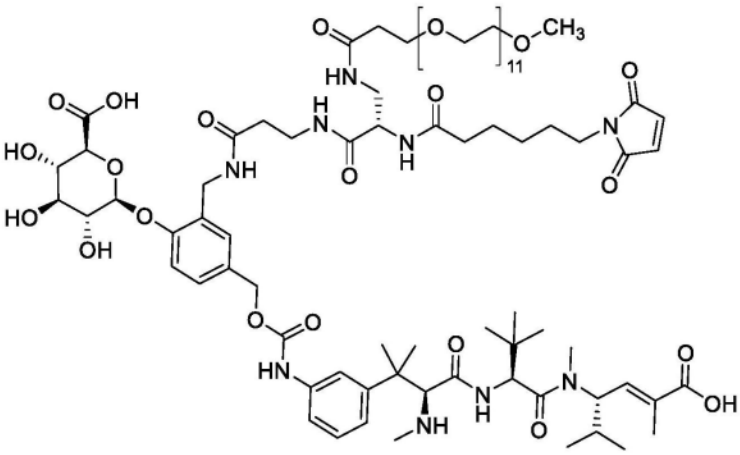
LP34



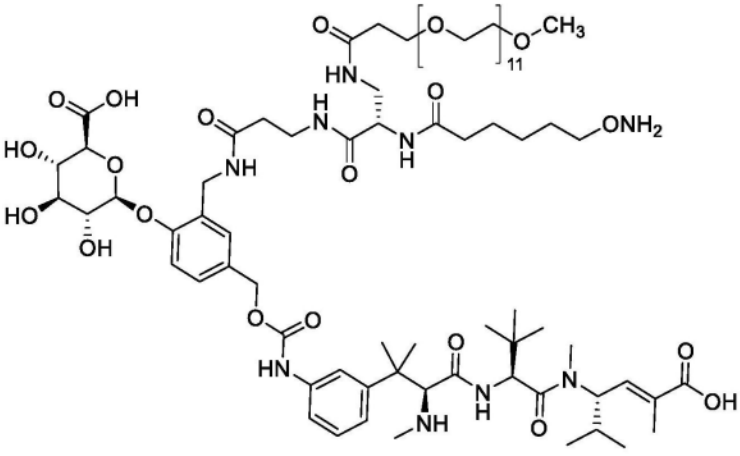
LP35



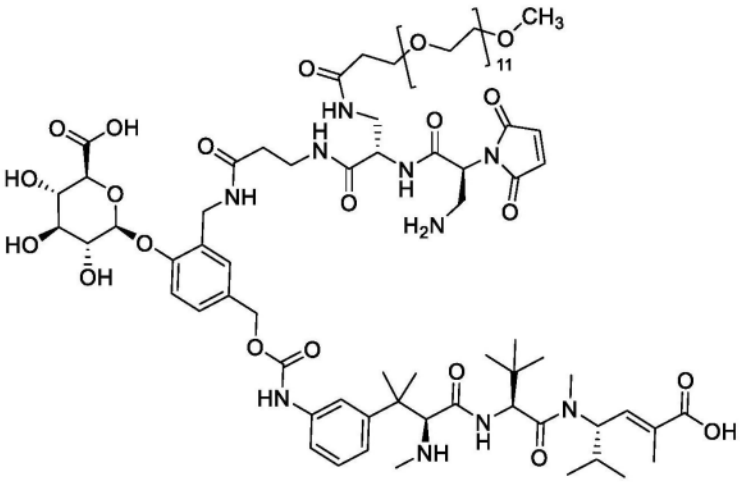
LP36



LP37



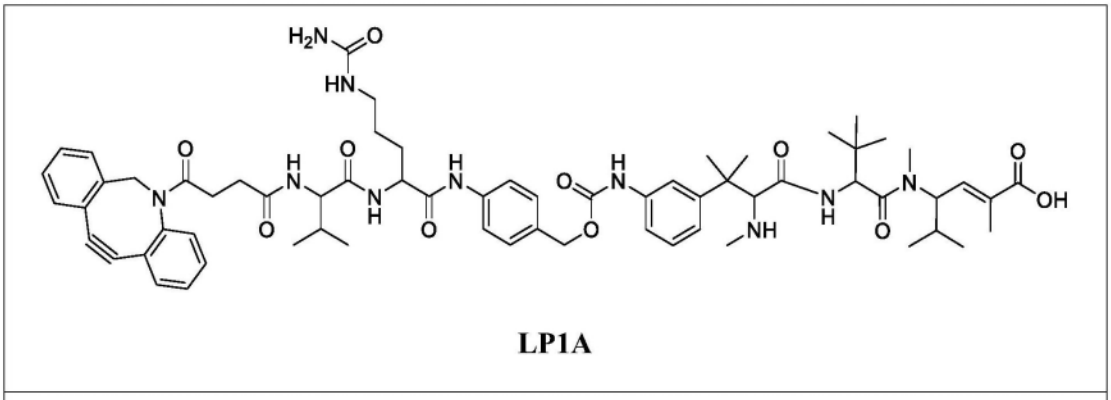
LP38



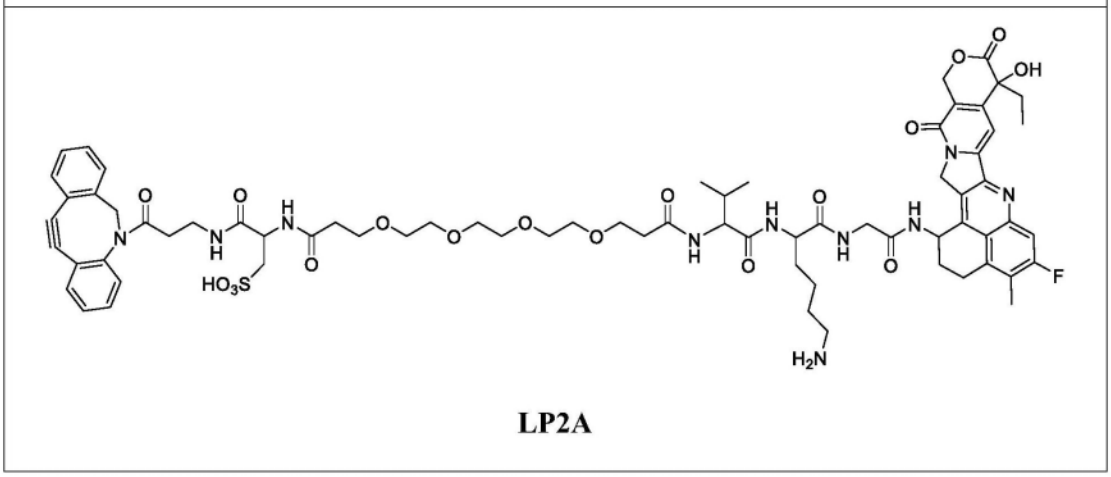
LP39

[0671] 在一些实施例中,抗ROR1缀合物是通过将如本文所披露的抗ROR1抗体与具有

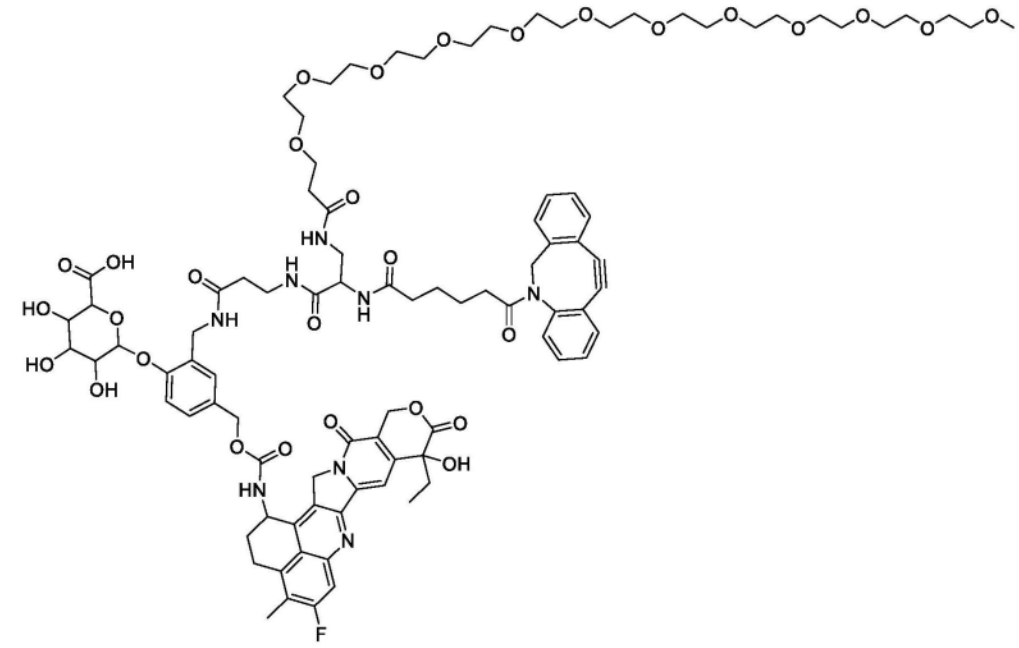
LP1A-LP39A中任一个的结构的接头前体接触来制备：



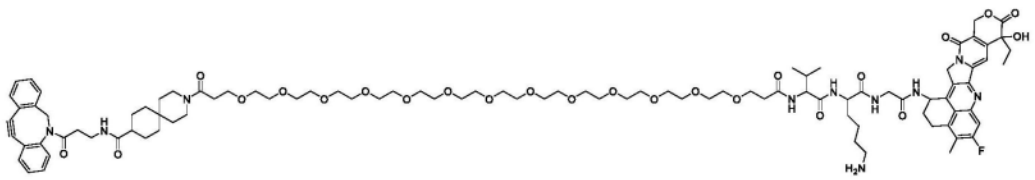
LP1A



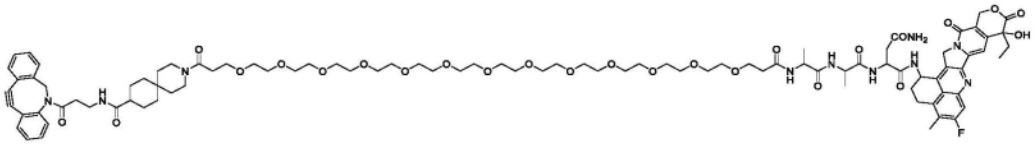
LP2A



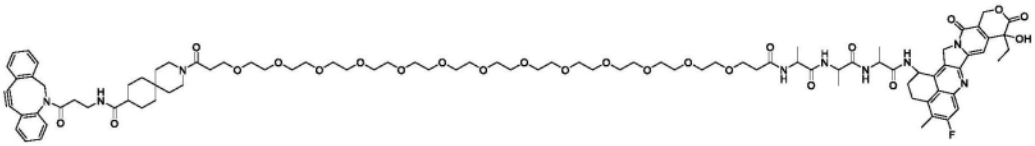
LP3A



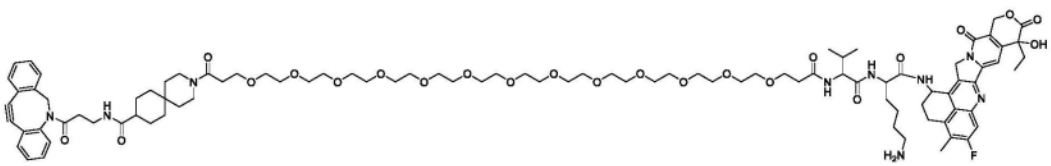
LP4A



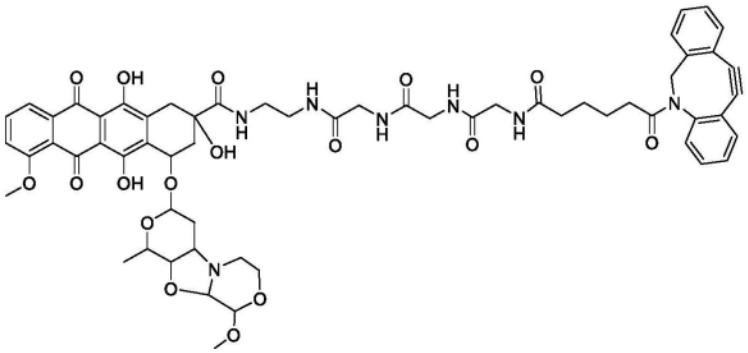
LP5A



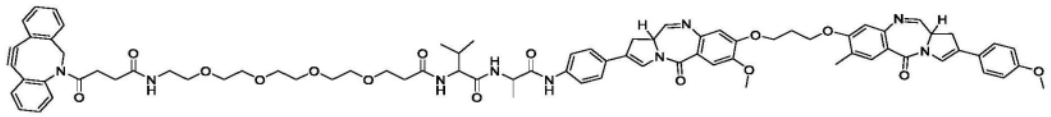
LP6A



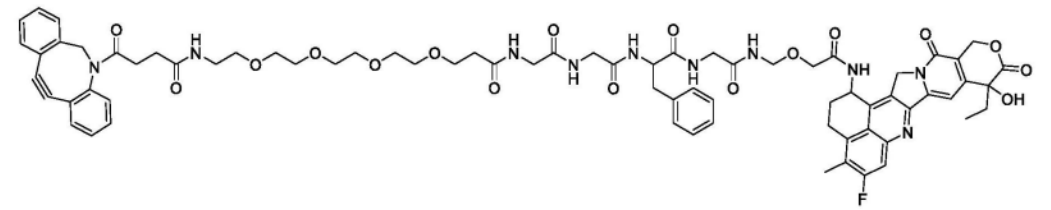
LP7A



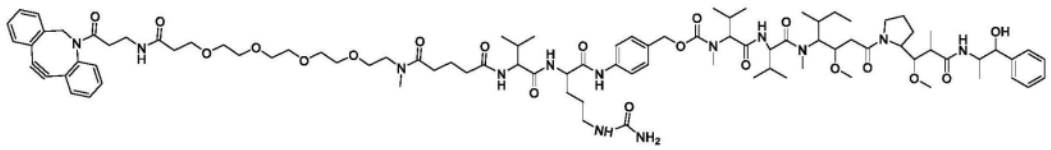
LP8A



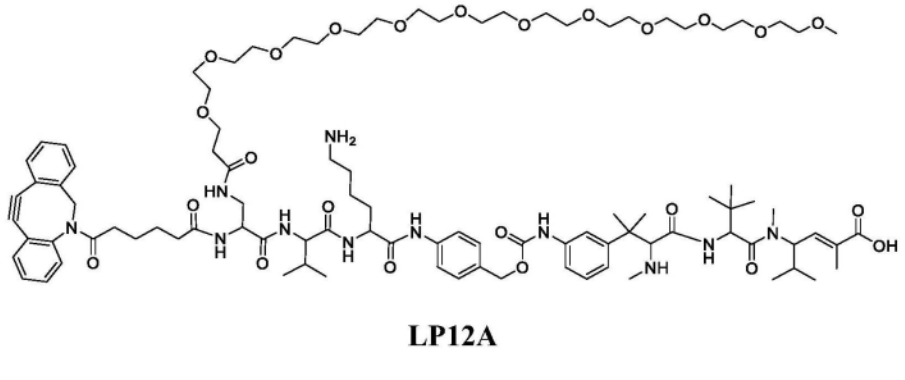
LP9A



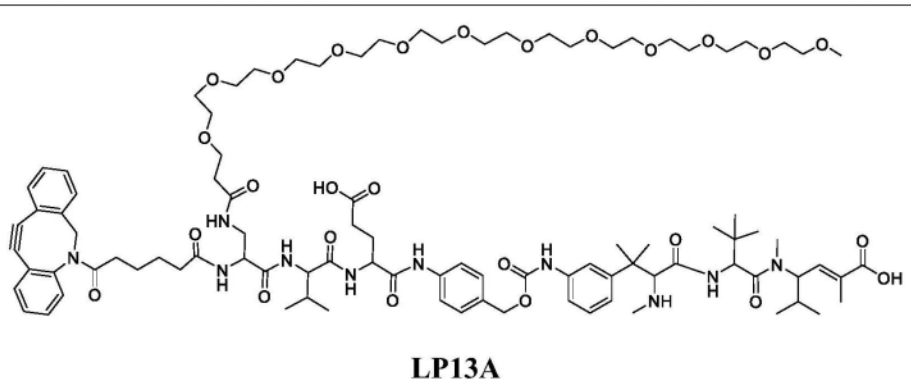
LP10A



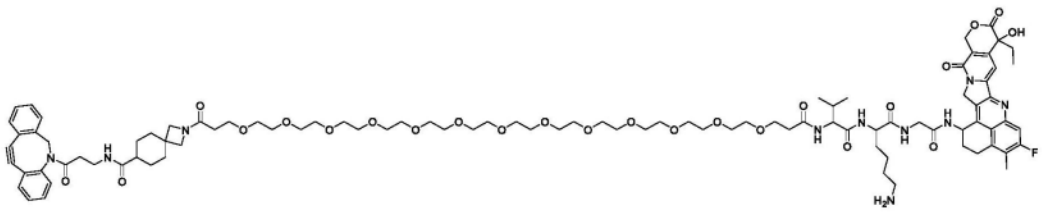
LP11A



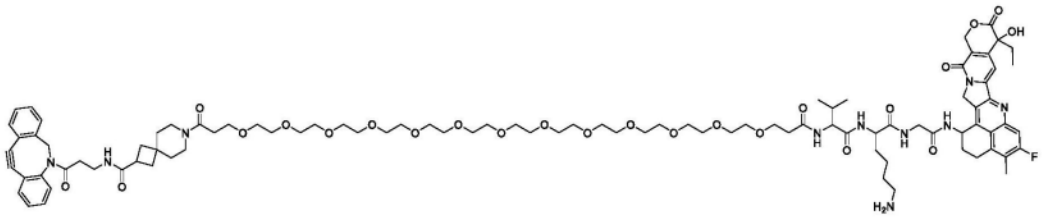
LP12A



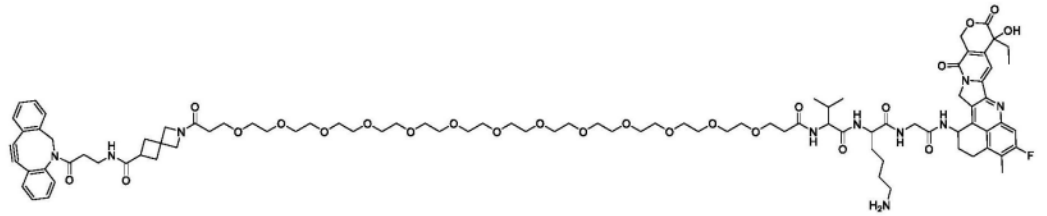
LP13A



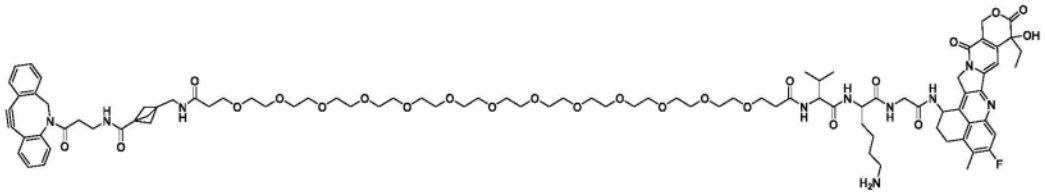
LP14A



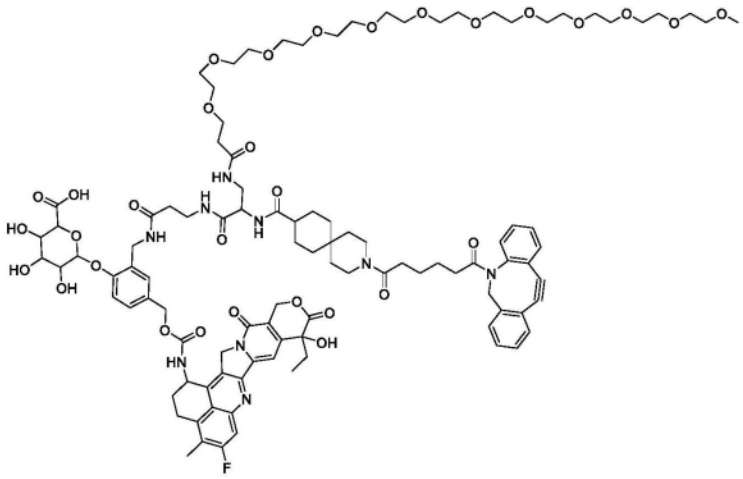
LP15A



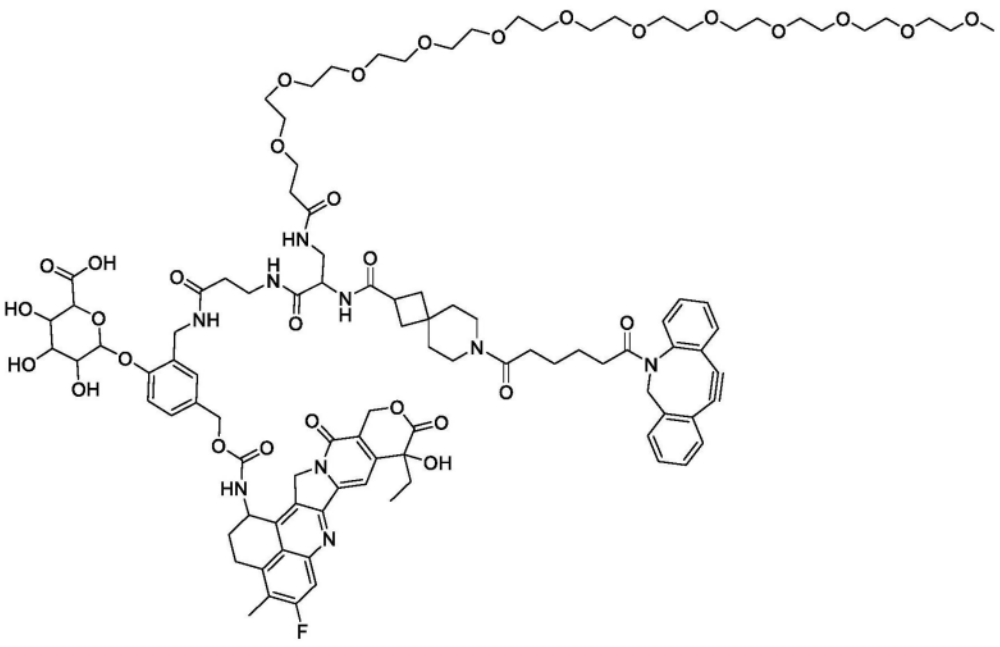
LP16



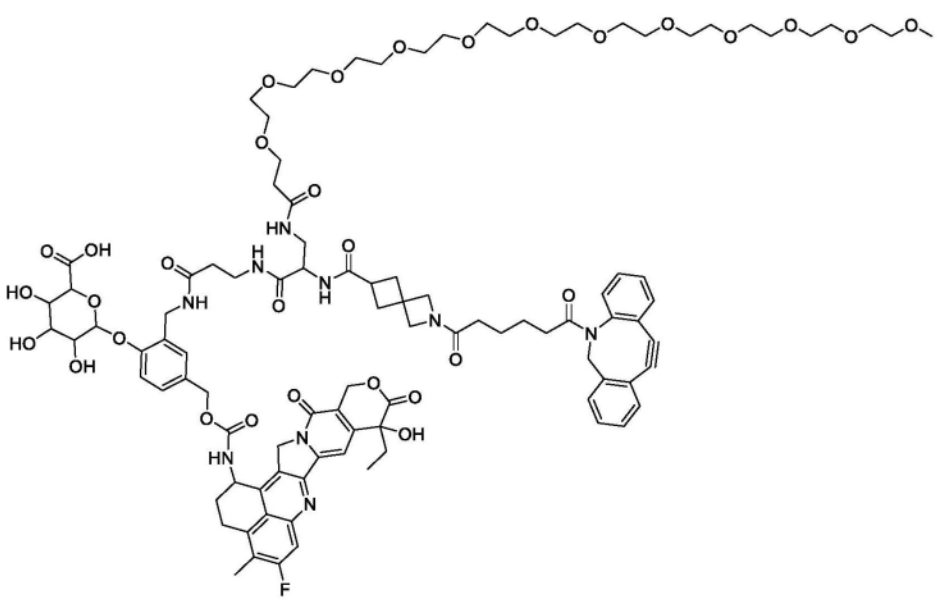
LP17A



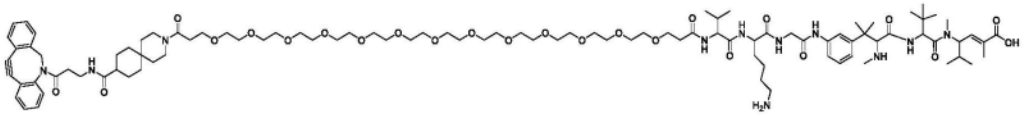
LP18A



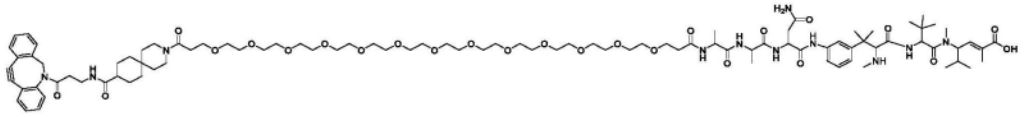
LP19A



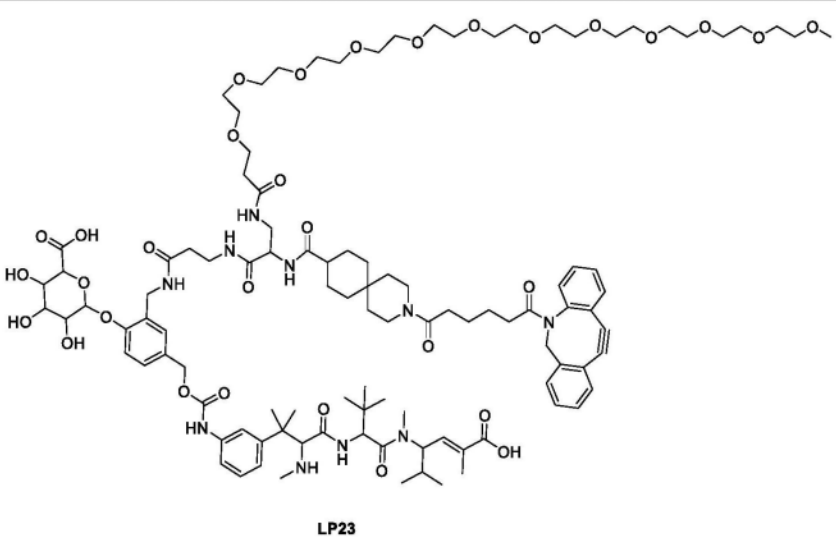
LP20A



LP21A

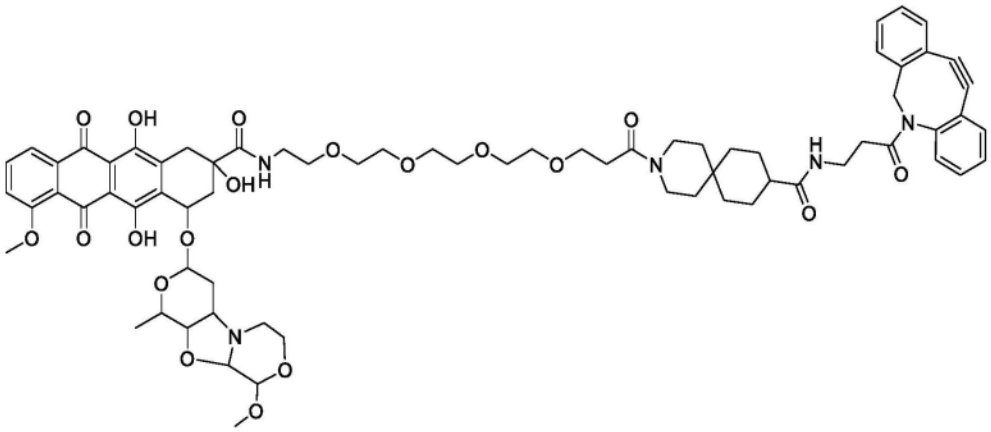


LP22A

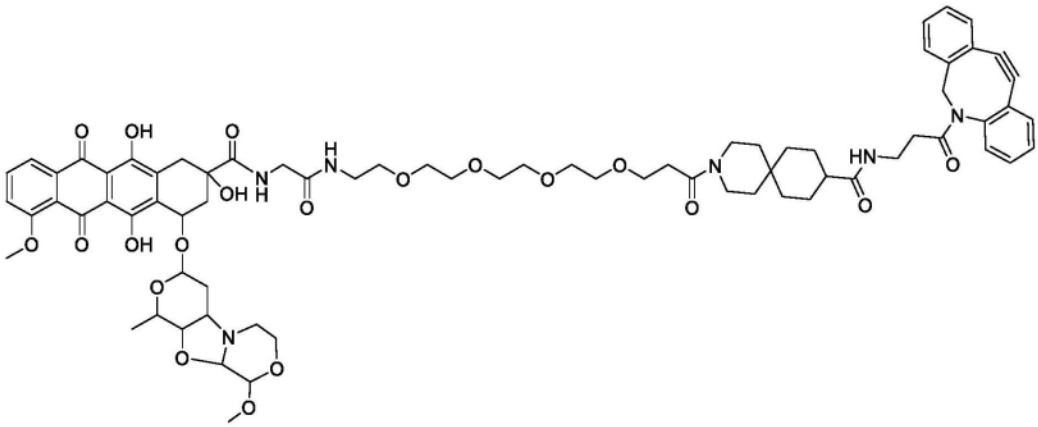


LP23

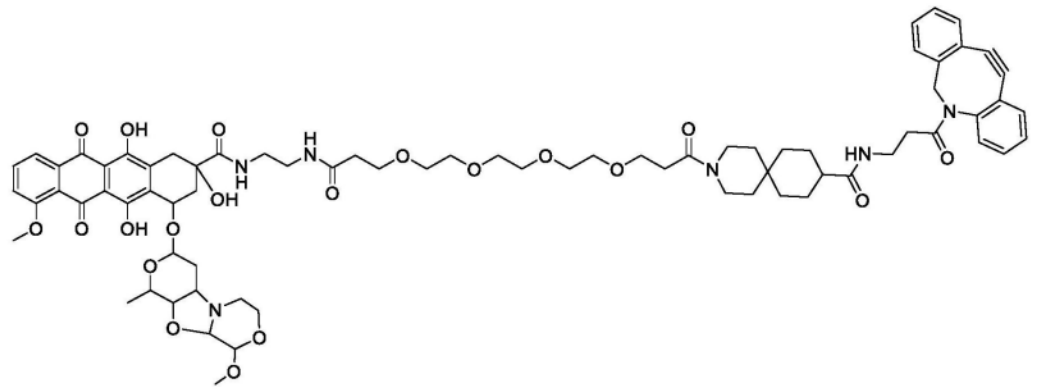
LP23A



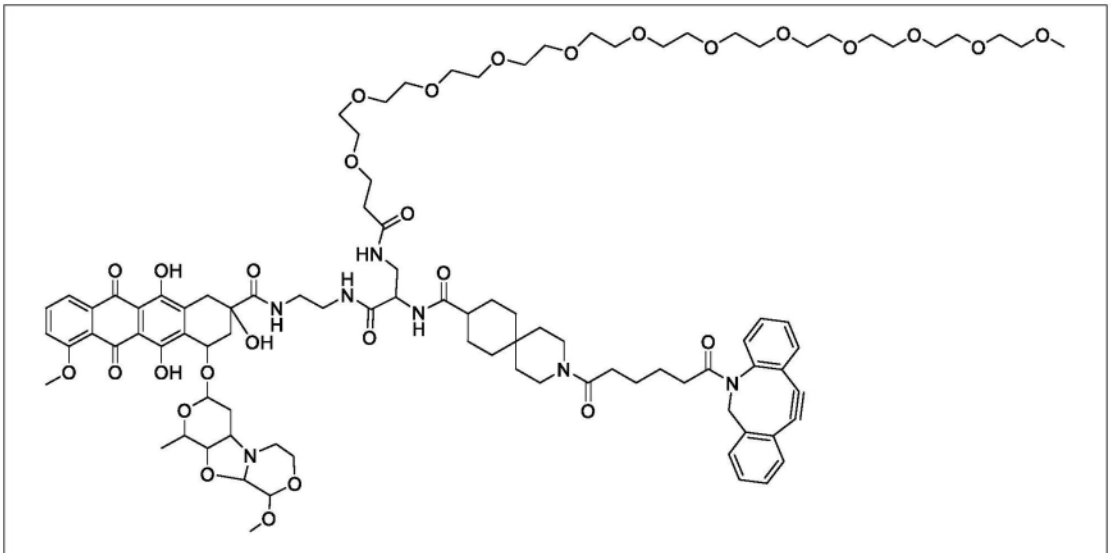
LP24A



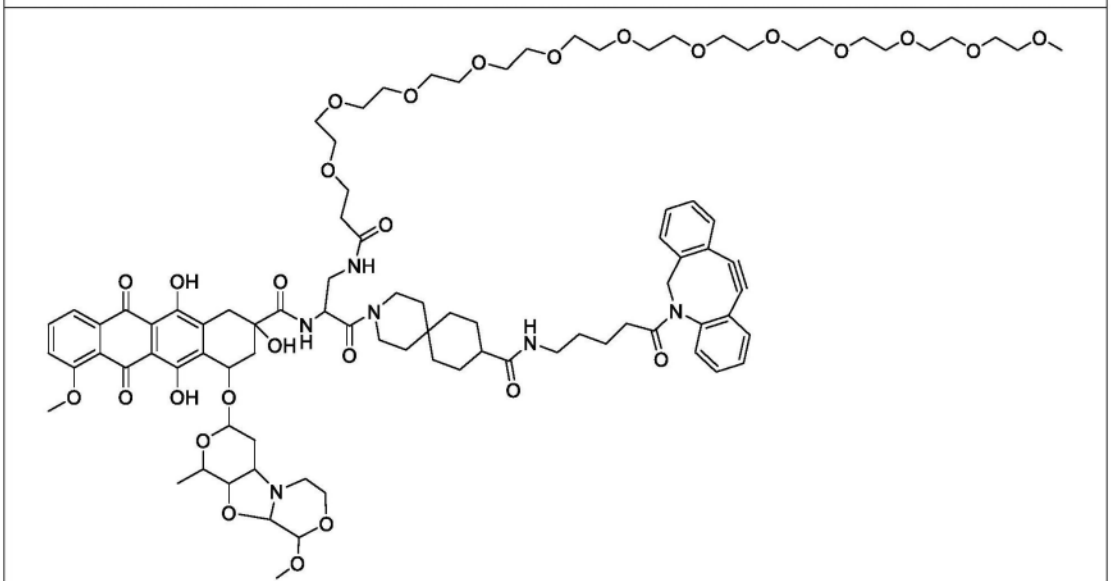
LP25A



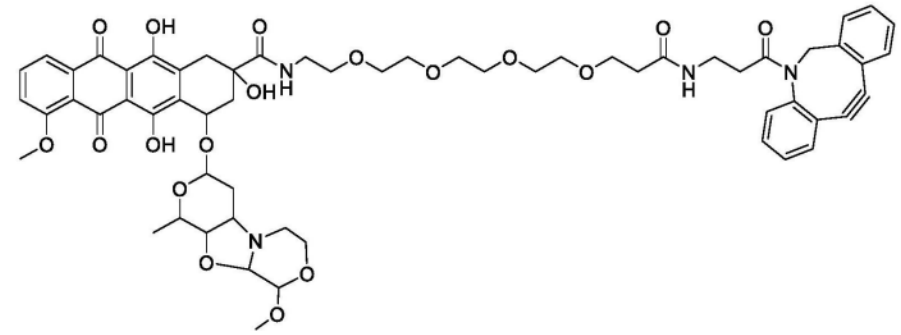
LP26A



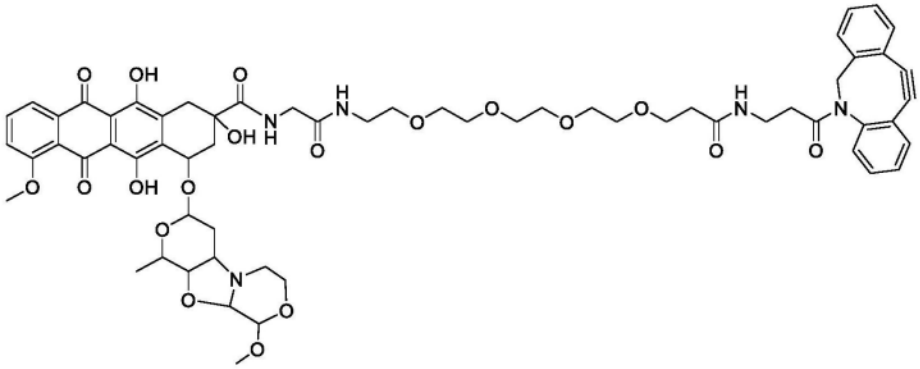
LP27A



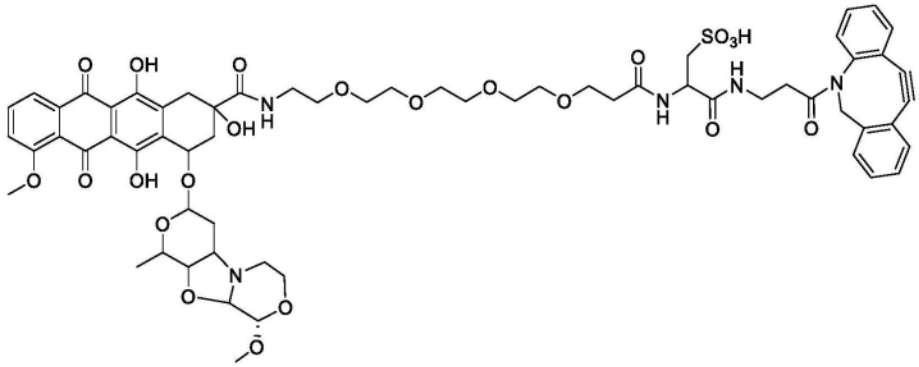
LP28A



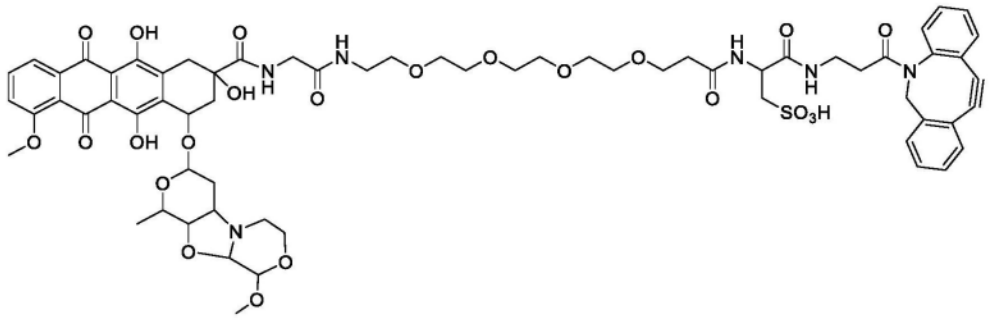
LP29A



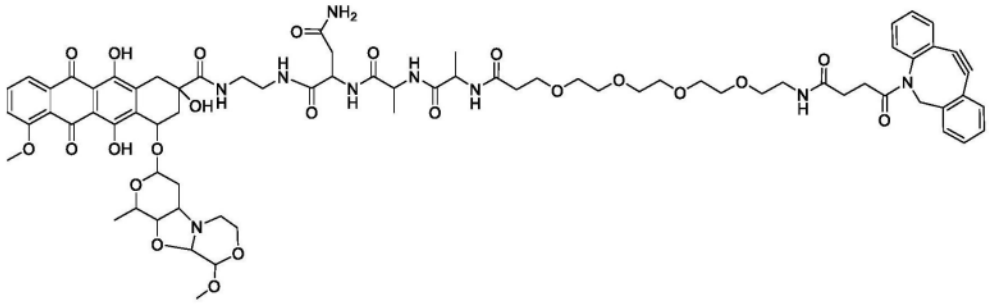
LP30A



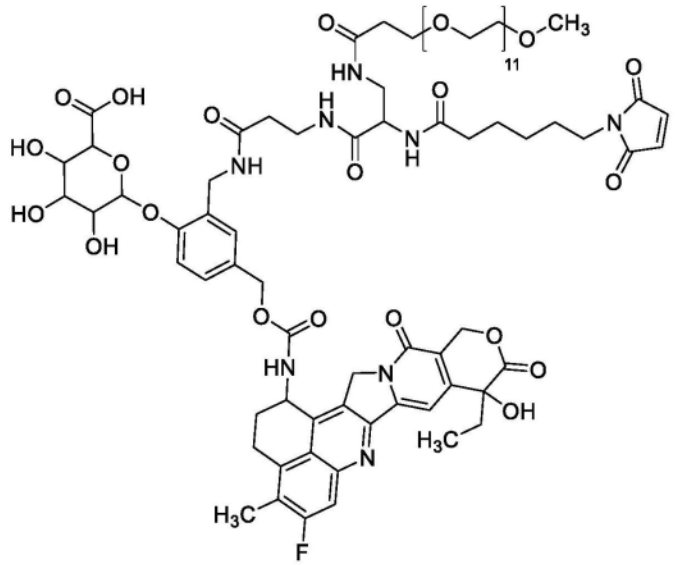
LP31A



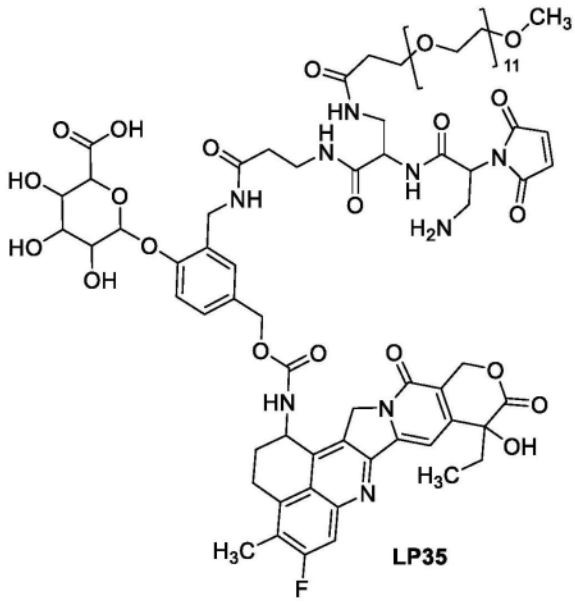
LP32A



LP33A

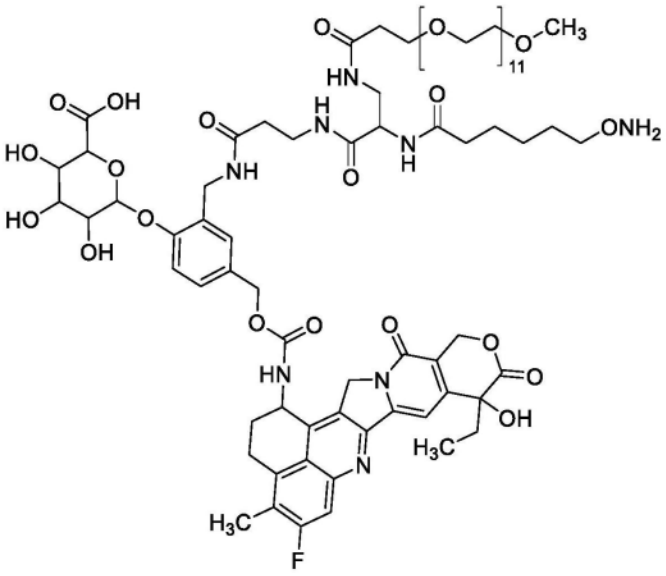


LP34A

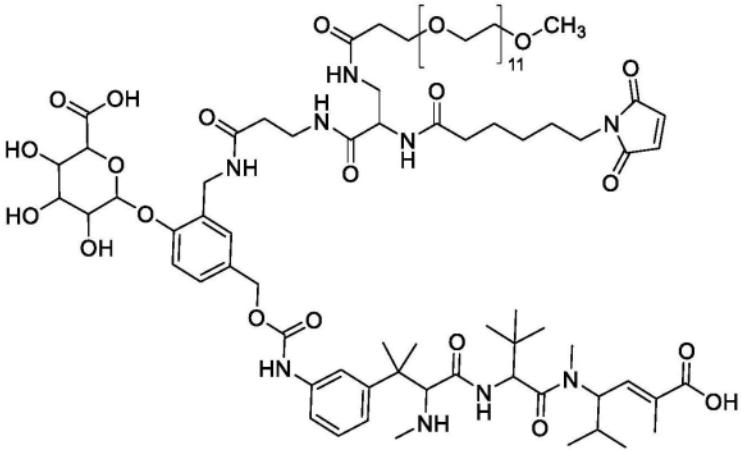


LP35

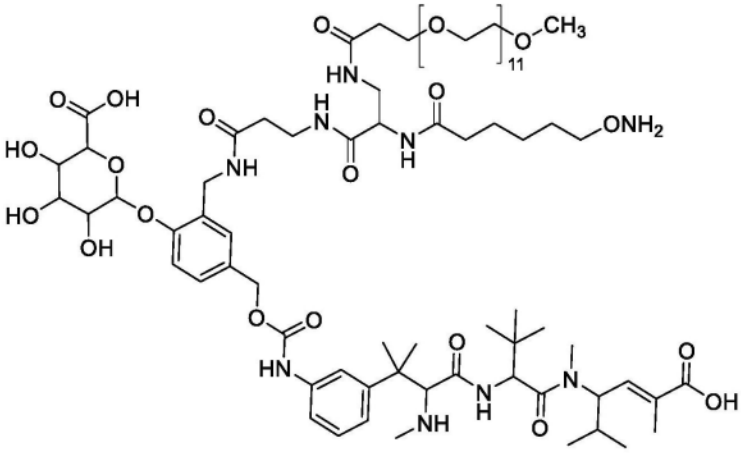
LP35A



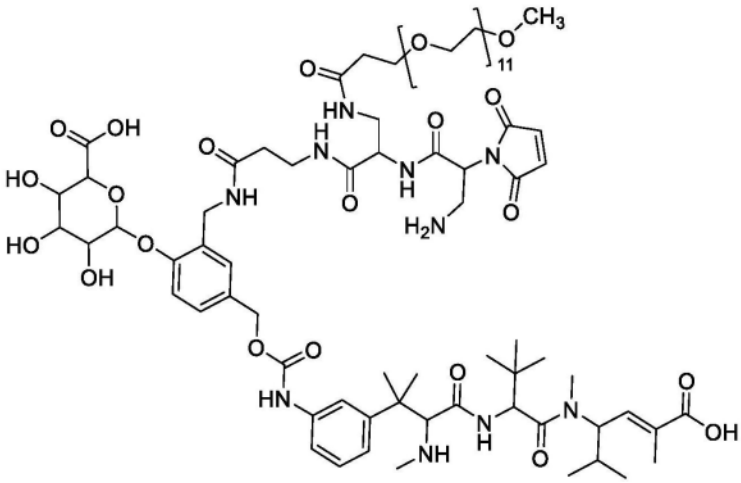
LP36A



LP37A



LP38A



LP39A

13.载体、宿主细胞和重组方法

[0672] 本发明还提供了编码抗ROR1抗体的分离的核酸、包含所述核酸的载体和宿主细胞、以及用于所述抗体的生产的重组技术。

[0673] ROR1抗体可以根据本领域技术人员显而易见的技术来制备。在某些实施例中，ROR1抗体由编码抗ROR1抗体的分离的核酸、包含所述核酸的载体和宿主细胞以及用于所述抗体的生产的重组技术来制备。

[0674] 对于抗体的重组生产，可以分离编码它的一个或多个核酸并将其插入可复制的载体中用于进一步克隆(即，DNA的扩增)或表达。在一些方面，核酸可通过同源重组产生，例如如美国专利号5,204,244中所述，该专利通过引用以其整体并入。

[0675] 许多不同的载体是本领域已知的。载体组分一般包括但不限于以下中的一种或多种：信号序列、复制起点、一个或多个标志物基因、增强子元件、启动子和转录终止序列，例如如美国专利号5,534,615中所述，该专利通过引用以其整体并入。

[0676] 下面提供了合适宿主细胞的说明性实例。这些宿主细胞并不意味着限制。

[0677] 合适的宿主细胞包括任何原核(例如，细菌)、低等真核(例如酵母)或高等真核(例如哺乳动物)细胞。合适的原核生物包括真细菌，例如革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体，例如肠杆菌科，例如埃希氏菌属(大肠杆菌)、肠杆菌属、欧文氏菌属、克雷伯氏菌属、变形杆菌属、沙门氏菌属(鼠伤寒沙门氏菌)、沙雷氏菌属(粘质沙雷氏菌)、志贺氏菌属、杆菌(枯草芽孢杆菌和地衣芽孢杆菌)、假单胞菌属(铜绿假单胞菌)和链霉菌属。一种有用的大肠杆菌克隆宿主是大肠杆菌294，尽管其他菌株如大肠杆菌B、大肠杆菌X1776和大肠杆菌W3110也适用。

[0678] 除了原核生物之外，真核微生物如丝状真菌或酵母也是抗ROR1抗体编码载体的合适克隆或表达宿主。酿酒酵母或普通面包酵母是常用的低等真核宿主微生物。然而，许多其他属、种和菌株是可用的和有用的，例如草地贪夜蛾(例如，SF9)、粟酒裂殖酵母、克鲁维酵母菌属(乳酸克鲁维酵母、脆壁克鲁维酵母、保加利亚克鲁维酵母、威克曼氏克鲁维酵母、瓦尔提鲁维酵母、果蝇克鲁维酵母、耐热克鲁维酵母和马克斯克鲁维酵母)、耶氏酵母属、毕赤酵母、假丝酵母菌(白色假丝酵母)、里氏木霉、粗糙脉孢菌、许旺酵母属(西方许旺酵母)，以及丝状真菌，例如青霉菌属、弯颈霉属和曲霉属(构巢曲霉和黑曲霉)。

[0679] 有用的哺乳动物宿主细胞包括COS-7细胞、HEK293细胞；小仓鼠肾(BHK)细胞；中国仓鼠卵巢(CHO)；小鼠塞尔托利氏细胞；非洲绿猴肾细胞(VERO-76)等。

[0680] 用于产生本发明的抗ROR1抗体的宿主细胞可以在多种培养基中培养。市售培养基，例如Ham's F10、最低必需培养基(MEM)、RPMI-1640和杜氏改良伊戈尔培养基(DMEM)，适用于培养宿主细胞。此外，可以使用以下中描述的任何培养基：Ham等人，Meth.Enz.[酶学方法]，1979,58:44；Barnes等人，Anal.Biochem.[分析生物化学]，1980,102:255；以及美国专利号4,767,704、4,657,866、4,927,762、4,560,655和5,122,469，或WO 90/03430和WO 87/00195。前述参考文献中的每个通过引用以其载体并入。

[0681] 任何这些培养基都可以根据需要补充激素和/或其他生长因子(如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)；盐(如氯化钠、钙、镁和磷酸盐)；缓冲液(如HEPES)；核苷酸(如腺苷和胸苷)；抗生素；微量元素(被定义为通常以微摩尔范围内的最终浓度存在的无机化合物)，以及葡萄糖或等效能量来源。任何其他必需的补充剂也可以以本领域技术人员已知的适当浓度包含在内。

[0682] 培养条件,例如温度、pH等,是先前与选择用于表达的宿主细胞一起使用的条件,并且对于普通技术人员来说是显而易见的。

[0683] 当使用重组技术时,抗体可以在细胞内,在周质空间中产生,或者直接分泌到培养基中。如果抗体是在细胞内产生,则作为第一步,例如通过离心或超滤去除宿主细胞或裂解片段的微粒状碎片。例如Carter等人(Bio/Technology[生物技术],1992,10:163-167)描述了分离分泌到大肠杆菌周质空间的抗体的方法。简而言之,在约30min内,在乙酸钠(pH 3.5)、EDTA和苯甲基磺酰氟(PMSF)存在下使细胞糊解冻。细胞碎片可以通过离心去除。

[0684] 在一些实施例中,抗体在无细胞系统中产生。在某些方面,无细胞系统是体外转录和翻译系统,如Yin等人,mAbs[单克隆抗体],2012,4:217-225(通过引用以其整体并入)中所述。在一些方面,无细胞系统利用来自真核细胞或来自原核细胞的无细胞提取物。在一些方面,原核细胞是大肠杆菌。抗体的无细胞表达可以是有用的,例如,当抗体在细胞中积累为不溶性聚集体时,或者当来自周质表达的产量低时。无细胞系统中产生的抗体可以根据细胞来源进行无糖基化。

[0685] 当抗体分泌到培养基中时,通常首先使用市售蛋白质浓缩过滤器(例如,Amicon®或Millipore® Pellcon®超滤装置)浓缩来自此类表达系统的上清液。蛋白酶抑制剂例如PMSF可包括在任何前述步骤中以抑制蛋白水解,并可包含抗生素以防止外来污染物的生长。

[0686] 由细胞制备的抗体组合物可以使用例如羟基磷灰石色谱、凝胶电泳、透析和亲和色谱来纯化,其中亲和色谱是特别有用的纯化技术。蛋白A作为亲和配体的适用性取决于抗体中存在的任何免疫球蛋白Fc结构域的种类和同种型。蛋白A可用于纯化基于人γ1、γ2或γ4重链的抗体(Lindmark等人,J.Immunol.Meth.[免疫学方法杂志],1983,62:1-13,通过引用以其整体并入)。蛋白G可用于所有小鼠同种型和人γ3(Guss等人,EMBO J.[欧洲分子生物学学会杂志],1986,5:1567-1575,通过引用以其整体并入)。

[0687] 亲和配体附着的基质通常是琼脂糖,但也可以使用其他基质。与琼脂糖相比,机械稳定的基质(例如可控孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯)可以实现更快的流速和更短的处理时间。当抗体包含C_{H3}结构域时,BakerBond ABX®树脂可用于纯化。

[0688] 其他用于蛋白质纯化的技术,例如离子交换柱上的分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、二氧化硅色谱、肝素Sepharose®色谱、聚焦色谱、SDS-PAGE和硫酸铵沉淀也是可用的,并且可以由本领域技术人员应用。

[0689] 在任何一个或多个初步纯化步骤之后,可以使用pH在约2.5至约4.5之间的洗脱缓冲液对包含目的抗体和污染物的混合物进行低pH疏水相互作用色谱,通常在低盐浓度下进行(例如,约0至约0.25M盐)。

14.药物组合物和施用方法

[0690] 可以使用本领域可用的方法和下文披露的那些方法将本文提供的抗体或抗体缀合物配制成药物组合物。本文提供的任何抗体或抗体缀合物可以以合适的药物组合物提供并通过合适的施用途径来施用。

[0691] 本文提供的方法涵盖施用包含至少一种本文提供的抗体或抗体缀合物和一种或多种相容且药学上可接受的载剂的药物组合物。在本文中,术语“药学上可接受的”意指由联邦或州政府的管理机构批准的或者在美国药典或其他普遍认可的药典中列出的,用于在

动物体内并且更具体地在人体内的使用。术语“载剂”包括稀释剂、佐剂(例如,弗氏佐剂(完全和不完全))、赋形剂或与治疗剂一起施用的媒剂。此类药物载剂可以是无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成起源的那些油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,可以使用水作为载剂。盐水溶液以及葡萄糖水溶液和甘油溶液也可用作液体载剂,特别是用于注射溶液。合适的药物载剂的实例描述于Martin,E.W.,Remington'sPharmaceutical Sciences[雷明顿制药科学]。

[0692] 在临床实践中,本文提供的药物组合物、抗体或抗体缀合物可以通过本领域已知的任何途径施用。示例性的施用途径包括但不限于吸入、动脉内、皮内、肌内、腹膜内、静脉内、鼻、肠胃外、肺和皮下途径。在一些实施例中,本文提供的药物组合物、抗体或抗体缀合物经肠胃外施用。

[0693] 用于肠胃外施用的组合物可以是乳液或无菌溶液。肠胃外组合物可包括例如丙二醇、聚乙二醇、植物油和可注射有机酯(例如油酸乙酯)。这些组合物还可以含有润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。灭菌可以通过多种方式进行,例如使用细菌过滤器、通过辐射或通过加热。肠胃外组合物还可以以无菌固体组合物的形式制备,所述无菌固体组合物可以在使用时溶解在无菌水或任何其他可注射的无菌介质中。

[0694] 在一些实施例中,本文提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本文提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防性或治疗性抗体缀合物。

[0695] 药物组合物可包含一种或多种药物赋形剂。可以使用任何合适的药物赋形剂,并且本领域普通技术人员能够选择合适的药物赋形剂。合适的赋形剂的非限制性实例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。特定赋形剂是否适合并入药物组合物或剂型中取决于本领域众所周知的多种因素,包括但不限于其中将剂型施用于受试者的方式和剂型中特定抗体。如果需要的话,组合物或单一单位剂型还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。因此,下面提供的药物赋形剂旨在是说明性的,而不是限制性的。另外的药物赋形剂包括例如以下中描述的那些:Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册],Rowe等人(编辑)第6版(2009),通过引用以其整体并入。

[0696] 在一些实施例中,药物组合物包含消泡剂。可以使用任何合适的消泡剂。在一些方面,消泡剂选自醇、醚、油、蜡、有机硅、表面活性剂及其组合。在一些方面,消泡剂选自矿物油、植物油、亚乙基双硬脂酰胺、石蜡、酯蜡、脂肪醇蜡、长链脂肪醇、脂肪酸皂、脂肪酸酯、硅二醇、氟硅酮、聚乙二醇-聚丙二醇共聚物、聚二甲基硅氧烷-二氧化硅、醚、辛醇、癸醇、脱水山梨糖醇三油酸酯、乙醇、2-乙基-己醇、二甲聚硅氧烷、油醇、西甲硅油及其组合。

[0697] 在一些实施例中,药物组合物包含共溶剂。共溶剂的说明性实例包括乙醇、聚(乙二醇)、丁二醇、二甲基乙酰胺、甘油和丙二醇。

[0698] 在一些实施例中,药物组合物包含缓冲液。缓冲液的说明性实例包括乙酸盐、硼酸盐、碳酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、氢氧化物、二乙醇胺、单乙醇胺、甘氨酸、甲硫氨酸、瓜尔胶和谷氨酸单钠。

[0699] 在一些实施例中,药物组合物包含载剂或填充剂。载剂或填充剂的说明性实例包括乳糖、麦芽糖糊精、甘露醇、山梨醇、壳聚糖、硬脂酸、黄原胶和瓜尔胶。

[0700] 在一些实施例中,药物组合物包含表面活性剂。表面活性剂的说明性实例包括d-α生育酚、苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶鎓、多库酯钠、山嵛酸甘油酯、单油酸甘油酯、月桂酸、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯、肉豆蔻醇、磷脂、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧甘油酯、十二烷基硫酸钠、失水山梨糖醇酯和维生素E聚乙(二醇)琥珀酸酯。

[0701] 在一些实施例中,药物组合物包含抗结块剂。抗结块剂的说明性实例包括磷酸钙(三元)、羟基甲基纤维素、羟基丙基纤维素和氧化镁。

[0702] 可以与药物组合物一起使用的其他赋形剂包括例如白蛋白、抗氧化剂、抗细菌剂、抗真菌剂、生物可吸收聚合物、螯合剂、控释剂、稀释剂、分散剂、溶解增强剂、乳化剂、胶凝剂、软膏基质、渗透增强剂、防腐剂、增溶剂、溶剂、稳定剂和糖。这些药剂各自的具体实例描述于例如Handbook of Pharmaceutical Excipients[药物赋形剂手册],Rowe等人(编辑)第6版(2009),The Pharmaceutical Press[药物出版社],通过引用以其整体并入。

[0703] 在一些实施例中,药物组合物包含溶剂。在一些方面,溶剂是盐水溶液,例如无菌等渗盐水溶液或葡萄糖溶液。在一些方面,溶剂是注射用水。

[0704] 在一些实施例中,药物组合物呈颗粒形式,例如微粒或纳米颗粒。微粒和纳米颗粒可以由任何合适的材料形成,例如聚合物或脂质。在一些方面,微粒或纳米颗粒是胶束、脂质体或聚合物囊泡。

[0705] 本文进一步提供了包含抗体或抗体缀合物的无水药物组合物和剂型,因为在一些实施例中,水可以促进一些抗体的降解。

[0706] 可以使用无水或低水分的成分和低水分或低潮湿的条件制备本文提供的无水药物组合物和剂型。包含乳糖和至少一种含有伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或潮湿大量接触则可以是无水的。

[0707] 可以制备和储存无水药物组合物以保持其无水性质。因此,无水组合物可以使用已知的防止暴露于水的材料来包装,使得它们可以包含在合适的配方试剂盒中。合适包装的实例包括但不限于气密封箔、塑料、单位剂量容器(例如,小瓶)、泡罩包装和条形包装。

[0708] 本文提供的不含乳糖的组合物可以包含本领域众所周知的并且例如在美国药典(USP)SP(XXI)/NF(XVI)中列出的赋形剂。通常,不含乳糖的组合物包含药学相容和药学可接受量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。示例性的无乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉和硬脂酸镁。

[0709] 还提供了包含一种或多种降低抗体或抗体缀合物分解速率的赋形剂的药物组合物和剂型。在本文中称为“稳定剂”的此类赋形剂包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸、pH缓冲液或盐缓冲液。

14.1.肠胃外剂型

[0710] 在某些实施例中,提供了肠胃外剂型。肠胃外剂型可以通过多种途径施用于受试者,包括但不限于皮下、静脉内(包括推注)、肌内和动脉内。因为它们的施用典型地绕过受试者对污染物的天然防御,所以肠胃外剂型典型地是无菌的或能够在施用于受试者之前灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于注射用溶液、溶解或悬浮在药学上可接受的注射用媒剂中的干燥产品、注射用混悬剂、和乳液。

[0711] 可用于提供肠胃外剂型的合适媒剂是本领域技术人员所熟知的。实例包括但不限

于:注射用水USP;水性媒剂,例如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;水混溶性媒剂,例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性媒剂,例如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

[0712] 增加本文披露的一种或多种抗体的溶解度的赋形剂也可以并入到肠胃外剂型中。

14.2.剂量和单位剂型

[0713] 在人治疗剂中,医生将根据预防性或治疗性治疗并根据待治疗的受试者的年龄、体重、状况和其他具体因素来确定他认为最合适的剂量。

[0714] 在某些实施例中,本文提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本文提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防性抗体或治疗性抗体。

[0715] 有效预防或治疗障碍或其一种或多种症状的抗体或抗体缀合物或组合物的量将随着疾病或病症的性质和严重程度以及施用抗体的途径而变化。频率和剂量也将根据每个受试者的具体因素而变化,取决于施用的具体疗法(例如,治疗性药剂或预防性药剂)、障碍、疾病或病症的严重程度、施用的途径,以及受试者的年龄、身体、体重、应答和既往病史。有效剂量可以从体外或动物模型测试系统得出的剂量-应答曲线推断出来。

[0716] 在某些实施例中,组合物的示例性剂量包括毫克或微克量的抗体/千克受试者或样品重量(例如,约10微克/千克至约50毫克/千克、约100微克/千克至约25毫克/千克,或约100微克/千克至约10毫克/千克)。

[0717] 在某些实施例中,基于抗体的重量,为了在受试者中预防、治疗、管理或改善障碍或其一种或多种症状而施用的本文提供的抗体的剂量是0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、或15mg/kg受试者体重或更多。在另一个实施例中,为了在受试者中预防、治疗、管理或改善障碍或其一种或多种症状而施用的组合物或本文提供的组合物的剂量是0.1mg至200mg、0.1mg至100mg、0.1mg至50mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至7.5mg、0.1mg至5mg、0.1至2.5mg、0.25mg至20mg、0.25至15mg、0.25至12mg、0.25至10mg、0.25mg至7.5mg、0.25mg至5mg、0.25mg至2.5mg、0.5mg至20mg、0.5至15mg、0.5至12mg、0.5至10mg、0.5mg至7.5mg、0.5mg至5mg、0.5mg至2.5mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至12mg、1mg至10mg、1mg至7.5mg、1mg至5mg或1mg至2.5mg。

[0718] 剂量可以按照合适的时间表施用。在某些实施例中,剂量每周施用一次、两次、三次或四次。在一些情况下,可能需要使用超出本文披露的范围的抗体或抗体缀合物的剂量,这对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。此外,值得注意的是,临床医生或主治医生将知道如何以及何时联合受试者应答来中断、调整或终止疗法。

[0719] 不同的治疗有效量可以适用于不同的疾病和病症,如本领域的普通技术人员将容易知道的。类似地,足以预防、管理、治疗或改善此类障碍但不足以引起或足以减少与本文提供的抗体相关的副作用的量也涵盖在本文描述的剂量和剂量频率方案内。此外,当受试者被施用本文提供的组合物的多个剂量时,并非所有剂量都需要相同。例如,可以增加施用于受试者的剂量以改善组合物的预防或治疗效果,或者可以减少剂量以减少特定受试者正在经历的一种或多种副作用。

[0720] 在某些实施例中,治疗或预防可以用一个或多个负荷剂量的本文提供的抗体或抗体缀合物或组合物开始,随后用一个或多个维持剂量。

[0721] 在某些实施例中,可以施用本文提供的抗体或抗体缀合物或组合物的剂量以实现受试者的血液或血清中抗体的稳态浓度。稳态浓度可以根据本领域技术人员可用的技术通过测量来确定,或者可以基于受试者的身体特征(例如身高、体重和年龄)来确定。

[0722] 在某些实施例中,相同组合物的施用可以重复并且施用可以间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。在其他实施例中,相同的预防性药剂或治疗性药剂的施用可以重复并且施用可以间隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。

14.3.组合疗法和配制品

[0723] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体或抗体缀合物与本文披露的一种或多种化疗剂组合的组合物和治疗性配制品,以及包括向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。化疗剂的实例包括但不限于厄洛替尼(TARCEVA®,基因泰克公司/OSI制药公司(Genentech/OSIPharm.))、硼替佐米(VELCADE®,千年制药公司(Millennium Pharm.))、氟维司群(FASLODEX®,阿斯利康公司(AstraZeneca))、索坦(SU11248,辉瑞公司(Pfizer))、来曲唑(FEMARA®,诺华公司(Novartis))、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,诺华公司)、PTK787/ZK 222584(诺华公司)、奥沙利铂(Eloxatin®,赛诺菲公司(Sanofi))、5-FU(5-氟尿嘧啶)、亚叶酸、雷帕霉素(西罗莫司、RAPAMUNE®、惠氏公司(Wyeth))、拉帕替尼(TYKERB®,GSK572016、葛兰素史克公司(Glaxo Smith Kline))、洛那法尼(SCH 66336)、索拉非尼(BAY43-9006,拜耳实验室(Bayer Labs))和吉非替尼(IRESSA®,阿斯利康公司)、AG1478、AG1571(SU 5271;苏基恩公司(Sugen))、烷基化剂如噻替派和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类(aziridines),如苯并多巴(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和脲多巴(uredopa);乙烯亚胺和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺;多聚乙酰类(acetogenins)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone);喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓虫素;卡利他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素类(cryptophycins)(具体是念珠藻素1和念珠藻素8);尾海兔素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);五加素(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥类,如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlomaphazine)、胆磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、乌拉莫司汀;亚硝基脲类(nitrosureas),如卡莫司汀、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、环己亚硝脲、尼莫司汀(nimustine)、和雷莫司汀(ranimnustine);抗生素,例如烯二炔抗生素(例如,卡奇霉素(calicheamicin),尤其是乌恩西阿霉素(uncialamycin)、卡奇霉素γ1I和卡奇霉素ωI1(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.

[应用化学英文国际版](1994)33:183-186);达内霉素(dynemicin),包含达内霉素A;双膦酸盐类,例如氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团(neocarzinostatin chromophore)及相关色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、氮杂丝氨酸、博来霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉霉素(carabicin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®(多柔比星)、吗啉基-多柔比星、氰吗啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)(例如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲菌素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、普拉地内酯B(pladienolide B)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨,6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamniprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷、6-氮尿苷(azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖孢苷、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨、氟尿苷;雄激素,例如卡普睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺类,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,例如亚叶酸;醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶;阿莫司汀(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地佛法明(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elformithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;洛尼代宁(lonidainine);美登木素生物碱,如美登素和安丝菌素(ansamitocins);米托胍腙;米托蒽醌;莫匹丹莫(mopidanmol);二胺硝吖啶(nitraerine);喷司他丁;苯来美特(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼;PSK®多糖复合物(JHS自然产品公司(JHS Natural Products),尤金市(Eugene),俄勒冈州(Oreg));丙亚胺(razoxane);根霉素;裂褶菌素(sizofuran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢霉烯(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、维拉库林(verracurin)A、杆孢菌素(roridin)A和蛇形菌素(anguidine);乌拉坦(urethan);长春地辛;达卡巴嗪;甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托新(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类,例如TAXOL®(紫杉醇;百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb Oncology),普林斯顿,新泽西州)、ABRAXANE®(不含氢化蓖麻油)、紫杉醇的经白蛋白工程改造的纳米颗粒配制品(美国制药伙伴公司(American Pharmaceutical Partners),绍姆堡,伊利诺伊州)、和

TAXOTERE®(多西他赛;罗纳普朗克制药公司(Rhone-Poulenc Rorer),安东尼,法国);苯丁酸氮芥;GEMZAR®(吉西他滨);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,如顺铂和卡铂;长春碱;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;NAVELBINE®(长春瑞滨);能灭瘤(novantrone);替尼泊苷;依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤;卡培他滨(XELODA®);伊班膦酸钠(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇,如视黄酸;以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0724] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体或抗体缀合物与检查点抑制剂组合的组合物和治疗性配制品,所述检查点抑制剂是例如PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、T细胞活化的V结构域Ig抑制因子(VISTA)抑制剂、小分子、肽、核苷酸或其他抑制剂。

[0725] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体或抗体缀合物与一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂组合的组合物和治疗性配制品,以及包括向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂包含PD-1或PD-L1通路的小分子阻断剂。在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂包含抑制PD-1或PD-L1活性的抗体。在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:CA-170、BMS-8、BMS-202、BMS-936558、CK-301、和AUNP12。在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:阿维鲁单抗、纳武利尤单抗、派姆单抗、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、AMP-224(葛兰素史克公司)、MEDI0680/AMP-514(阿斯利康公司)、PDR001(诺华公司)、西米普利单抗(cemiplimab)、TSR-042(泰萨诺公司(Tesaro))、替雷利珠单抗/BGB-A317(百济神州公司(Beigene))、CK-301(检查点治疗公司(Checkpoint Therapeutics))、BMS-936559(百时美施贵宝公司)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、戈利木单抗(genolimzumab)和A167(四川科伦博泰生物医药股份有限公司(Sichuan Kelun-Biotech Biopharmaceutical))。在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:MGA012(因赛特公司/迈科基尼克斯公司(Incyte/MacroGenics))、PF-06801591(辉瑞公司/默克集团(Pfizer/Merck KGaA))、LY3300054(礼来公司(Eli Lilly))、FAZ053(诺华公司)、PD-11(诺华公司)、CX-072(赛托美克斯公司(CytomX))、BGB-A333(百济神州公司)、BI 754091(勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim))、JNJ-63723283(美国强生公司/强生制药公司(Johnson and Johnson/Jannsen))、AGEN2034(安帝君斯公司(Agenus))、CA-327(居里公司(Curis))、CX-188(赛托美克斯公司)、STI-A1110(施维雅公司(Servier))、JTX-4014(乔恩斯治疗公司(Jounce))、(礼来公司)AM0001(阿尔莫生物科学公司(Armo Biosciences))、CBT-502(CBT制药公司(CBT Pharmaceuticals))、FS118(F-Star公司/默克集团)、XmAb20717(先科公司(Xencor))、XmAb23104(先科公司)、AB122(阿克斯生物科学公司(Arcus Biosciences))、KY1003(凯马公司(Kymab))、RXI-762(RXi公司)。在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:PRS-332(皮埃里斯制药公司(Pieris Pharmaceuticals))、ALPN-202(阿尔卑斯免疫科学公司(Alpine Immune Science))、TSR-075(特萨罗/阿纳普提斯生物公司(Tesaro/Anaptys Bio)、MCLA-145(梅鲁斯公司(Merus))、MGD013(超基因公司(Macrogenics))、MGD019(超基因公司)。另一种PD-1抑制剂是匹地利珠单抗(CT-011)。在一

些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自例如WO 2016/077397、WO 2018/156777和2018年5月23日提交的国际申请号PCT/US2013/034213中描述的抗PD1单特异性或双特异性抗体。

[0726] 在一些实施例中,一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:CA-170、BMS-8、BMS-202、BMS-936558、CK-301、AUNP12、阿维鲁单抗、纳武利尤单抗、派姆单抗、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、AMP-224、MEDI0680/AMP-514、PDR001、西米普利单抗、TSR-042、替雷利珠单抗/BGB-A317、CK-301、BMS-936559、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、特瑞普利单抗、戈利木单抗、A167、MGA012、PF-06801591、LY3300054、FAZ053、PD-11、CX-072、BGB-A333、BI 754091、JNJ-63723283、AGEN2034、CA-327、CX-188、STI-A1110、JTX-4014、(LLY)AM0001、CBT-502、FS118、XmAb20717、XmAb23104、AB122、KY1003、RXI-762、PRS-33、ALPN-202、TSR-075、MCLA-145、MGD013和MGD019。

[0727] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体或抗体缀合物与一种或多种CTLA-4抑制剂组合的组合物和治疗性配制品,以及包括向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。CTLA-4抑制剂包括但不限于伊匹单抗(Yervoy®)、曲美木单抗(阿斯利康公司(AstraZeneca)和英商梅迪缪思有限公司(MedImmune))、AGEN1884和AGEN2041(安帝君斯公司(Agenus))。

[0728] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体或抗体缀合物与一种或多种LAG-3抑制剂组合的组合物和治疗性配制品,以及包括向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。LAG-3免疫检查点抑制剂的实例包括但不限于BMS-986016(百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb))、GSK2831781(葛兰素史克公司(GaxoSmithKline))、IMP321(普睿玛生物医学公司(Prima BioMed))、LAG525(诺华公司(Novartis))、以及双重PD-1和LAG-3抑制剂MGD013(超基因公司(MacroGenics))。

[0729] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体或抗体缀合物与一种或多种TIM-3抑制剂组合的组合物和治疗性配制品,以及包括向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。具体的TIM-3抑制剂包括但不限于TSR-022(特萨罗公司(Tesaro))。

[0730] 本文所述的用于本发明的其他免疫检查点抑制剂包括但不限于B7-H3/CD276免疫检查点抑制剂,例如MGA217;吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)免疫检查点抑制剂,例如吲哚莫德(Indoximod)和INCB024360;杀伤性免疫球蛋白样受体(KIR)免疫检查点抑制剂,例如利瑞鲁单抗(BMS-986015);以及癌胚抗原细胞粘附分子(CEACAM)抑制剂(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)。

[0731] 在某些实施例中,提供了治疗方法和/或包含本文提供的任何抗体缀合物与PARP抑制剂组合的组合物或治疗性配制品,所述PARP抑制剂包括但不限于奥拉帕尼(AZD-2281,Lynparza®)、卢卡帕尼(AG 014699,Rubraca®)、尼拉帕尼(Zejula®)、他拉唑帕尼(talazoparib)(BMN-673,Talzenna®)、维利帕尼(ABT-888)、氟唑帕利(fluzoparib)(HS10160)、依尼帕尼(Iniparib)(BSI 201)、BGB-290、E7016、E7449和CEP-9722。在一个实施例中,本文提供的抗体缀合物与奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼或他拉唑帕尼组合施用。在一个实施例中,本文提供的抗体缀合物与奥拉帕尼组合施用。

[0732] 与本文披露的抗体或抗体缀合物组合施用的药剂可以在抗体或抗体缀合物的施用之前、与抗体或抗体缀合物的施用按顺序、与抗体或抗体缀合物的施用并行或在抗体或抗体缀合物的施用之后不久施用。在一个实施例中,与本文披露的抗体或抗体缀合物组合施用的药剂在抗体缀合物的施用之后按顺序施用。在一个实施例中,与本文披露的抗体或抗体缀合物组合施用的药剂在抗体缀合物的施用之后并行施用。出于本披露的目的,此类施用方案被认为是抗体缀合物与另外的治疗活性组分“组合”的施用。实施例包括药物组合物,其中本文披露的抗体缀合物与本文披露的化疗剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PARP抑制剂中的一种或多种共同配制。

15.治疗应用

[0733] 对于治疗应用,本文提供的抗体或抗体缀合物可以以药学上可接受的剂型例如本领域已知的剂型和上面讨论的剂型施用于哺乳动物(通常是人)。例如,抗体或抗体缀合物可以作为推注或通过在一段时间内连续输注向人静脉内施用、通过肌内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内或肿瘤内途径施用。抗体或抗体缀合物还适合通过肿瘤周围、病灶内或病灶周围途径施用,以发挥局部以及全身治疗效果。腹膜内途径可能特别有用,例如在卵巢肿瘤的治疗中。

[0734] 本文提供的抗体或抗体缀合物可用于治疗涉及受体ROR1的任何疾病或病症。在一些实施例中,疾病或病症是可以通过ROR1的过表达来诊断的疾病或病症。在一些实施例中,疾病或病症是可以受益于抗ROR1抗体治疗的疾病或病症。在一些实施例中,疾病或病症是癌症。

[0735] 可以用本文提供的抗体或抗体缀合物治疗任何合适的癌症。说明性的合适的癌症包括例如急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、脑肿瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌(包括三阴性乳腺癌或TNBC)、支气管肿瘤、原发灶不明的癌、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、导管癌、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、鼻腔神经胶质瘤、输卵管癌、纤维性组织细胞瘤、尤文肉瘤、眼癌、生殖细胞肿瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌、胃肠间质细胞瘤、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、头颈癌、肝细胞癌、组织细胞增多症、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、唇部和口腔癌、肝癌、小叶原位癌、肺癌、巨球蛋白血症、恶性纤维组织细胞瘤、黑色素瘤、默克尔细胞癌、间皮瘤、隐匿原发灶转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线束癌、口腔癌、多发性内分泌腺瘤综合征、多发性骨髓瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、鼻腔及鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽喉癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂和输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样瘤、唾液腺癌、塞扎里综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓肿瘤、胃癌、T细胞淋巴瘤、畸胎瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌和肾母细胞瘤。

[0736] 在一些实施例中,用本文提供的抗体或抗体缀合物治疗的疾病是胃癌、结直肠癌、肾细胞癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、子宫癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、子宫体癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、头颈癌、脑癌、肝癌、胰腺癌、间皮瘤和/或上皮来源的癌症。在

特定实施例中,疾病是结直肠癌。在一些实施例中,疾病是卵巢癌。在一些实施例中,疾病是乳腺癌。在一些实施例中,疾病是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施例中,疾病是PARP抑制剂抗性的三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施例中,疾病是肺癌。在一些实施例中,疾病是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施例中,疾病是头颈癌。在一些实施例中,疾病是肾细胞癌。在一些实施例中,疾病是脑癌。在一些实施例中,疾病是子宫内膜癌。

[0737] 在某些实施例中,癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、肾癌和胰腺癌。在某些实施例中,癌症是血液癌症。在某些实施例中,癌症选自淋巴瘤、白血病和骨髓瘤。在某些实施例中,癌症选自CLL、MCL、DLBCL和ALL。

[0738] 在某些实施例中,本文提供的抗体或抗体缀合物通过诱导免疫原性细胞死亡来治疗疾病,包括癌症。在某些实施例中,用本文提供的抗体或抗体缀合物处理的细胞的特征在于细胞表面钙网蛋白和/或HMGB1的释放。在某些实施例中,用本文提供的抗体或抗体缀合物处理的细胞引发单核细胞活化。

[0739] 在某些实施例中,本文提供的抗体或抗体缀合物通过活化抗肿瘤免疫或保护性免疫来治疗疾病,例如癌症。在某些实施例中,用本文提供的抗体或抗体缀合物预处理的肿瘤细胞经历免疫原性细胞损伤,这反过来可以在体内产生保护性免疫。

[0740] 在其他实施例中,本文提供的抗体或抗体缀合物与本文所述的检查点抑制剂组合通过活化抗肿瘤免疫或保护性免疫来治疗疾病(例如癌症)。在某些实施例中,用本文提供的抗体或抗体缀合物预处理的肿瘤细胞经历免疫原性细胞损伤,这反过来可以在体内产生保护性免疫。在某些实施例中,检查点抑制剂是PD-1或PD-L1抑制剂。

16.诊断性应用

[0741] 在一些实施例中,本文提供的抗体或抗体缀合物用于诊断性应用。例如,抗ROR1抗体或抗体缀合物可用于ROR1蛋白的测定。在一些方面,抗体或抗体缀合物可用于检测各种细胞和组织中ROR1的表达。这些测定可用于例如对疾病例如癌症进行诊断和/或预后。

[0742] 在一些诊断性应用和预后性应用中,抗体或抗体缀合物可以用可检测部分进行标记。合适的可检测部分包括但不限于放射性同位素、荧光标记和酶-底物标记。在另一个实施例中,抗ROR1抗体或抗体缀合物不需要被标记,并且可以使用与抗ROR1抗体或抗体缀合物特异性结合的经标记的抗体来检测抗体或抗体缀合物的存在。

[0743] 本文还提供了诊断有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括:

a)向所述受试者施用有效量的本文所述的抗体缀合物、本文所述的抗体或本文所述的药物组合物,其中所述抗体药物缀合物或抗体任选地包含标记;以及

b)检测所述抗体药物缀合物或抗体,或者检测所述抗体药物缀合物或抗体中包含的标记。

[0744] 本文还提供了诊断有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括检测细胞或组织中ROR1的表达,其中所述方法包括:

a)向所述受试者施用有效量的本文所述的抗体缀合物、本文所述的抗体或本文所述的药物组合物,其中所述抗体药物缀合物或抗体任选地包含标记;以及

b)检测所述抗体药物缀合物或抗体,或者检测所述抗体药物缀合物或抗体中包含的标记。

[0745] 本文还提供了诊断有需要的受试者中的癌症的方法,所述方法包括:

a)检测所述受试者的细胞或组织中ROR1的表达;以及

b)向所述受试者施用有效量的本文所述的抗体缀合物、本文所述的抗体或本文所述的药物组合物。

17.亲和纯化试剂

[0746] 本文提供的抗体或抗体缀合物可以用作亲和纯化剂。在此过程中,可以使用本领域众所周知的方法将抗体或抗体缀合物固定在固相例如树脂或滤纸上。将固定的抗体或抗体缀合物与含有待纯化的ROR1蛋白(或其片段)的样品接触,然后用合适的溶剂洗涤支持物,所述溶剂将基本上去除样品中除与固定的抗体结合的ROR1蛋白之外的所有材料。最后,用另一种合适的溶剂(例如pH 5.0的甘氨酸缓冲液)洗涤支持物,这将从抗体中释放ROR1蛋白。

18.试剂盒

[0747] 在一些实施例中,本文提供的抗ROR1抗体或抗体缀合物以试剂盒的形式提供,即,按预定量包装的试剂组合以及用于执行程序的说明书。在一些实施例中,程序是诊断性测定。在其他实施例中,程序是治疗性程序。

[0748] 在一些实施例中,试剂盒进一步包含用于重构抗ROR1抗体或抗体缀合物的溶剂。在一些实施例中,抗ROR1抗体或抗体缀合物以药物组合物的形式提供。

合成实例

[0749] 本发明这些实例描述了以下接头-有效载荷和缀合物的制备和测试。

[0750] 接头-有效载荷。

LP编号	接头有效载荷描述	接头释放机制
1	DBCO-Valcit-pAB-哈米特林	组织蛋白酶可切割
2	DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-VKG-依喜替康	组织蛋白酶可切割
3	DBCO-β-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康	b葡萄糖醛酸酶可切割

LP 编号	接头有效载荷描述	接头释放机制
4	DBCO-nnAA-PEG13-VKG-依喜替康	组织蛋白酶可切割
5	DBCO-nnAA-PEG13-AAN-依喜替康	豆荚蛋白（LGMN）可切割
6	DBCO-nnAA-PEG13-AAA-依喜替康	组织蛋白酶可切割
7	DBCO-nnAA-PEG13-VK-依喜替康	组织蛋白酶可切割
8	DBCO-GGG-EDA PNU	不可切割
9	DBCO-PEG4-VA-PBD	组织蛋白酶可切割
10	DBCO-PEG4-GGFG-aminol-Dxd	组织蛋白酶随后是 pH 释放
11	DBCO-Valcit-pAB-MMAE	组织蛋白酶可切割
12	DBCO 侧链 PEG12 ValLys-pAB-哈米特林	组织蛋白酶可切割
13	DBCO 侧链 PEG12 ValGlu-pAB-哈米特林	组织蛋白酶可切割
14	DBCO-6,4 nnAA-PEG-VKG-依喜替康	组织蛋白酶可切割
15	DBCO-4,6 nnAA-PEG-VKG-依喜替康	组织蛋白酶可切割
17	DBCO-桥连 nnAA-PEG-VKG-依喜替康	组织蛋白酶可切割
18	DBCO-6,6 nnAA-β-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康	b 葡萄糖醛酸酶可切割
19	DBCO-6,4 nnAA-β-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康	b 葡萄糖醛酸酶可切割
20	DBCO-4,4 nnAA-β-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康	b 葡萄糖醛酸酶可切割
21	DBCO-nnAA-PEG13-VKG-哈米特林	组织蛋白酶可切割
22	DBCO-nnAA-PEG13-AAN-哈米特林	豆荚蛋白（LGMN）可切割
23	DBCO-6,4 nnAA-β-葡萄糖苷酸-PEG12-哈米特林	b 葡萄糖醛酸酶可切割
24	DBCO-nnAA-PEG4-PNU	不可切割
25	DBCO-nnAA-PEG4-Gly-PNU	不可切割
26	DBCO-nnAA-PEG4-EDA-PNU	不可切割
27	DBCO-nnAA-侧链 PEG12-EDA-PNU	不可切割
28	DBCO-nnAA-侧链 PEG12-PNU	不可切割
29	DBCO-PEG4-PNU	不可切割
30	DBCO-PEG4-Gly-PNU	不可切割
31	DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-PNU	不可切割
32	DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-Gly-PNU	不可切割
33	DBCO-PEG4-AAN-PNU EDA	豆荚蛋白（LGMN）可切割

[0751] 抗体-药物缀合物。

缀合物	HC 2188-D04 上的缀合位点 SEQ ID NO:895	LC SEQ ID NO: 1021 上的缀合位点	mAb	LP
1	Y180/F404		42	LP1
2	Y180/F404	K42	42	LP1
3	Y180		42	LP9
4	Y180F404	K42/E161	42	LP1
5	F404		42	LP8
6	Y180/F404		42	LP10
7	Y180/F404	K42/E161	42	LP10
8	Y180/F404	K42/E161	42	LP2
9	Y180/F404	K42/E161	42	LP3
10	Y180F404	K42/E161	42	LP4
11	Y180/F404	K42/E161	42	LP7
12	Y180/F404	K42/E161	42	LP5
13	Y180/F404	K42/E161	42	LP6
14	Y180/F404	K42/E161	42	LP12
15	Y180/F404	K42/E161	42	LP13
16	Y180/F404	K42/E161	42	LP34
17	Y180/F404		42	LP14
18	F404		42	LP29
19	F404		42	LP30
20	F404		42	LP31
21	F404		42	LP32
22	Y180/F404		42	LP11
23	F404		42 x 42	LP8
24	F404		42 x C01	LP8
25	F404		42 x B09	LP8
26	F404		42 x A05	LP8
27	F404		42 x B04	LP8
28	F404		A05 x B04	LP8
29	F404		A05 x C06	LP8
30	Y180F404	K42/E161	42	LP14
31	Y180F404	K42/E161	42	LP15

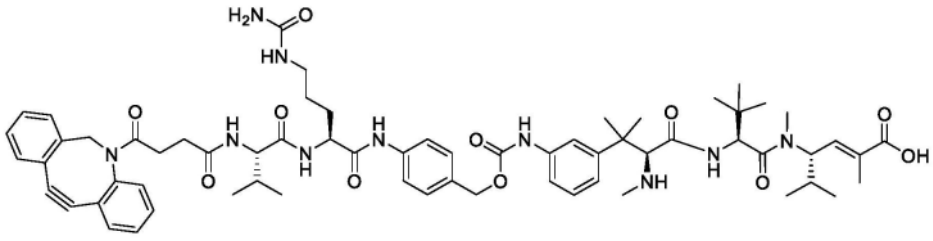
缀合物	HC 2188-D04 上的缀合位点 SEQ ID NO:895	LC SEQ ID NO: 1021 上的缀合位点	mAb	LP
32	Y180F404	K42/E161	42	LP16
33	Y180F404	K42/E161	42	LP17
34	Y180F404	K42/E161	42	LP18
35	Y180F404	K42/E161	42	LP19
36	Y180F404	K42/E161	42	LP20
37	F404		42	LP33
38	Y180F404	K42/E161	42	LP23
39	Y180F404	K42/E161	42	LP22
40	Y180F404	K42/E161	42	LP21
41	F404		42	LP24
42	F404		42	LP25
43	F404		42	LP26
44	F404		42	LP27
45	F404		42	LP28
46	Y180/F241/F404	K42	42	LP3
47	Y180/F241/F404	K42	42	LP4
48	Y180/F241/F404	K42	42	LP5
49	Y180/F241/F404		42	LP3
50	Y180/F241/F404		42	LP4
51	Y180/F241/F404	K42	42	LP1
52	抗 GFP Y180/F241/F404	K42	抗 GFP	LP3
53	抗 GFP Y180/F241/F404	K42	抗 GFP	LP4

[0752] 双互补位缀合物。

缀合物	HC-杵	HC-白	LC	LP
23	aROR1_2188-D04_HC_F404TAG_Knob	aROR1_2188-D04_HC_F404TAG_Hole	SD-012277 曲妥珠单抗 LC SerOpt	LP8
24	aROR1_2188-D04_HC_F404TAG_Knob	aROR1_1943-C01_HC_F404TAG_Hole	SD-012277 曲妥珠单抗 LC SerOpt	LP8
25	aROR1_2188-D	aROR1_2193-	SD-012277 曲妥	LP8

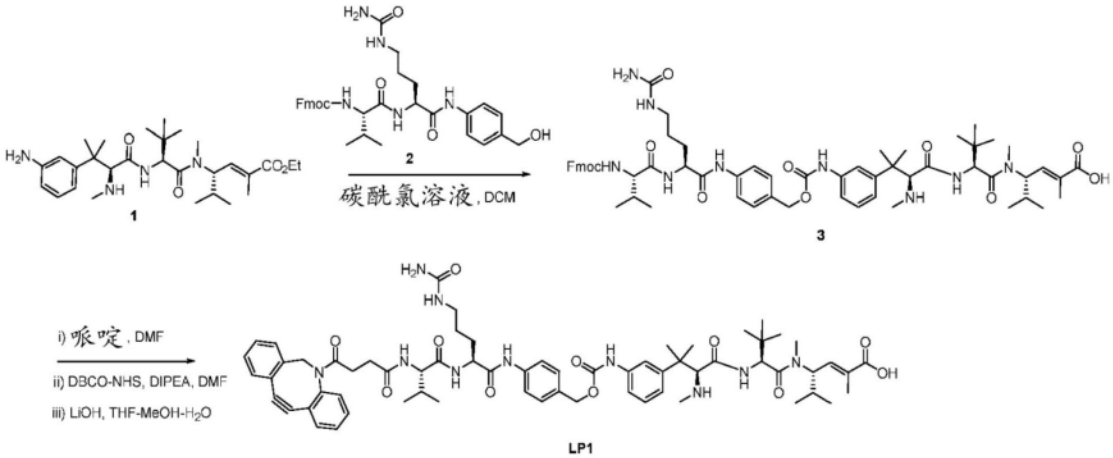
缀合物	HC-杵	HC-臼	LC	LP
	04_HC_F404TAG_Knob	B09_HC_F404TAG_Hole	珠单抗LC SerOpt	
26	aROR1_2188-D04_HC_F404TAG_Knob	aROR1_2194-A05_HC_F404TAG_Hole	SD-012277 曲妥珠单抗LC SerOpt	LP8
27	aROR1_2188-D04_HC_F404TAG_Knob	aROR1_2186-B04_HC_F404TAG_Hole	SD-012277 曲妥珠单抗LC SerOpt	LP8
28	aROR1_2194-A05_HC_F404TAG_Knob	aROR1_2186-B04_HC_F404TAG_Hole	SD-012277 曲妥珠单抗LC SerOpt	LP8
29	aROR1_2194-A05_HC_F404TAG_Knob	aROR1_1987-C06_HC_F404TAG_Hole	SD-012277 曲妥珠单抗LC SerOpt	LP8

合成实例1:LP1(DBCO-VALCIT-PAB-哈米特林):



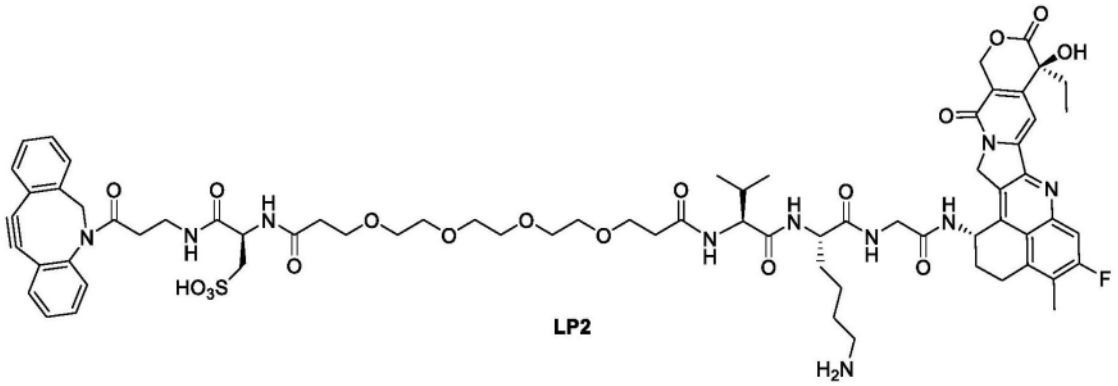
LP1

方案1:

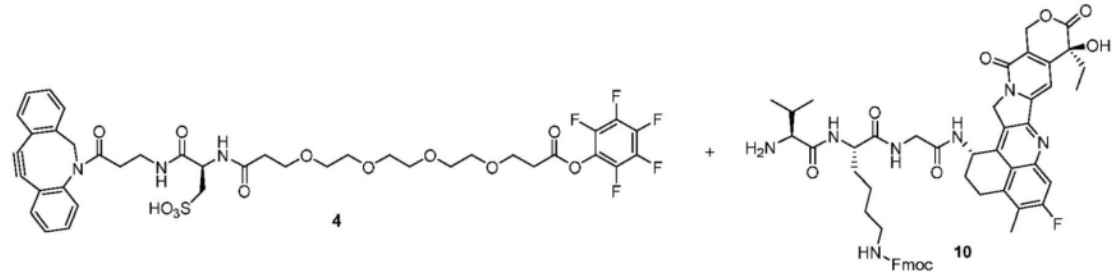


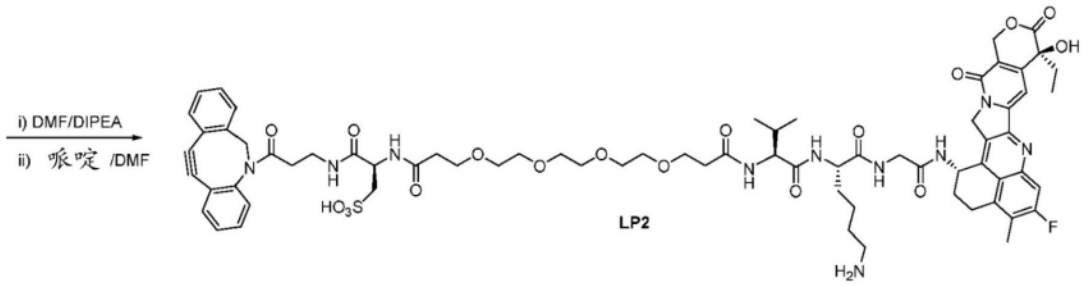
[0753] LP1 DBCO-Valcit-pAB-哈米特林接头有效载荷如PCT/US2016/15844、WO 2020/252015A1(其内容通过引用以其整体并入本文)中所述合成。

合成实例2:LP2(DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-VKG-依喜替康):



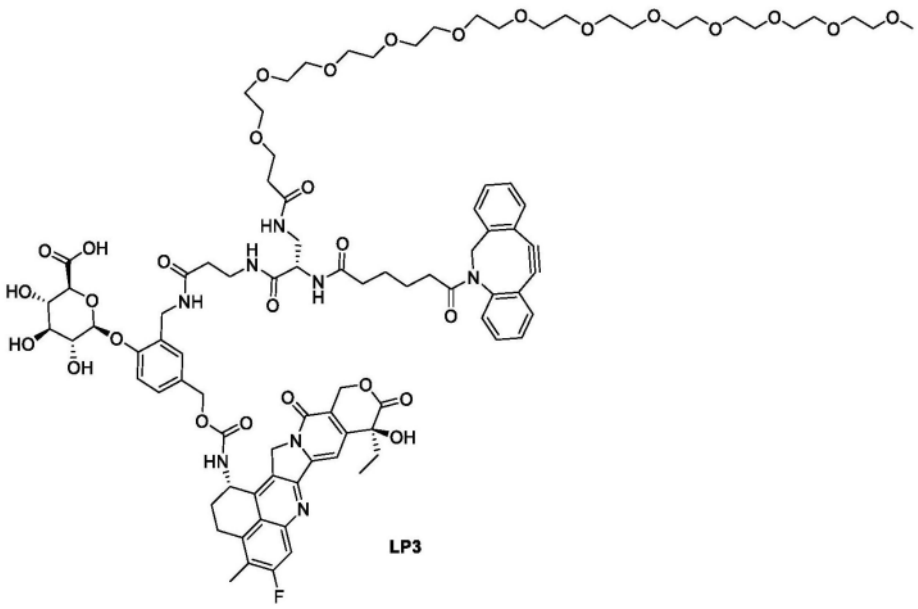
方案2：



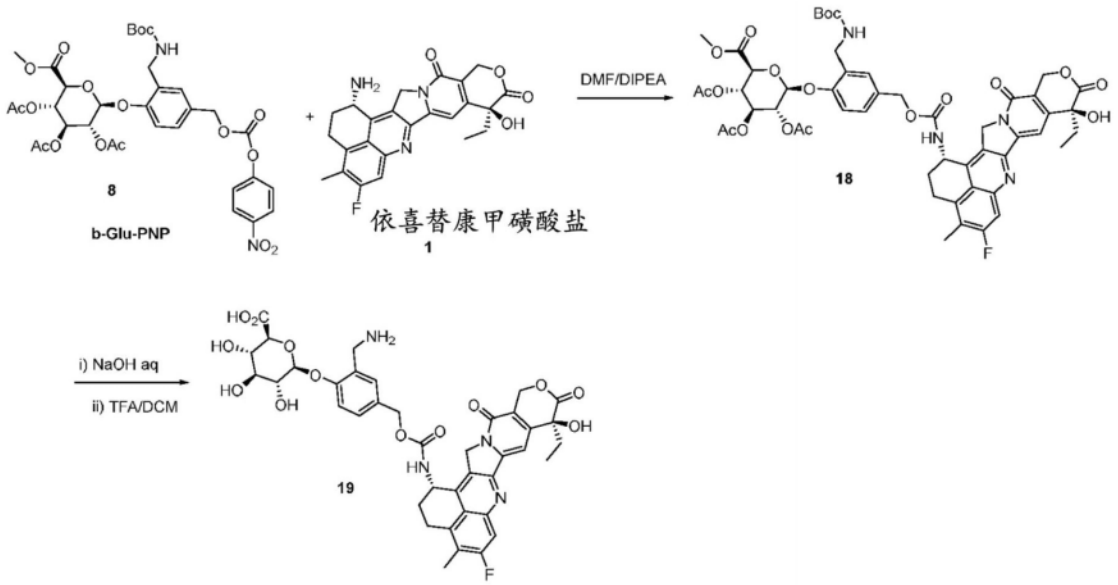


[0754] LP2 DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-VKG-依喜替康接头有效载荷按照合成实例4中描述的方法合成。

合成实例3:LP3(DBCO-B-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康)：

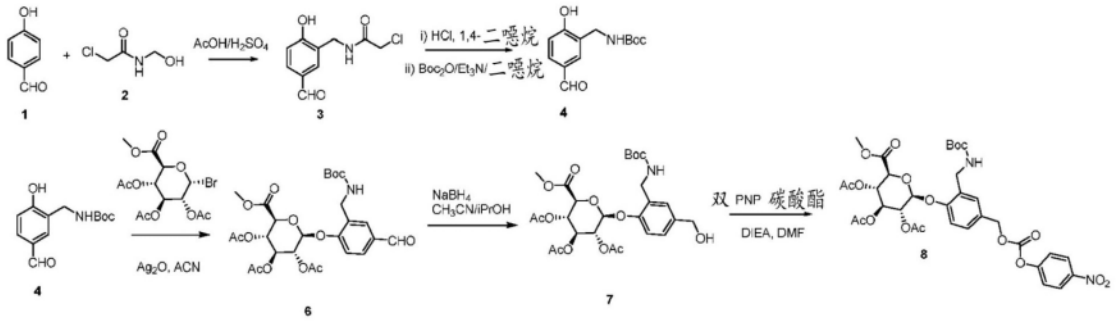


方案3:β-Glu-依喜替康苄基胺(化合物(19))的合成方案

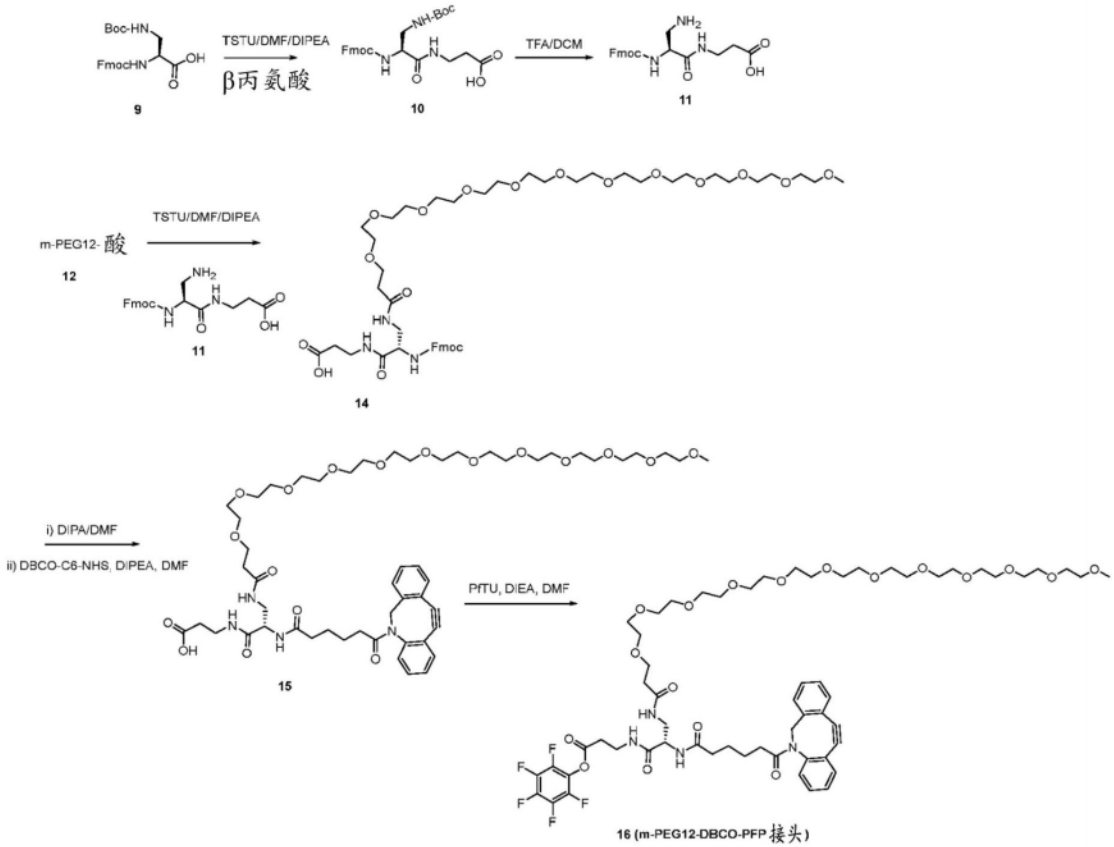


方案4:化合物DBCO-β-Glu-PEG12-依喜替康(LP3)的合成方案

方案5:β-Glu PNP接头(8)的合成

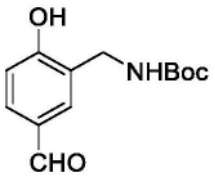


方案6:m-PEG12-DBCO-PFP接头(16)的合成



b-Glu PNP接头片段(8)的合成

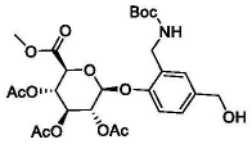
化合物(4)的合成



4

[0755] 向4-羟基苯甲醛(1)(5.3g,43.4mmol)和2-氯-N-(羟基甲基)乙酰胺(2)(5g,40.6mmol)在AcOH(20mL)中的悬浮液中缓慢添加浓H_2SO_4(32mL)。将混合物在室温(22℃)下搅拌16小时。将所得粘稠液体倒入冰水(300mL)中并用EtOAc(100mL x 5)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,得到粗化合物(3),将其溶解在1,4-二噁烷中(40mL)。向该溶液中添加浓盐酸(40mL)。将混合物在回流下加热一小时,然后在真空中浓缩,得到残余物。将残余物溶解于二噁烷:H_2O(1:1,50mL)中。向该混合物中添加Et_3N(9mL),随后添加Boc_2O(10g,46mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时并在EtOAc(300mL)和水(100mL)之间分配。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱(220g柱,20%-30% EtOAc:己烷,30min,流速:40mL/min)纯化,以提供呈灰白色固体的化合物(4)(5.3g)。对于$C_{13}H_{17}NO_4$的MS计算值,251.3;发现值252.2$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.75(s,1H),9.77(s,1H),7.69-7.62(m,2H),7.31(t,J=6.2Hz,1H),6.96(d,J=8.1Hz,1H),4.11(d,J=6.1Hz,2H),1.41(s,9H)。

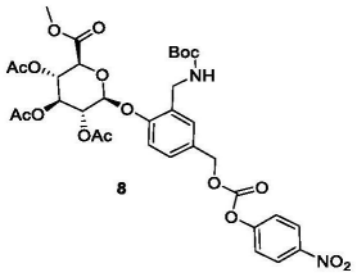
化合物(7)的合成



7

[0756] 向化合物(4)(2.2g,8.8mmol)和(2R,3R,4S,5S,6S)-2-溴-6-(甲氧基羰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(5)(3.2g,8.1mmol)在无水乙腈(50mL)的溶液中添加Ag2O(3.7g,16mmol)。将悬浮液在氩气氛下搅拌16h。滤出固体并用乙腈(10mL)洗涤。向合并的乙腈溶液中添加i-PrOH(10mL)和$NaBH_4$(300mg,8.1mmol),并将混合物在室温下搅拌。30min后,将反应用水(100mL)淬灭并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩至干。将残余物通过硅胶色谱(220g柱,40%-70% EtOAc:已烷,30min,流速:40mL/min)纯化,以提供呈白色泡沫状物的化合物(7)(3.0g,5.2mmol)。对于$C_{26}H_{35}NO_{13}$的MS计算值,569.2;发现值570.4$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.15(q,J=6.0Hz,3H),6.98(d,J=8.7Hz,1H),5.61-5.41(m,2H),5.25-5.03(m,3H),4.73(d,J=9.9Hz,1H),4.42(d,J=5.3Hz,2H),4.03(tt,J=16.4,8.3Hz,2H),3.65(s,3H),2.14-1.92(m,10H),1.41(s,9H),1.33-1.14(m,2H)。

化合物(8)的合成

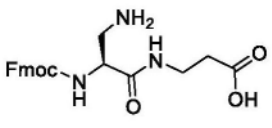


8

[0757] 向化合物(7)(2.6g,4.56mmol)在无水DMF(15mL)中的溶液中添加DIEA(1.1mL)和双-PNP碳酸酯(2g,6.57mmol)。将混合物在室温下搅拌16h,并直接通过反相HPLC(Phenomenex Gemini NX 5μ,C18,110 Å,150x 50mm,流动相:A:0.1% TFA水溶液,B:乙腈,梯度:20%-90% B,经20min,流速50mL/min)纯化,得到冻干后呈白色固体的化合物(8)(1.8g)。对于$C_{33}H_{38}N_2O_{17}$的MS计算值,734.2;发现值735.5$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35-8.29(m,2H),7.60-7.53(m,2H),7.36(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.29(d,J=2.3Hz,1H),7.22(t,J=6.2Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),5.65(d,J=7.9Hz,1H),5.52(t,J=9.6Hz,1H),5.26(s,2H),5.19(dd,J=9.8,7.9Hz,1H),5.10(t,J=9.7Hz,1H),4.76(d,J=9.9Hz,1H),4.03(qd,J=16.7,6.2Hz,3H),3.66(s,3H),2.06(s,3H),2.02(d,J=2.6Hz,6H),1.39(s,8H),1.30(s,1H)。

m-PEG12-DBCO-PFP(16)的合成

化合物(11)的合成

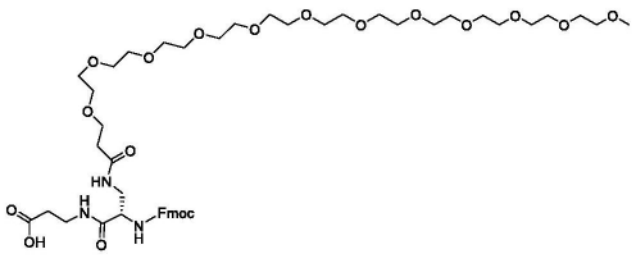


11

[0758] 向Fmoc-Dap(Boc)-COOH(9)(853mg,2mmol)在无水DMF(10mL)的溶液中添加N,N,

N′,N′-四甲基-O-(N-琥珀酰亚胺基)脲鎓四氟硼酸盐(TSTU)(608mg,2mmol),随后添加DIPEA(0.7mL)。将混合物在室温下搅拌10min。添加β-丙氨酸(0.2g)在乙腈:水(1:1,3mL)中的溶液,然后添加DIPEA(0.4mL)。将反应混合物在室温下搅拌30min,然后用0.5N盐酸(50mL)酸化。用EtOAc(200mL)萃取混合物,并将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩至干,得到呈白色粉末的粗化合物(10)。将粗化合物(10)用TFA:DCM(1:4,v/v,20mL)在室温下处理一小时。将混合物在减压下蒸发至干,得到粗化合物(11),其直接用于下一步。对于$C_{21}H_{23}N_3O_5$的MS计算值,397.16;发现值398.2$[M+H]^+$。

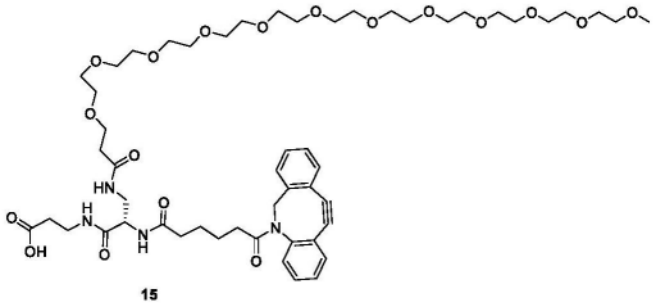
化合物(14)的合成



14

[0759] 将m-PEG12-酸(12)(1.18g,2mmol)溶解在DMF(10mL)中并添加TSTU(610mg,2mmol),然后添加DIPEA(700μL)。5min后,添加化合物(11)在具有DIPEA(0.7mL)的DMF(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30min并直接通过反相HPLC纯化,得到呈粘性泡沫状物的化合物(14)(1.27g)。对于$C_{47}H_{73}N_3O_{18}$的MS计算值,967.5;发现值968.8$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35-8.29(m,2H),7.60-7.53(m,2H),7.36(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.29(d,J=2.3Hz,1H),7.22(t,J=6.2Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),5.65(d,J=7.9Hz,1H),5.52(t,J=9.6Hz,1H),5.26(s,2H),5.19(dd,J=9.8,7.9Hz,1H),5.10(t,J=9.7Hz,1H),4.76(d,J=9.9Hz,1H),4.03(qd,J=16.7,6.2Hz,3H),3.66(s,3H),2.06(s,3H),2.02(d,J=2.6Hz,6H),1.39(s,8H),1.30(s,1H)。

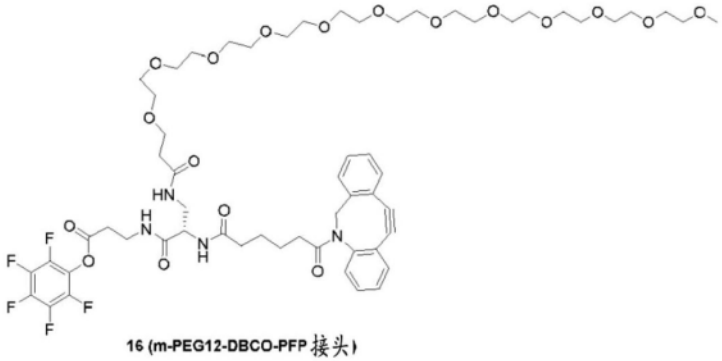
化合物(15)的合成



15

[0760] 向化合物(14)(1.24g)在DMF(10mL)的溶液中添加i-Pr_2NH(DIPEA)(10mL),并将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将混合物在减压下浓缩至约9mL。向该溶液中添加DBCO-C6-NHS(0.55g),随后添加DIPEA(0.23mL)。将混合物在室温下搅拌2h,并直接通过反相HPLC纯化,得到呈无色浆状物的化合物(15)(1.17g)。对于$C_{53}H_{80}N_4O_{18}$的MS计算值,1060.6;发现值1061.9$[M+H]^+$。

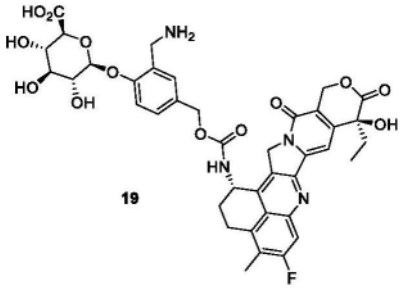
化合物(16)的合成



16 (m-PEG12-DBCO-PFP接头)

[0761] 向化合物(15)(1.1g)在DMF(8mL)中的溶液中添加五氟苯酚-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(PfTU)(0.5g),随后添加DIEA(0.4mL)并将反应混合物在室温下搅拌10min。将混合物直接通过RP-HPLC纯化,得到呈无色浆状物的化合物(16)(1.0g)。对于$C_{59}H_{79}F_5N_4O_{18}$的MS计算值,1226.5;发现值1227.8$[M+H]^+$。化合物(16)用于下一反应。

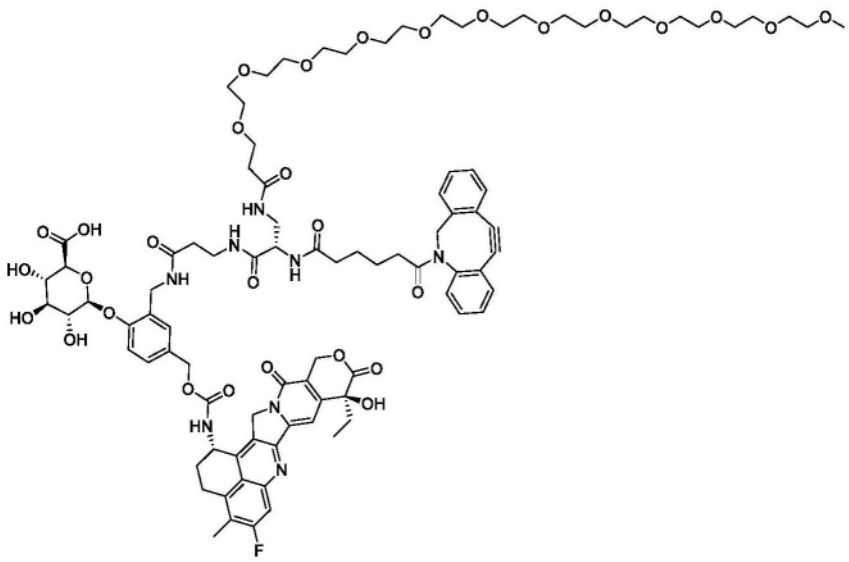
化合物(19)的合成



19

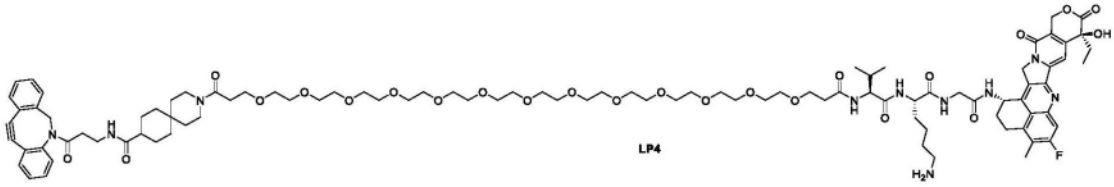
[0762] 向化合物(8)(735mg,1mmol)和依喜替康甲磺酸盐1,531mg,1mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(350μL)。将反应混合物在室温(22℃)搅拌5小时,然后用EtOAc(200mL)稀释。将混合物用0.5N盐酸(100mL)、水(100mL)和卤水(50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩至干,得到粗化合物(18),将其悬浮于乙腈:水(2:1,50mL)中。向该混合物中添加1N水溶性NaOH(7mL)并将反应在室温下搅拌。3h后,添加1N盐酸(7mL)并将混合物在减压下蒸发至干。将所得残余物用TFA:DCM(1:4,v/v,20mL)在室温下处理一小时。将混合物用甲苯(30mL)稀释,然后在减压下蒸发至干。将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的化合物(19)(745mg)。对于$C_{39}H_{39}FN_4O_{13}$的MS计算值,790.3;发现值791.6$[M+H]^+$;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=8.0Hz,4H),7.73(dd,J=10.7,3.2Hz,1H),7.54(d,J=2.1Hz,1H),7.49(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.32(s,1H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),6.55(s,1H),5.75(s,1H),5.48(d,J=16.3Hz,1H),5.46-5.37(m,3H),5.31-5.13(m,4H),5.08-5.02(m,2H),4.19-4.07(m,2H),3.95(d,J=9.5Hz,1H),3.44(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),3.28-3.19(m,2H),3.14-3.04(m,1H),2.34(s,3H),2.26(dd,J=12.5,6.4Hz,1H),2.12(qd,J=9.0,4.6Hz,1H),1.87(dh,J=21.5,7.2Hz,2H),0.89(t,J=7.2Hz,3H)。

合成LP3的最后偶联:

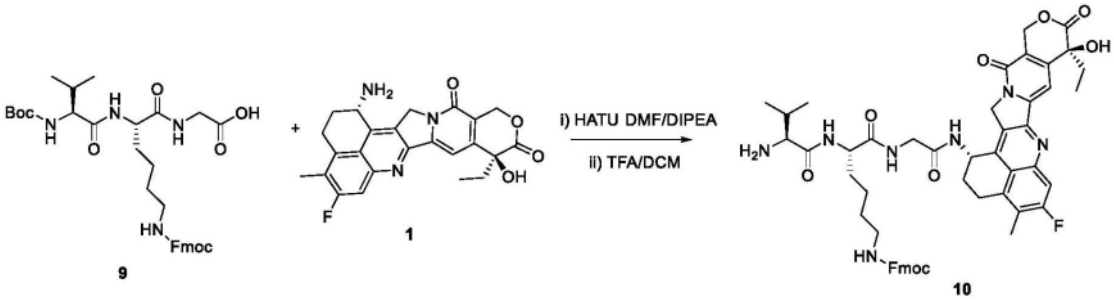


[0763] 将化合物b-Glu-依喜替康苄基胺(19)(540mg,0.68mmol)溶解于DMF(4mL)中并添加化合物m-PEG12-DBCO-PFP(16)(750mg,0.6mmol),随后添加DIPEA(0.32mL)。将反应混合物在室温下搅拌30min,并直接通过反相HPLC(Phenomenex Gemini NX 5μ,C18,110 Å,150x 50mm,流动相:A:0.1% TFA水溶液,B:乙腈,梯度:20%-90% B,经20min,流速50mL/min)纯化,得到呈浅黄色固体的化合物LP3(704mg)。HRMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{92}H_{117}FN_8O_{30}$的计算值,1832.78;发现值1833.79[M+H]$^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.84(s,1H),8.20(t,J=6.2Hz,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.75(td,J=6.1,3.4Hz,2H),7.62-7.52(m,1H),7.50-7.39(m,2H),7.32-7.25(m,2H),6.52(s,1H),5.50-5.39(m,2H),5.27(d,J=13.6Hz,3H),5.01-4.94(m,1H),4.29(t,J=6.3Hz,2H),3.57(d,J=14.0Hz,1H),3.56-3.46(m,35H),3.48-3.40(m,5H),3.35(td,J=12.8,6.5Hz,5H),3.24(s,2H),3.22(s,3H),2.36(d,J=1.8Hz,3H),2.27(dq,J=13.4,6.3Hz,3H),2.16(ddd,J=21.5,11.0,6.0Hz,2H),1.87(dp,J=21.0,7.2Hz,4H),1.17(s,3H),0.88(t,J=7.3Hz,3H)。

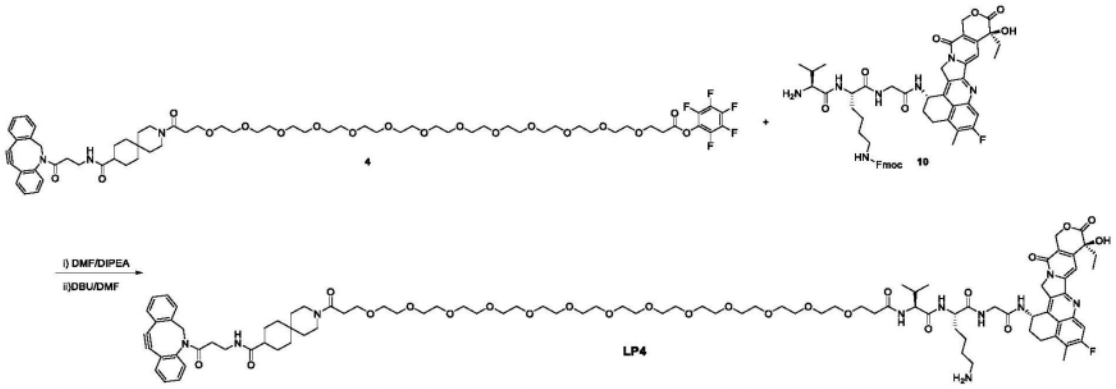
合成实例4:LP4(DBCO-NNAA-PEG13-VKG-依喜替康):



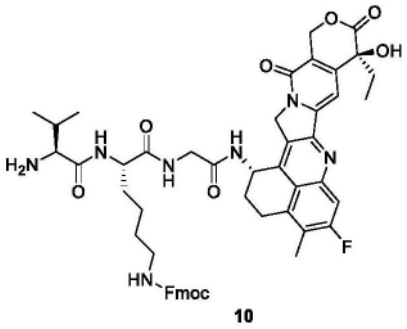
方案7:VK(Fmoc)G-依喜替康(10)的合成:



方案8:合成LP4的最后偶联和脱保护:

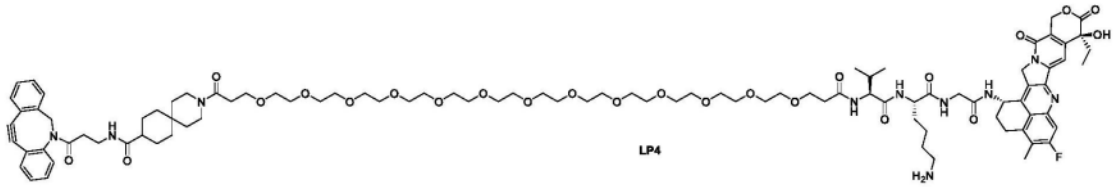


化合物10的合成：



[0764] 向化合物Boc-VK(Fmoc)-G-OH 9(562mg,0.9mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液中添加依喜替康甲磺酸盐(1)(478mg,0.9mmol)和DIPEA(470μL)。所有组分溶解后,添加HATU(342mg,0.9mmol),并且将混合物在室温下搅拌10min。然后将反应用水(80mL)稀释并用EtOAc(150mL)萃取。将有机层用盐酸(0.2M,50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下蒸发至干。将获得的残余物用TFA/DCM(1/4,20mL)在室温下处理30min并将反应物在减压下蒸发至干。将粗混合物溶解于5mL DMF中并通过反相HPLC纯化,得到呈淡黄色固体的化合物10(771mg)。对于$C_{52}H_{56}FN_7O_9$的MS计算值,941.4;发现值942.9$[M+H]^+$

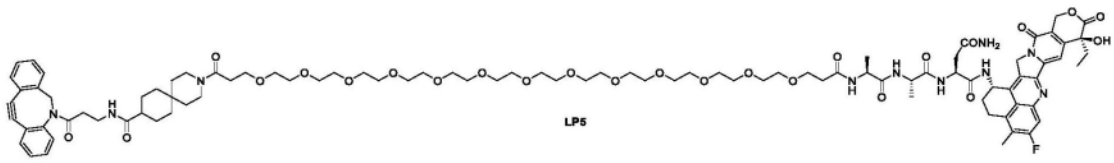
LP4的合成



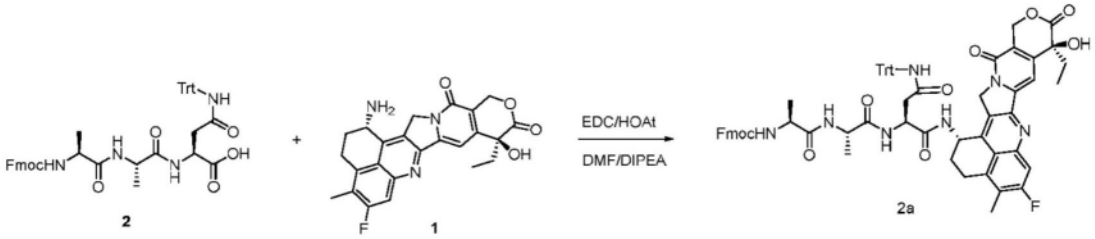
[0765] 向化合物4(426mg,0.33mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中添加化合物10(TFA盐,347mg,0.33mmol)和DIPEA(130μL)。将混合物在室温下搅拌15min,LCMS显示期望的产物形成。然后逐滴添加DBU(366μL),并且将混合物在室温下再搅拌10min。LCMS显示反应完成。然后将混合物直接通过反相HPLC纯化,得到呈淡黄色固体的LP4(350mg);HRMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{96}H_{133}FN_{10}O_{24}$的计算值,1828.94;发现值1829.95$[M+H]^+$;^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.43(d,J=8.5Hz,1H),8.14(t,J=5.6Hz,1H),7.98(d,J=7.4Hz,1H),7.81(d,J=10.9Hz,1H),7.77-7.53(m,7H),7.54-7.23(m,10H),5.57(dt,J=8.7,4.4Hz,1H),5.47-5.38(m,2H),5.25(d,J=3.3Hz,2H),5.04(d,J=14.1Hz,2H),4.16(td,J=8.1,5.9Hz,3H),4.08(dd,J=8.5,6.8Hz,3H),3.88-3.68(m,13H),3.50(d,J=3.6Hz,71H),3.25-3.13(m,4H),3.13-3.03(m,2H),2.92(dq,J=13.4,6.8Hz,2H),2.78(q,J=6.8Hz,3H),2.60-2.26(m,18H),2.26-

2.03(m,3H),1.98-1.74(m,6H),1.74-1.46(m,8H),1.46-1.09(m,12H),0.97(s,2H),0.88(t,J＝7.3Hz,3H),0.78(dd,J＝14.1,6.7Hz,7H)。

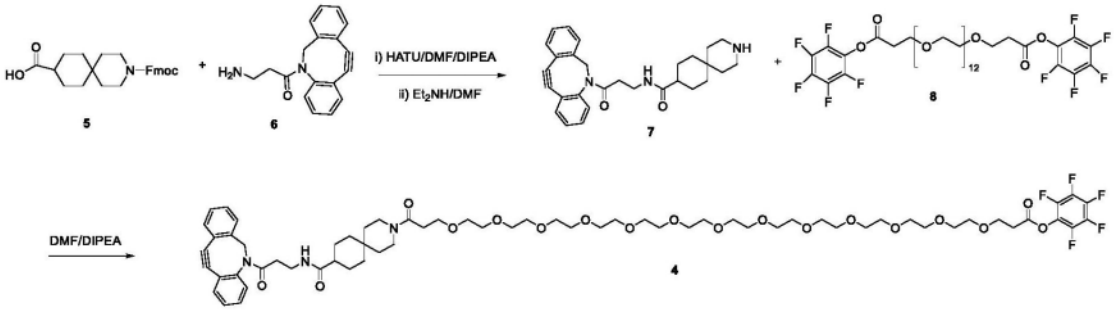
合成实例5:LP5(DBCO-NNAA-PEG13-AAN-依喜替康):



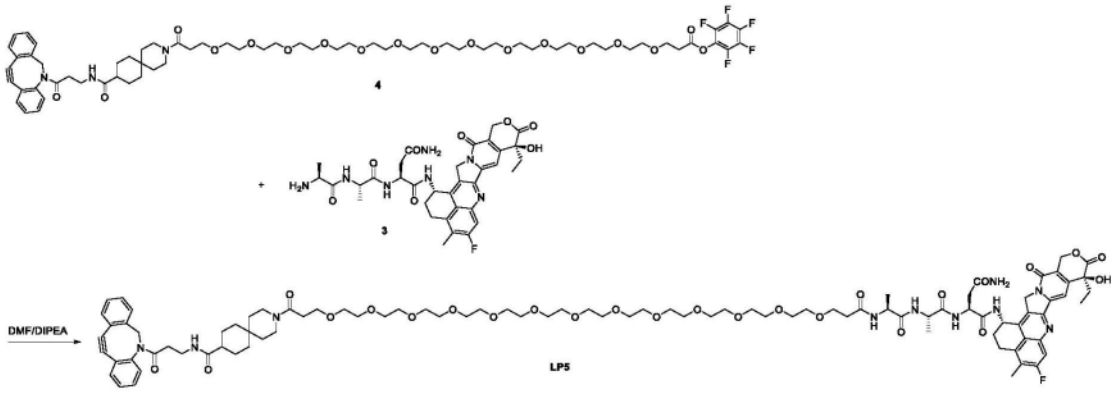
方案9:AAN-依喜替康(3)的合成:



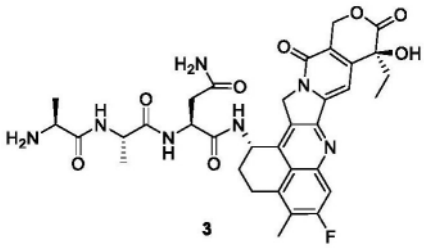
方案10:DBCO-nnAA-PEG13-PFP接头(4)的合成:



方案11:LP5的合成的最后偶联:



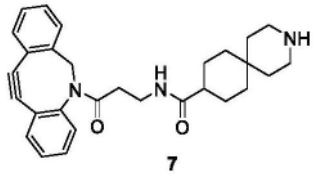
化合物3的合成:



3

[0766] 在室温下,向依喜替康甲磺酸盐1(MsOH盐,150mg,0.28mmol)在无水DMF(3mL)中的悬浮液中添加Fmoc-AAN(Trt)-OH 2(250mg,0.33mmol)、EDC(65mg,0.34mmol)、HOAt(46mg,0.34mmol)和DIPEA(53μL)。将反应在室温下搅拌1小时,LCMS显示期望的产物,然后添加0.3mL哌啶。将混合物搅拌5min,然后添加1/1已烷/乙醚混合物(45mL)。通过离心收集沉淀物,并通过倾析去除溶剂,得到化合物2b。将残余物2b溶解在3mL TFA中,并将混合物在室温下搅拌10min。然后在减压下去除TFA,将粗混合物通过反相HPLC纯化。将纯级分冻干,得到呈TFA盐的化合物3(63mg);LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{34}H_{38}FN_7O_8$的计算值,691.28;发现值692.4(M+H)。

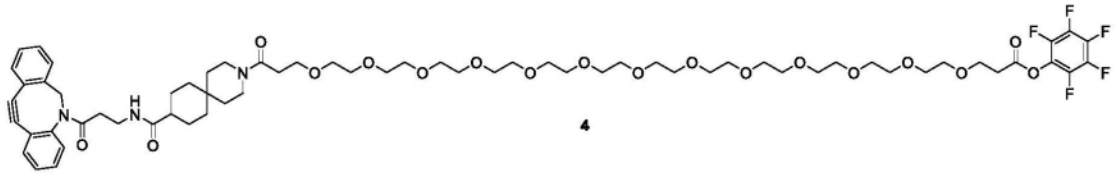
化合物7的合成:



7

[0767] 将化合物5(1.4g,3.34mmol)溶解在DMF(10mL)中。向澄清溶液中添加HATU(1.2g,3.34mmol)和DIPEA(861mg,6.68mmol)。将溶液在室温下搅拌约30秒。随后添加DMF(2mL)中的DBCO-胺7(922mg,3.34mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟后,添加二乙胺(2mL)并允许再搅拌30分钟,LCMS显示反应完成。将反应溶液在减压下浓缩并通过反相HPLC纯化,得到化合物7(790mg);LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{29}H_{33}N_3O_2$的计算值,455.26;发现值456.4(M+H)。

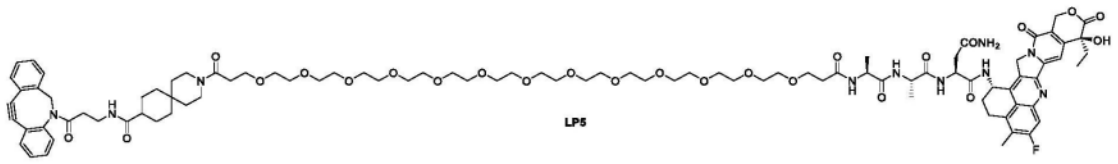
化合物4的合成:



4

[0768] 将化合物8(3g,2.9mmol)、化合物7(780mg,1.37mmol)和DIPEA(353mg,2.74mmol)在DMF(20mL)中的溶液搅拌20分钟,LCMS显示反应完成。将反应混合物直接通过反相HPLC纯化,得到化合物4(1.52g);LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{65}H_{88}F_5N_3O_{18}$的计算值,1293.60;发现值1293.7(M+H)。

LP5的合成:

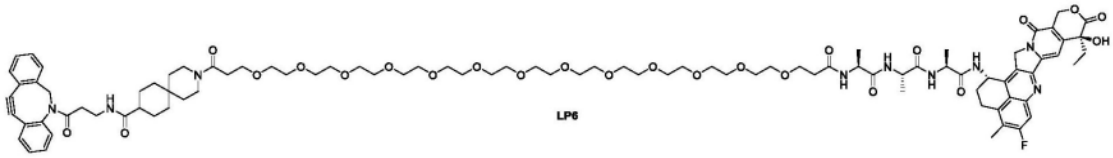


LP5

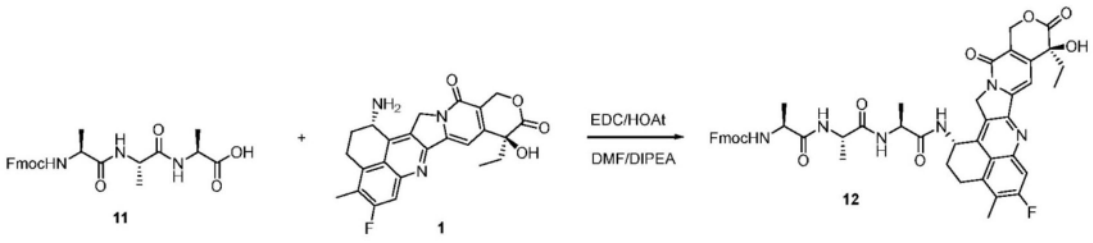
[0769] 向化合物4(770mg,0.6mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液中添加化合物3(TFA盐,478mg,0.6mmol)和DIPEA(206μL)。将混合物在室温下搅拌10min,LCMS显示反应完成。然后

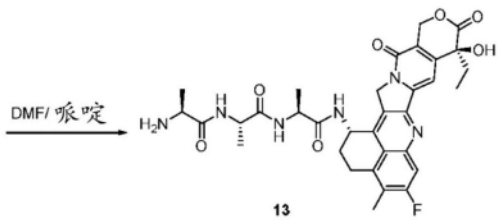
将混合物直接通过反相HPLC纯化,得到呈浅黄色固体的LP5(710mg);^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ11.41(s,1H),8.25(d,J=8.5Hz,1H),8.07-7.91(m,3H),7.77(d,J=10.9Hz,1H),7.68-7.54(m,2H),7.47(dddd,J=13.4,7.6,4.9,2.8Hz,4H),7.43-7.22(m,5H),6.98-6.83(m,1H),5.51(dt,J=8.8,4.5Hz,1H),5.43(s,2H),5.22(s,2H),5.04(d,J=14.0Hz,1H),4.47(q,J=6.8Hz,1H),4.09(dp,J=18.0,7.1Hz,3H),3.73(s,10H),3.67-3.27(m,61H),3.22-3.01(m,3H),2.92(dq,J=13.3,6.7Hz,1H),2.68-2.45(m,8H),2.45-2.28(m,6H),2.19(dq,J=9.3,4.8Hz,1H),1.87(qd,J=13.8,7.1Hz,4H),1.61(d,J=13.1Hz,2H),1.49-1.21(m,7H),1.13(dd,J=26.8,7.1Hz,7H),0.97(ddd,J=16.1,11.6,6.4Hz,2H),0.88(t,J=7.3Hz,3H);LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{93}H_{125}FN_{10}O_{25}$的计算值,1801.9;发现值1802.9[M+H]$^+$

合成实例6:LP6(DBCO-NNAA-PEG13-AAA-依喜替康):

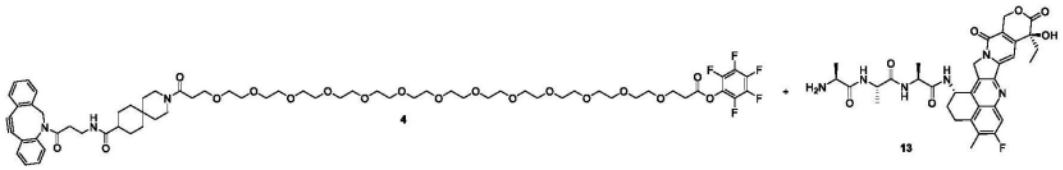


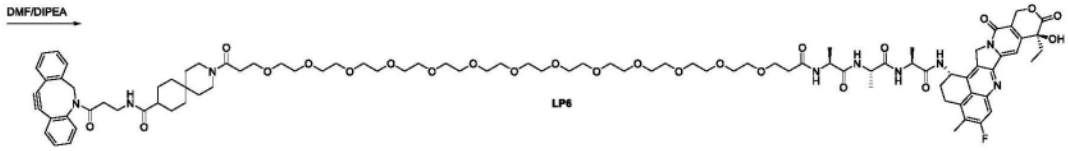
方案12:AAA-依喜替康的合成:





方案13:DBCO-nnAA-PEG13-AAA-依喜替康(LP6)的合成:

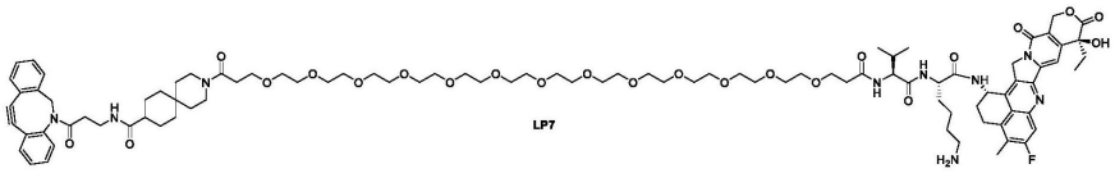




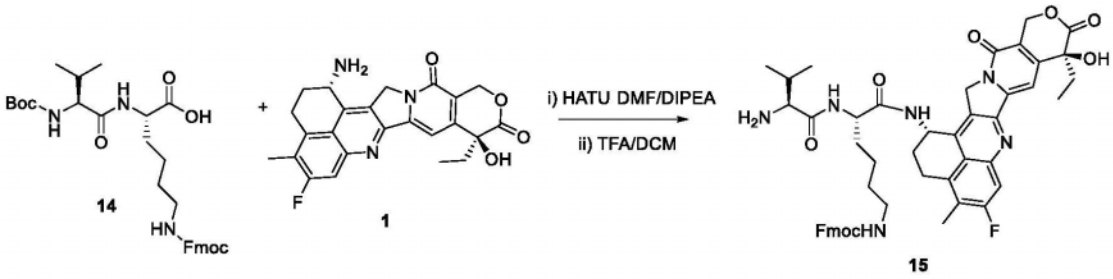
[0770] LP6使用与上述相同的方法以类似的方式合成。LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{92}H_{124}FN_9O_{24}$的计算值,1757.87;发现值1759.1[M+H]$^+$

合成实例7:

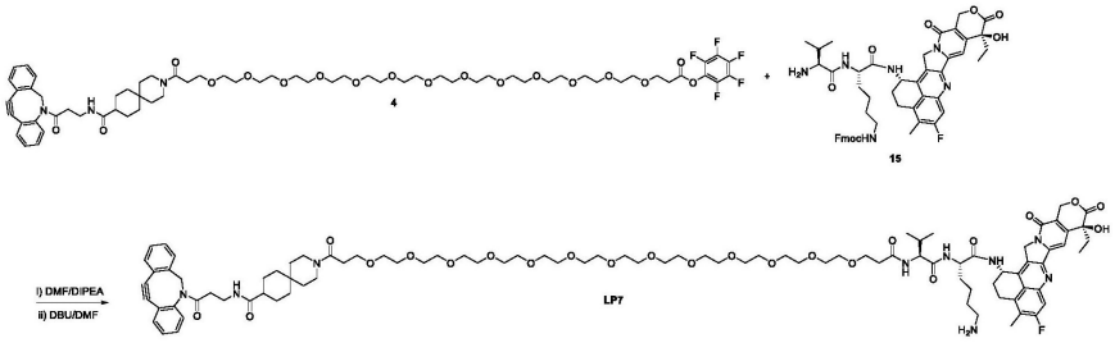
DBCO-NNAA-PEG13-VK-依喜替康LP7的合成:



方案14:VK(Fmoc)-依喜替康(15)的合成:

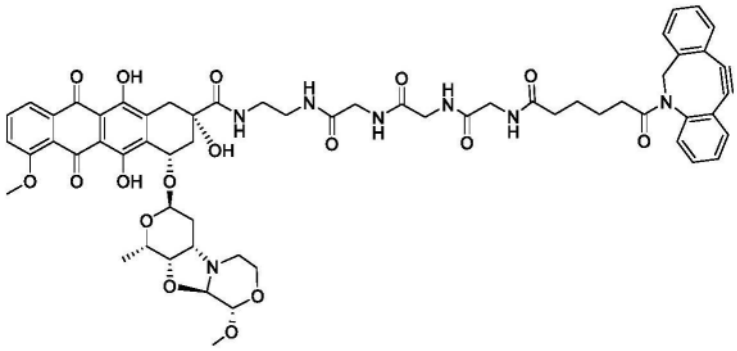


方案15:DBCO-PEG13-VK-依喜替康(LP7)的最后偶联和脱保护:

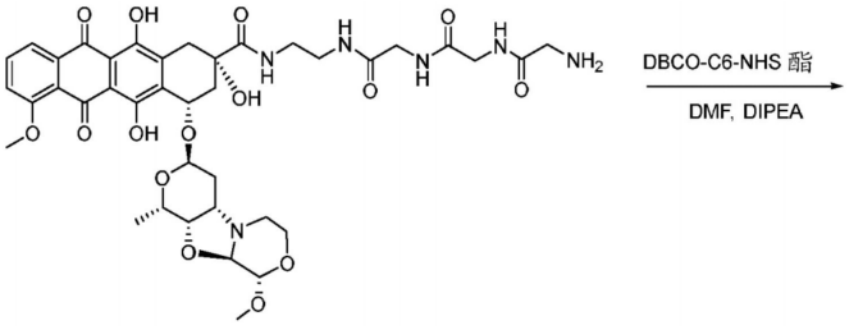


[0771] LP7使用与上述相同的方法以类似的方式合成。LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{94}H_{130}FN_9O_{23}$的计算值,1771.93;发现值1773.1$[M+H]^+$。

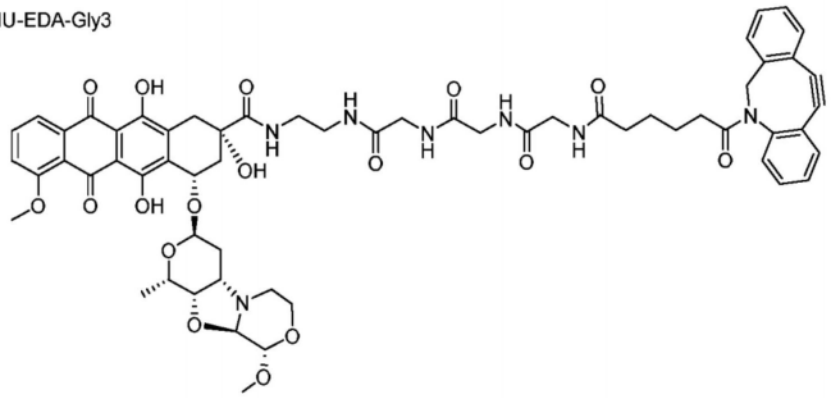
合成实例8:LP8(DBCO-GGG-EDA PNU):



[0772] LP8根据文献公开的方法合成,例如WO 2016/102679 A1,其通过引用以其整体并入本文。

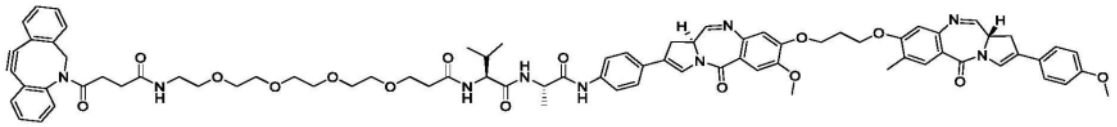


PNU-EDA-Gly3



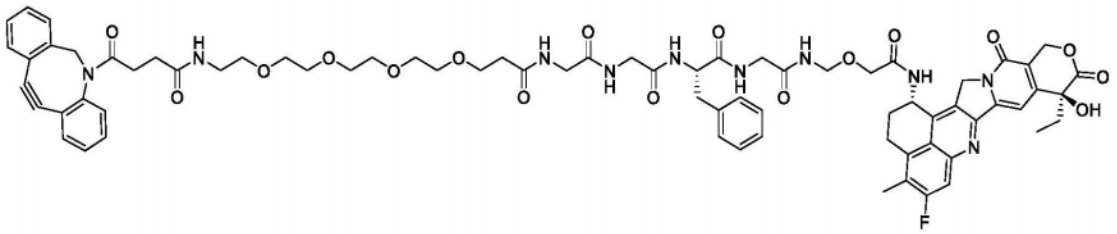
[0773] 将PNU-EDA-Gly3(1当量)和DBCO-C6-NHS(1当量)溶解于DMF中并添加1.2当量的DIPEA,将反应混合物搅拌1h,LCMS显示所期望产物。通过制备型HPLC纯化粗物质。

合成实例9:LP9(DBCO-PEG4-VA-PBD):

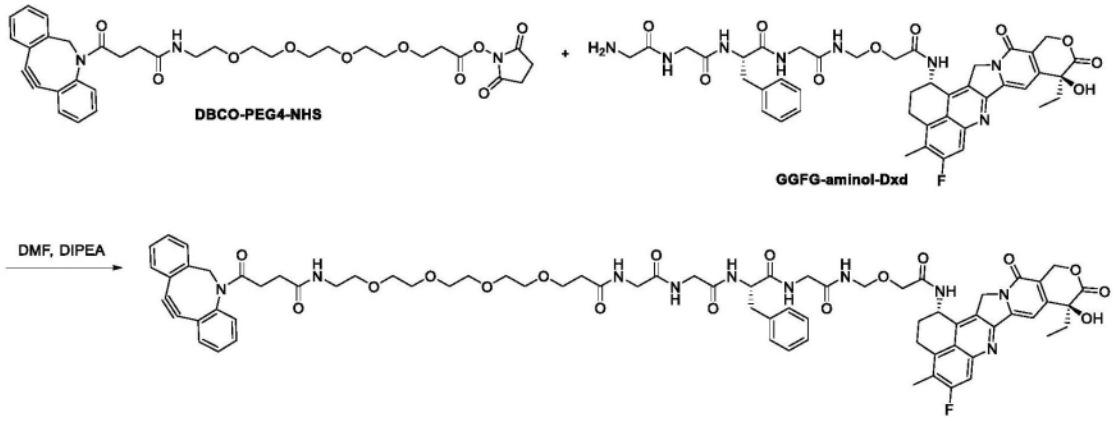


[0774] LP9根据文献公开的方法合成,例如WO 2016/102679 A1,其通过引用以其整体并入本文。

合成实例10:LP10(DBCO-PEG4-GGFG-AMINOL-DXD):

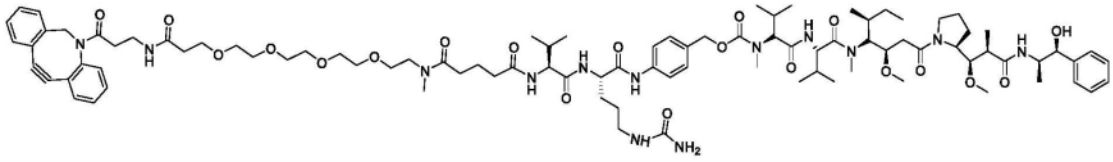


[0775] LP10如以下方案所示由GGFG-aminol-Dxd合成(根据文献公开的方法WO 2015/115091A1(通过引用以其整体并入本文)合成)



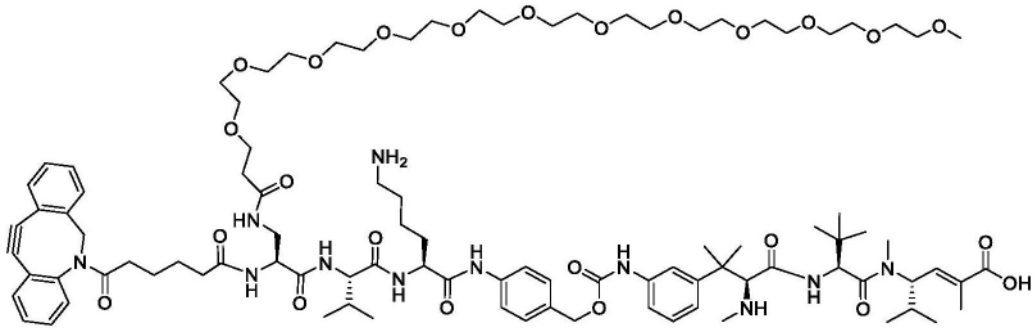
[0776] 将GGFG-aminol-Dxd(1当量)和DBCO-PEG4-NHS(1当量)溶解于DMF中并添加1.2当量的DIPEA,将反应混合物搅拌1h,LCMS显示反应完成。通过制备型HPLC纯化粗化合物。LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{52}H_{56}FN_9O_{13}$的计算值,1374.56;发现值1375.7[M+H]$^+$。

合成实例11:LP11 DBCO-VALCIT-PAB-MMAE:



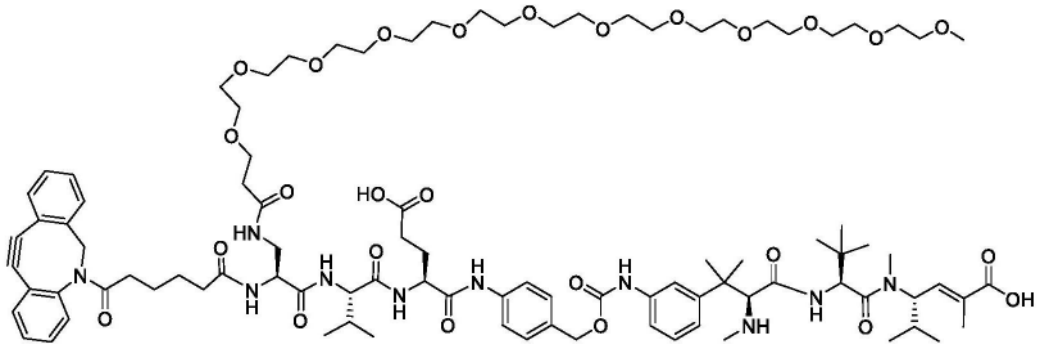
[0777] 采用与合成实例1一致的方法合成LP11 DBCO-Valcit-pAB-MMAE接头有效载荷。LCMS m/z(ESI$^+$):对于$C_{93}H_{137}N_{13}O_{20}$的计算值,1756.01;发现值1756.1[M+H]$^+$。

合成实例12:LP12 DBCO侧链PEG12 VALLYS-PAB-哈米特林:



[0778] 使用与合成实例1一致的方法合成LP12 DBCO侧链PEG12Val-Lys-pAB-哈米特林接头有效载荷。

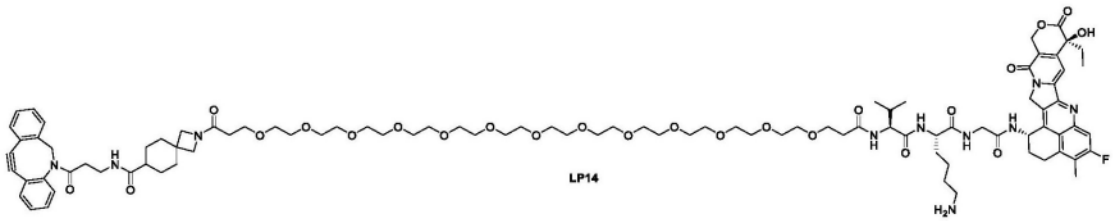
合成实例13:LP13 DBCO侧链PEG12 VALGLU-PAB-哈米特林:



[0779] 使用与合成实例1一致的方法合成LP13 DBCO侧链PEG12ValGlu-pAB-哈米特林接

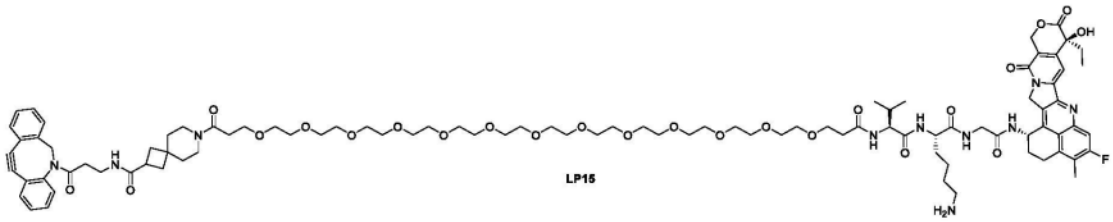
头有效载荷。

合成实例14:LP14 DBCO-6,4NNAA-PEG-VKG-依喜替康:



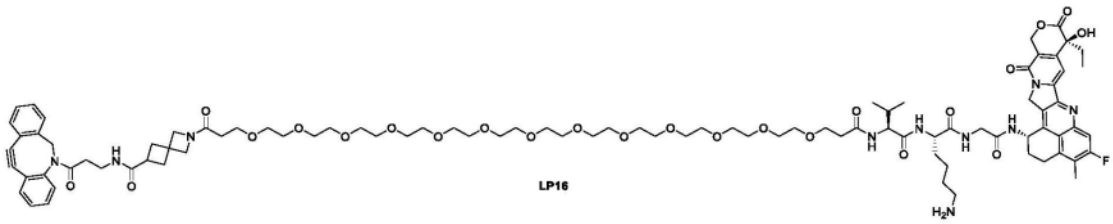
[0780] 从共同中间体化合物10与这些方法一致地合成LP14。

合成实例15:LP15 DBCO-4,6NNAA-PEG-VKG-依喜替康:



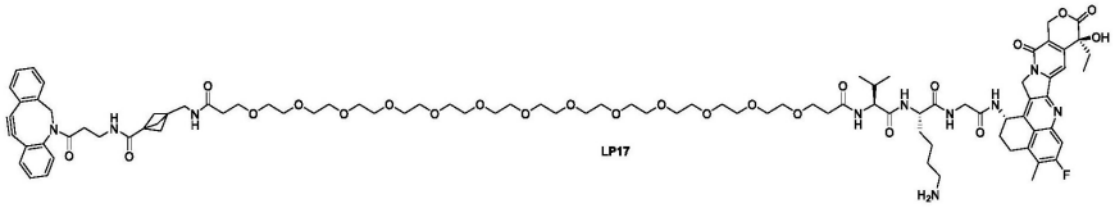
[0781] 从共同中间体化合物10与这些方法一致地合成LP15。

合成实例16:LP16 DBCO-4,4NNAA-PEG-VKG-依喜替康:

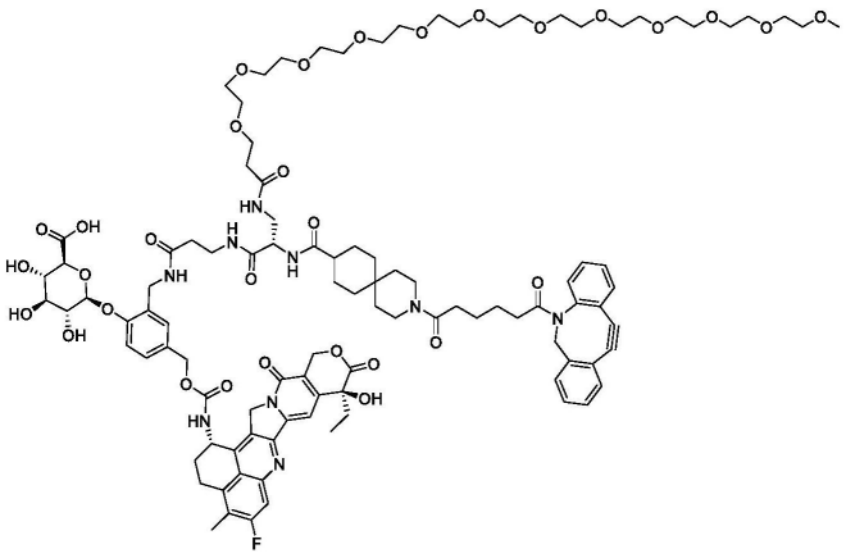


[0782] 从共同中间体化合物10与这些方法一致地合成LP16。

合成实例17:LP17 DBCO桥连NNAA-PEG-VKG-依喜替康:

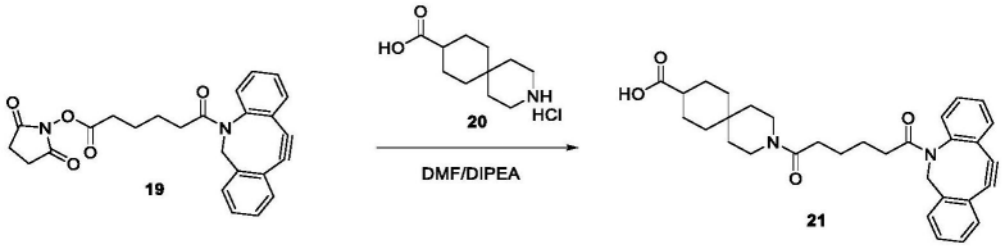


[0783] 从共同中间体化合物10与这些方法一致地合成、纯化和表征LP17。合成实例18:LP18(DBCO-6,6NNAA-B-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康)的合成

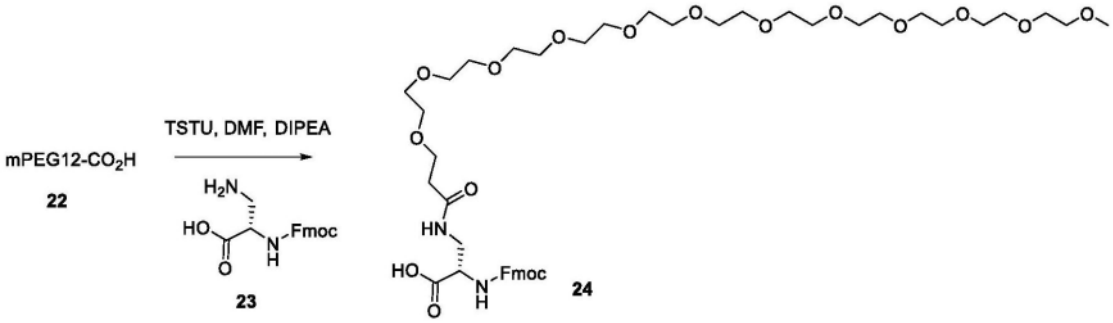


LP18

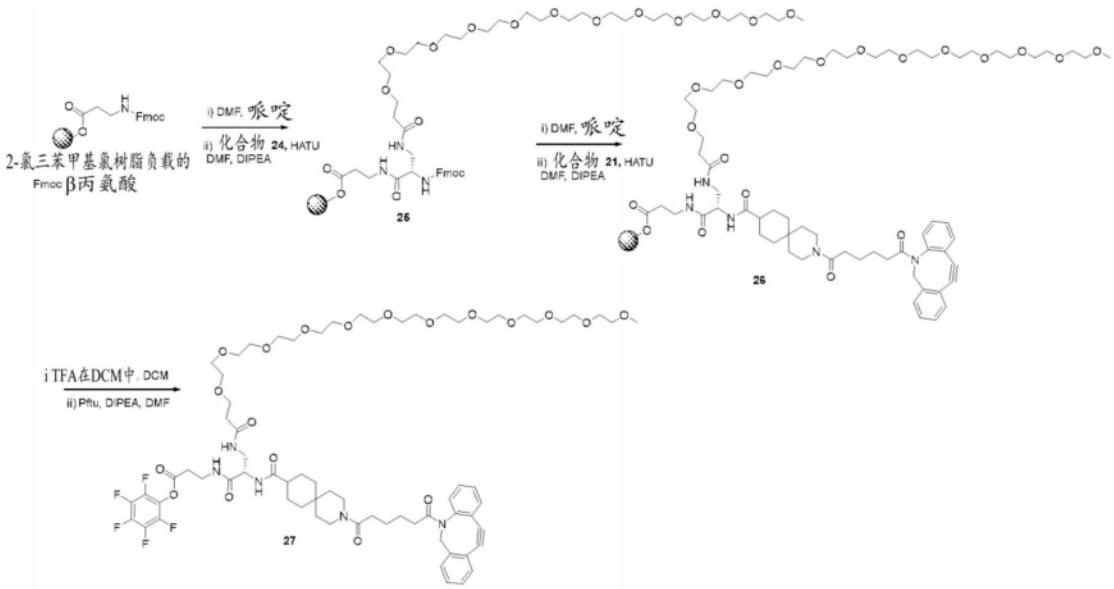
方案16:DBCO接头(化合物21)的合成



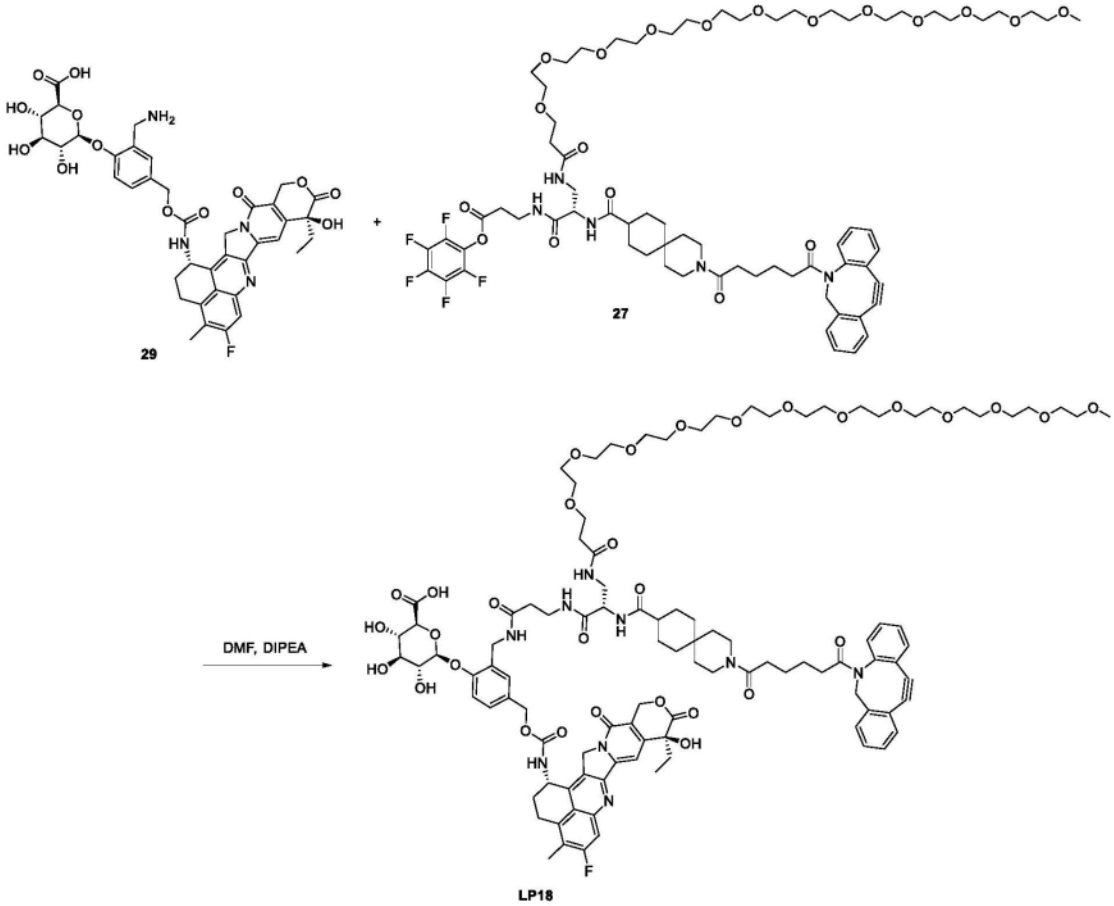
方案17:合成Fmoc mPEG12接头(24):



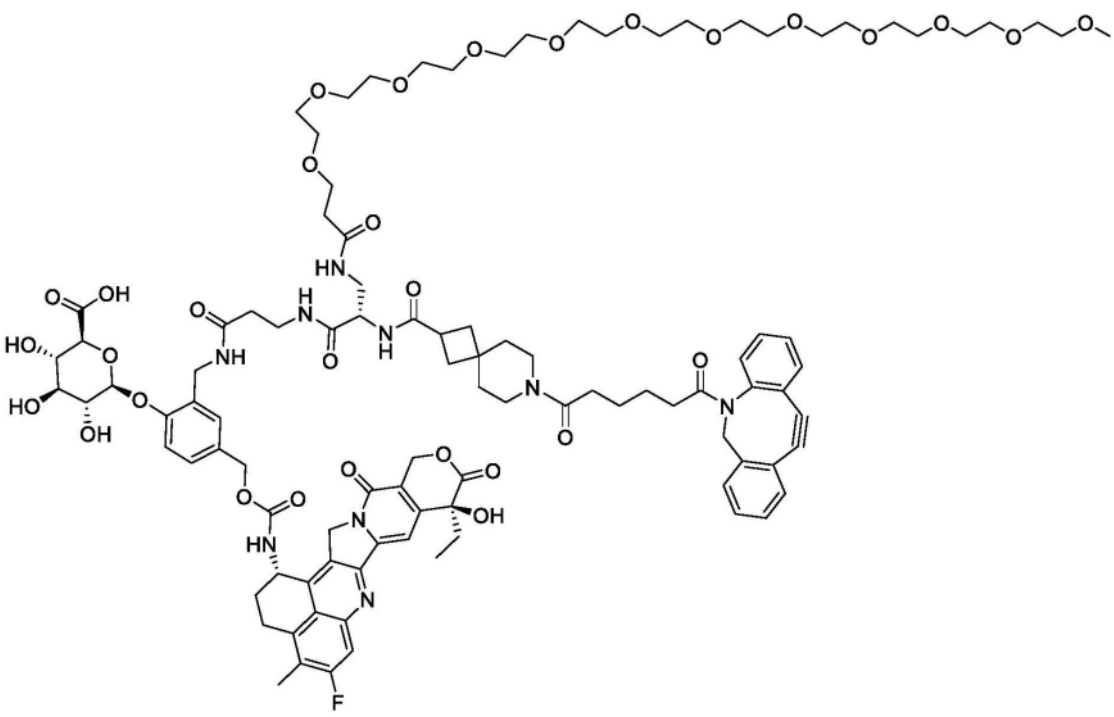
方案18:DBCO-mPEG12-Pfp酯接头(27)的合成:



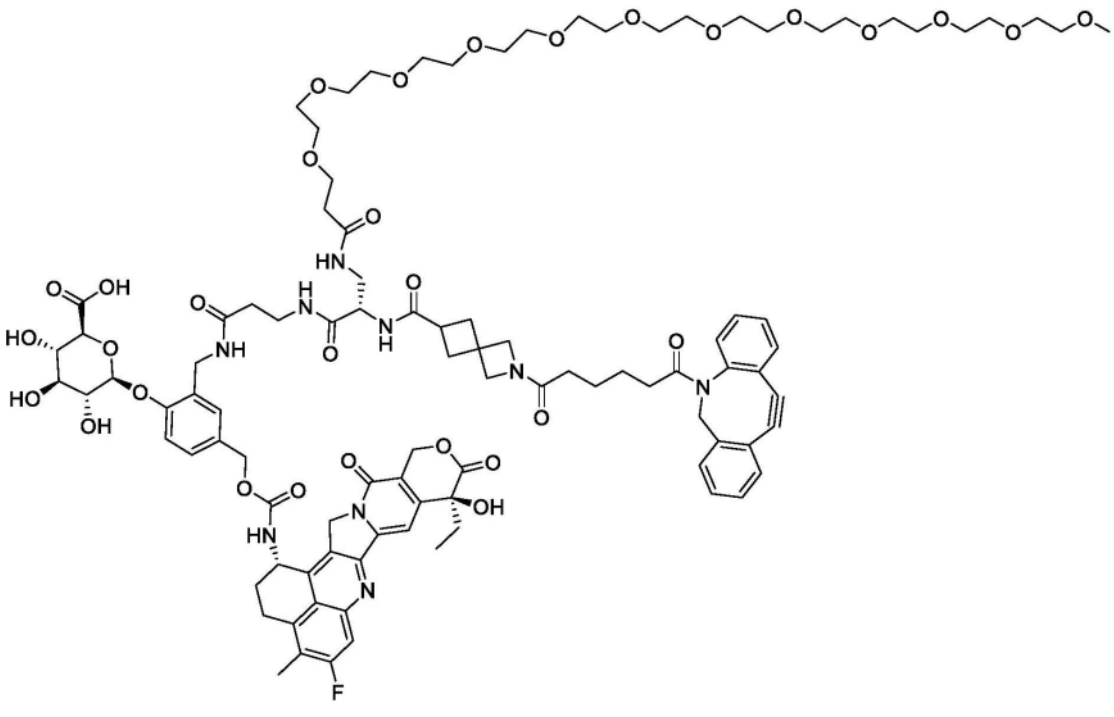
方案19:最后偶联以产生LP18:



合成实例19和20:LP19(DBCO-6,4NNAA-B-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康)和LP20(DBCO-4,4NNAA-B-葡萄糖苷酸-PEG12-依喜替康)



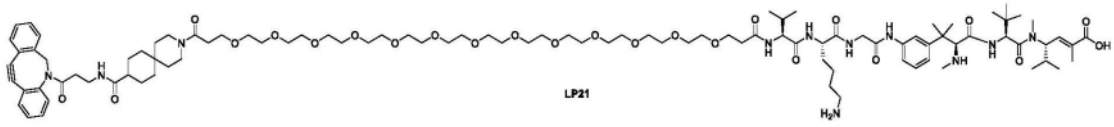
LP19



LP20

[0784] 从共同中间体化合物29与合成实例18的方法一致地合成、纯化和表征LP19和LP20。

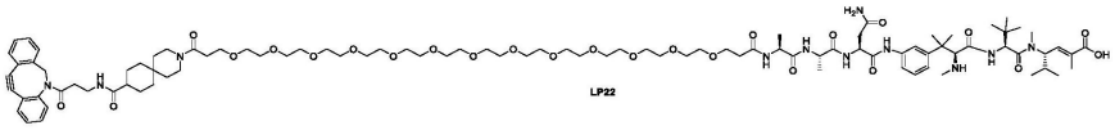
合成实例21:LP21(DBCO-NNAA-PEG13-VKG-哈米特林)的合成:



LP21

[0785] 使用与合成实例4一致的方法以类似方式合成LP21。

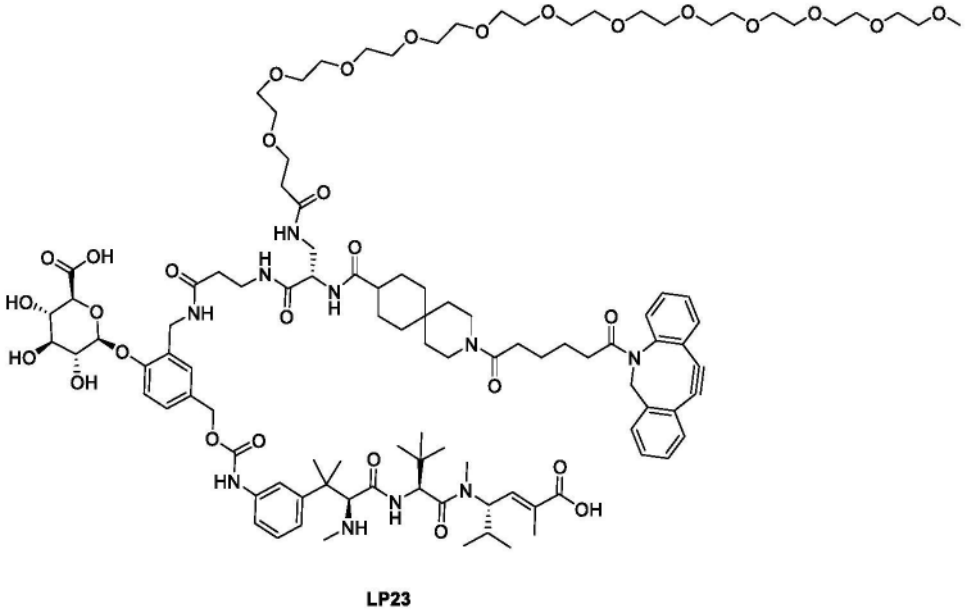
合成实例22:LP22(DBCO-NNAA-PEG13-AAN-哈米特林)的合成:



LP22

[0786] 使用与合成实例5一致的方法以类似方式合成LP22。

合成实例23:LP23(DBCO-6,4NNAA-B-葡萄糖苷酸-PEG12-哈米特林)的合成:



LP23

[0787] 使用与合成实例18一致的方法以类似方式合成LP23。

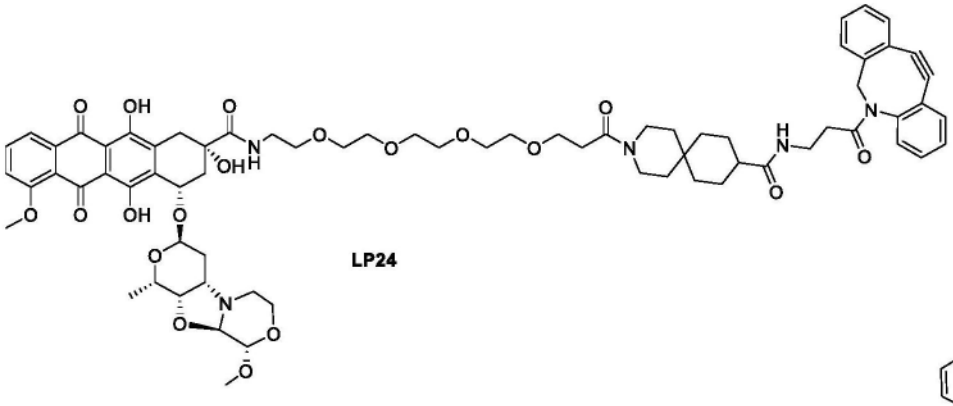
合成实例24-28:基于P蒽环类的不可切割接头有效载荷(LP24、LP25、LP26、LP27、LP28):

[0788] 与上述方法一致地合成基于LP24、LP25、LP26、LP27和LP28PNU的不可切割接头有效载荷。

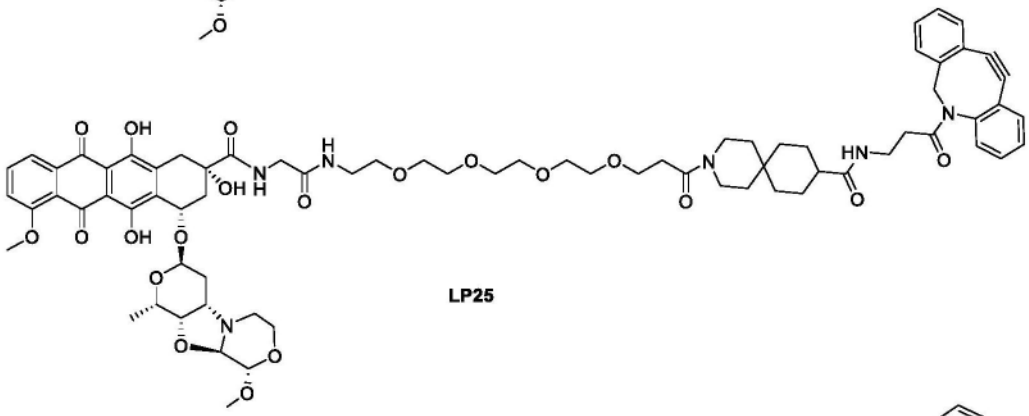
DBCO-nnAA-PEG4-PNU(LP24):

DBCO-nnAA-PEG4-Gly-PNU(LP25):

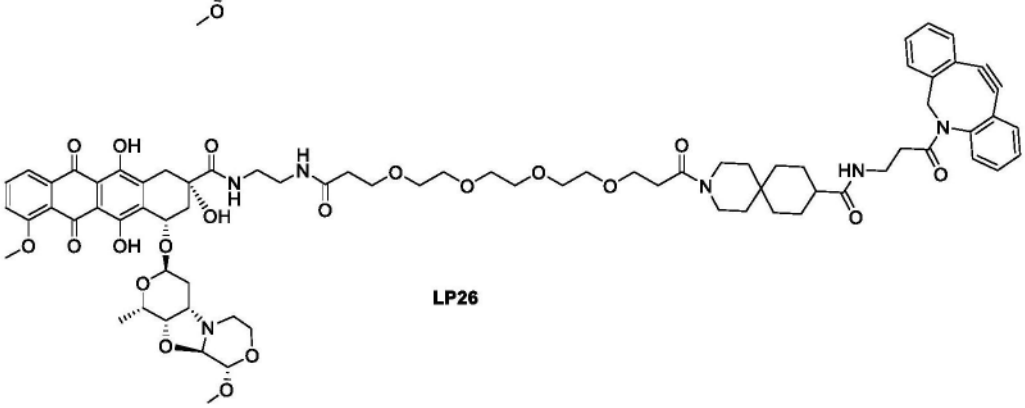
DBCO-nnAA-PEG4-EDA-PNU(LP26):



LP24



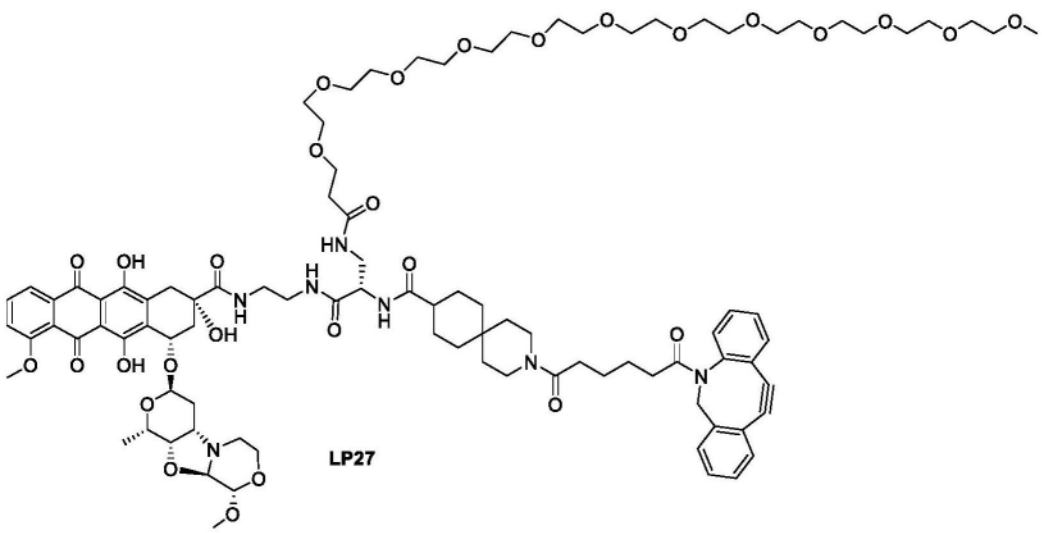
LP25

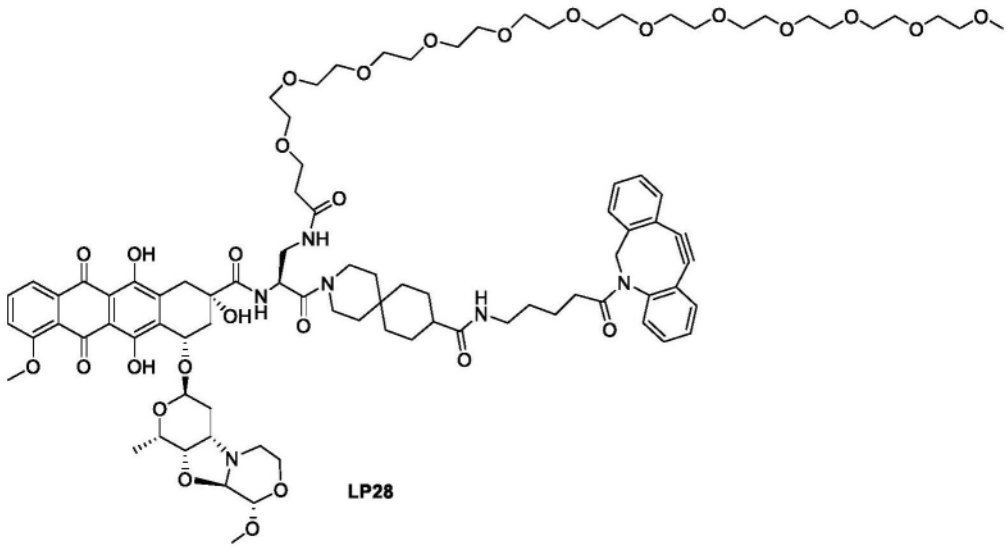


LP26

DBCO-nnAA-侧链PEG12-EDA-PNU(LP27)：

DBCO-nnAA-侧链PEG12-PNU(LP28)：

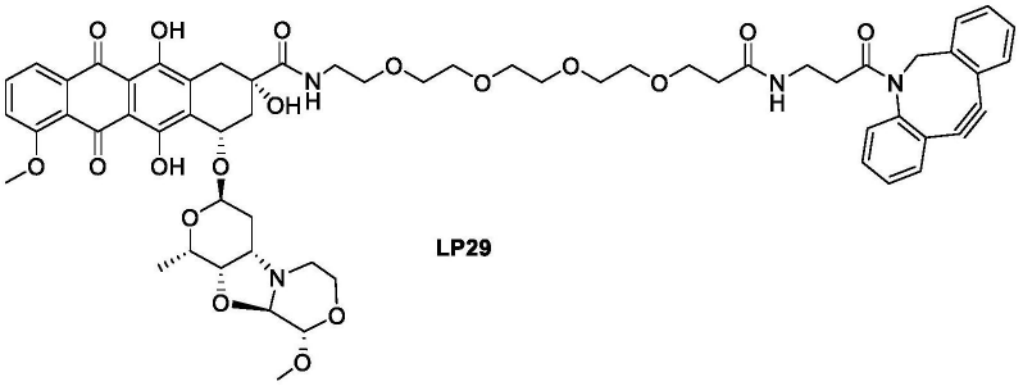




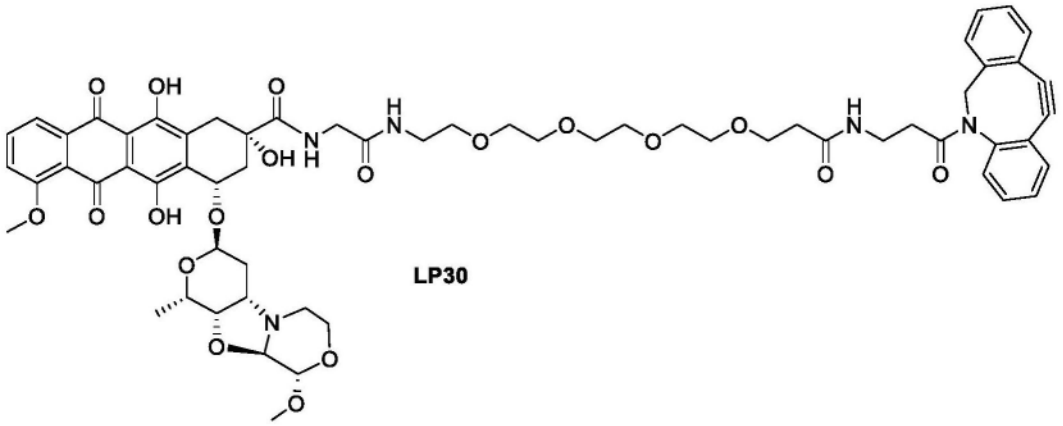
合成实例29-33:PNU蒽环类不可切割和可切割接头有效载荷:

[0789] 使用与上述方法一致的方法以类似方式合成LP29、LP30、LP31和LP32、LP33基于PNU的不可切割和可切割接头有效载荷。

DBCO-PEG4-PNU(LP29):

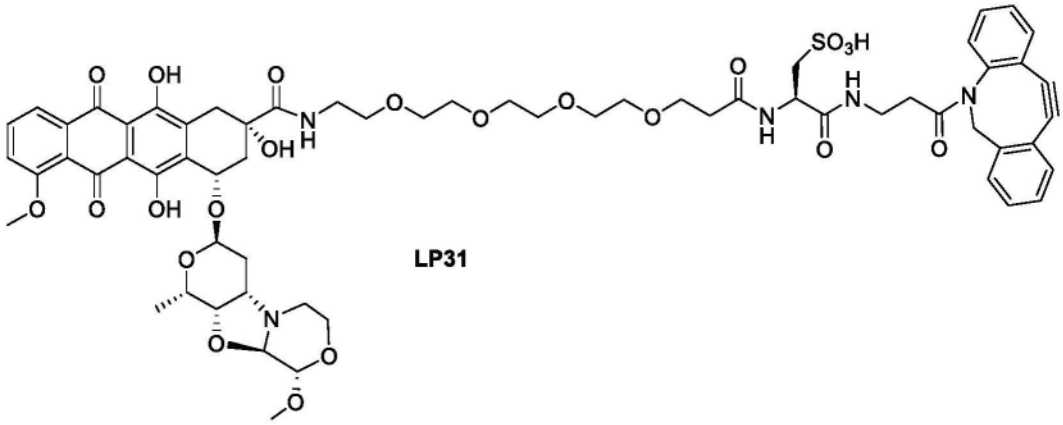


DBCO-PEG4-Gly-PNU LP30:



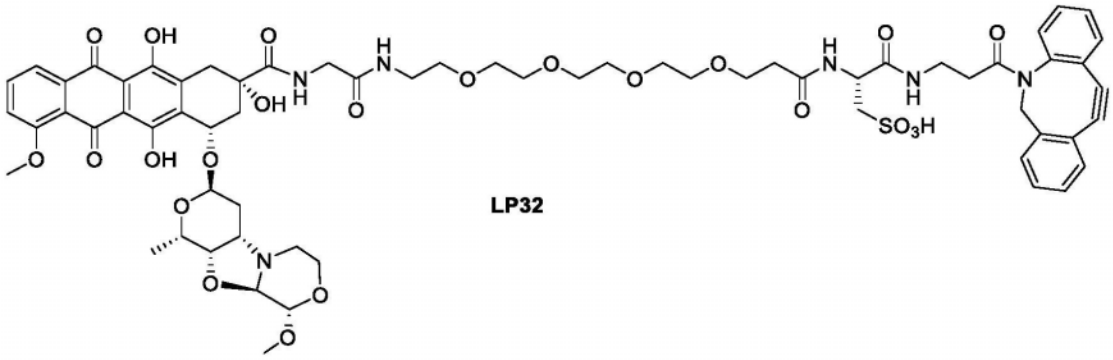
LP30

DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-PNU(LP31)：



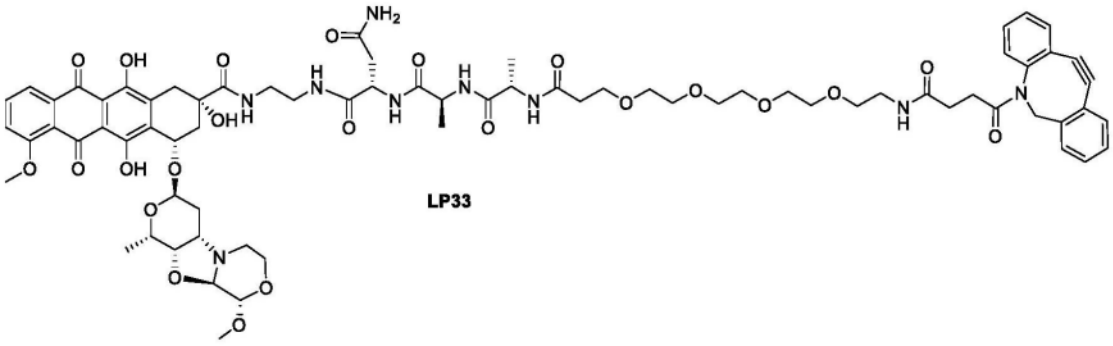
LP31

DBCO-L-半胱氨酸-PEG4-Gly-PNU(LP32)：



LP32

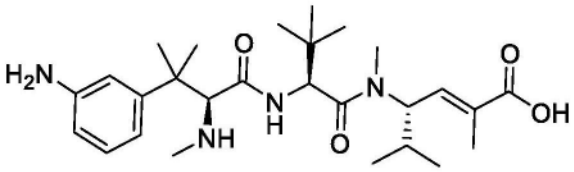
DBCO-PEG4-AAN-PNU EDA(LP33)：



LP33

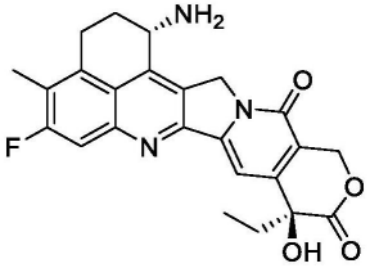
合成实例-有效载荷：

哈米特林：



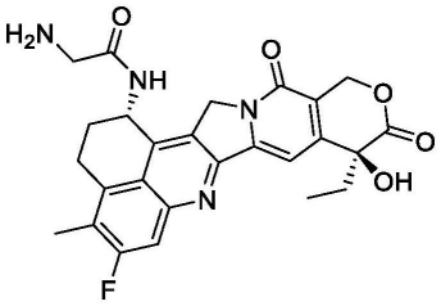
[0790] 哈米特林有效载荷如PCT/US2016/15844、WO 2020/252015 A1(其通过引用以其整体并入)中所述合成。

依喜替康:



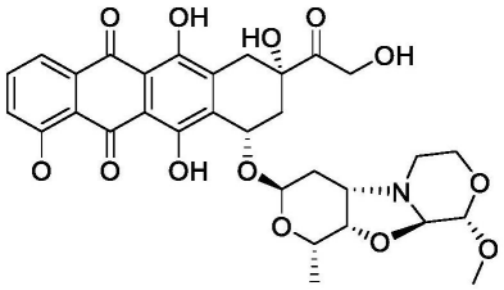
[0791] 依喜替康是从商业来源获得的。

Gly-依喜替康:



[0792] 由依喜替康(1当量)、Fmoc-Gly-OH(1当量)在DMF中添加1.2当量的DIPEA和HATU(1当量)合成Gly依喜替康,将反应混合物搅拌5h,LCMS显示反应完成。添加5当量哌啶并搅拌1小时,将反应浓缩并通过制备型HPLC纯化。

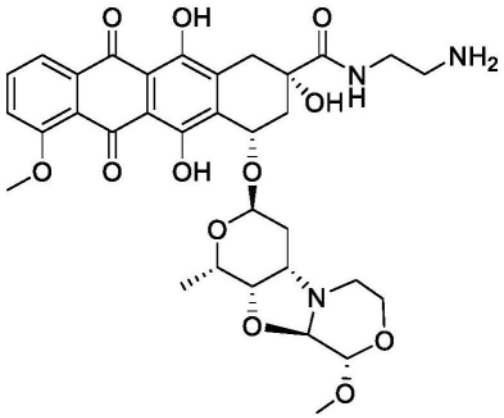
PNU-159682:



PNU-159682

[0793] PNU-159682是从商业来源获得的。

PNU-EDA:



[0794] PNU-EDA根据文献公开的方法WO 2016/102679 A1(其通过引用以其整体并入)合成。

实例1

抗ROR1抗体的生成和初步筛选

世代和噬菌体展示选择

[0795] 使用在经修饰的市售p3噬菌粒载体(抗体设计实验室(Antibody Design Labs))中优化的曲妥珠单抗Fab序列密码子构建抗体Fab文库。简而言之,噬菌粒载体被修饰以将Fab重链表达为C末端p3融合蛋白,并且针对Fab展示水平优化调节区(起始密码子、限制性内切酶位点、周质前导序列)。使用标准重叠延伸PCR方案和针对重链互补决定区(CDR)的诱变引物构建文库。参见Heckman和Pease,Nat.Protoc.[自然方案],2007,2:924-932。通过电穿孔在M13-K07感染的SS320大肠杆菌细胞中拯救文库。参见Rajan&Sidhu,Methods Enzymol.[酶学方法],2012,502:3-23;Marks&Bradbury,Methods Mol Biol.[分子生物学方法],2004,248:161-76。经过多轮选择后,Fab重链池被转移到无细胞表达载体中,用于作为His6和FLAG标记的IgG1表达。

核糖体展示选择

[0796] 使用标准重叠延伸PCR方案和针对互补决定区(CDR)的诱变引物构建抗体Fab文库。参见Heckman&Pease,同上。使用标准核糖体展示方案选择新颖抗体。参见Hanes&Plückthun,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.[美国国家科学院院刊],1997,94:4937-4942。具体而言,根据已公开的方案进行基于Fab的核糖体展示选择。参见Stafford等人,2014,Protein Eng.Des.Sel.[蛋白工程化设计与筛选]27:97-109;Dreier和Plückthun,2011,Methods Mol Biol[分子生物学方法]687:283-306。经过多轮选择后,RT-PCR输出的DNA被克隆到优化的载体中,用于使用标准分子生物学技术进行无细胞表达。参见Yin等人,2012,mAbs[单克隆抗体]4。所有构建体均带有HIS和FLAG标签,以简化筛选过程中的纯化和测试

抗体变体的初步筛选

[0797] 通过选择工作流生成的抗体变体文库被转化到大肠杆菌中,并在含有抗生素(卡那霉素)的琼脂平板上生长。单个菌落在液体培养基(TB+抗生素卡那霉素)中生长,并用作通过滚环扩增(RCA)进行DNA扩增的模板。然后如所述在无细胞蛋白质合成反应中表达变体。参见Yin等人,mAbs[单克隆抗体],2012,4:217-225。简而言之,将无细胞提取物在室温(20℃)下用50μM碘乙酰胺处理30min,然后添加至含有无细胞组分(参见Cai等人,Biotechnol Prg[生物技术进展],2015,3:823-831)、针对目的HC变体的10%(v/v)RCA DNA

模板(大约10μg/mL DNA)和2.5μg/mL曲妥珠单抗LC的预混物中。将60μL无细胞(CF)反应在96孔板中在摇床上以650rpm在30℃下孵育12小时。根据不同选择活动的预测多样性,筛选了400-1500个菌落。合成后,每个反应稀释1-200,1-400二抗、20万CHO(用俄勒冈绿染色)和20万CHO-hROR1。

抗体变体的二次筛选

[0798] 根据制造商的说明,通过Qiaprep 96Turbo小量制备试剂盒(凯杰公司(Qiagen))培养和小量制备来自第一轮筛选的靠前先导物。将5μg/mL最小制备的HC DNA和5μg/mL曲妥珠单抗LC添加至4mL无细胞反应中,并在30℃、650rpm下孵育过夜12小时。使用半自动高通量批量纯化方法通过IMAC纯化来纯化来自澄清无细胞反应的表达变体。简而言之,在96孔板格式中进行纯化,其中将50μL/孔的IMAC树脂(Ni琼脂糖凝胶高性能(Ni Sepharose High Performance),GE医疗公司(GE Healthcare))在IMAC结合缓冲液(50mM Tris pH 8.0,300mM NaCl,10mM咪唑)中平衡,与1mL无细胞反应一起孵育15分钟,随后在IMAC结合缓冲液中洗涤两次。然后使用200μL IMAC洗脱缓冲液(50mM Tris pH 8.0,300mM NaCl,500mM咪唑)洗脱His标记的抗体变体,并使用96孔Zeba板(7kD MWCO,赛默飞世尔科技公司(Thermofisher))进行缓冲液交换至PBS。根据制造商的说明,使用Labchip GXII(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))针对赫赛汀(Herceptin)标准曲线,通过高通量毛细管电泳对纯化的抗体进行定量。

[0799] 示例性亲和力成熟的抗体报告于下表5中。

表5.亲和力成熟的抗体

抗体	V_H	SEQ ID NO.	V_L	SEQ ID NO.
1	1987-C05	854	曲妥珠单抗	1021
2	2188-D11	855	曲妥珠单抗	1021
3	2188-B04	856	曲妥珠单抗	1021
4	2188-C09	857	曲妥珠单抗	1021
5	2188-G03	858	曲妥珠单抗	1021
6	2188-E03	859	曲妥珠单抗	1021
7	2188-B11	860	曲妥珠单抗	1021
8	2188-E07	861	曲妥珠单抗	1021
9	2188-B02	862	曲妥珠单抗	1021
10	2188-C07	863	曲妥珠单抗	1021
11	2188-A03	864	曲妥珠单抗	1021
12	2188-F03	865	曲妥珠单抗	1021
13	2188-D03	866	曲妥珠单抗	1021
14	2188-C04	867	曲妥珠单抗	1021
15	2188-D10	868	曲妥珠单抗	1021
16	2188-A06	869	曲妥珠单抗	1021
17	2188-C11	870	曲妥珠单抗	1021
18	2188-F01	871	曲妥珠单抗	1021
19	2188-E11	872	曲妥珠单抗	1021
20	2188-A07	873	曲妥珠单抗	1021
21	2188-C01	874	曲妥珠单抗	1021
22	2188-F08	875	曲妥珠单抗	1021
23	2188-E04	876	曲妥珠单抗	1021
24	2188-B01	877	曲妥珠单抗	1021
25	2188-F11	878	曲妥珠单抗	1021

抗体	V_H	SEQ ID NO.	V_L	SEQ ID NO.
26	2188-B08	879	曲妥珠单抗	1021
27	2188-C10	880	曲妥珠单抗	1021
28	2188-C02	881	曲妥珠单抗	1021
29	2188-B07	882	曲妥珠单抗	1021
30	2188-A11	883	曲妥珠单抗	1021
31	2188-D01	884	曲妥珠单抗	1021
32	2188-E09	885	曲妥珠单抗	1021
33	2188-E06	886	曲妥珠单抗	1021
34	2188-B03	887	曲妥珠单抗	1021
35	2188-F06	888	曲妥珠单抗	1021
36	2188-D02	889	曲妥珠单抗	1021
37	2188-B06	890	曲妥珠单抗	1021
38	2188-D09	891	曲妥珠单抗	1021
39	2188-F02	892	曲妥珠单抗	1021
40	2188-E10	893	曲妥珠单抗	1021
41	2188-A09	894	曲妥珠单抗	1021
42	2188-D04	895	曲妥珠单抗	1021
43	2188-A05	896	曲妥珠单抗	1021
44	2188-E01	897	曲妥珠单抗	1021
45	2188-G01	898	曲妥珠单抗	1021
46	2188-B09	899	曲妥珠单抗	1021
47	2188-F07	900	曲妥珠单抗	1021
48	2188-D08	901	曲妥珠单抗	1021
49	2188-D05	902	曲妥珠单抗	1021
50	2188-C03	903	曲妥珠单抗	1021
51	2188-E08	904	曲妥珠单抗	1021
52	2188-C06	905	曲妥珠单抗	1021
53	2188-A08	906	曲妥珠单抗	1021
54	2188-B10	907	曲妥珠单抗	1021
55	2188-G02	908	曲妥珠单抗	1021

抗体	V_H	SEQ ID NO.	V_L	SEQ ID NO.
56	2188-C05	909	曲妥珠单抗	1021
57	2188-A10	910	曲妥珠单抗	1021
58	2188-G04	911	曲妥珠单抗	1021
59	2188-C08	912	曲妥珠单抗	1021
60	2188-E05	913	曲妥珠单抗	1021
61	2188-A02	914	曲妥珠单抗	1021
62	2188-F04	915	曲妥珠单抗	1021
63	2188-F05	916	曲妥珠单抗	1021
64	2188-D07	917	曲妥珠单抗	1021
65	2188-E02	918	曲妥珠单抗	1021
66	2188-D06	919	曲妥珠单抗	1021
67	2188-F09	920	曲妥珠单抗	1021
68	2188-F10	921	曲妥珠单抗	1021
69	2188-B05	922	曲妥珠单抗	1021
70	1943-C02	923	曲妥珠单抗	1021
71	2193-D04	924	曲妥珠单抗	1021
72	2193-E10	925	曲妥珠单抗	1021
73	2193-E06	926	曲妥珠单抗	1021
74	2193-E04	927	曲妥珠单抗	1021
75	2193-B09	928	曲妥珠单抗	1021
76	2193-D11	929	曲妥珠单抗	1021
77	2193-B02	930	曲妥珠单抗	1021
78	2193-D05	931	曲妥珠单抗	1021
79	2193-E11	932	曲妥珠单抗	1021
80	2193-D06	933	曲妥珠单抗	1021
81	2193-C02	934	曲妥珠单抗	1021
82	2193-B03	935	曲妥珠单抗	1021
83	2193-A02	936	曲妥珠单抗	1021
84	2193-E05	937	曲妥珠单抗	1021
85	2193-A06	938	曲妥珠单抗	1021

抗体	V_H	SEQ ID NO.	V_L	SEQ ID NO.
86	2193-C04	939	曲妥珠单抗	1021
87	2193-E08	940	曲妥珠单抗	1021
88	2193-B10	941	曲妥珠单抗	1021
89	2193-D08	942	曲妥珠单抗	1021
90	2193-B08	943	曲妥珠单抗	1021
91	2193-C05	944	曲妥珠单抗	1021
92	2193-D10	945	曲妥珠单抗	1021
93	2193-D03	946	曲妥珠单抗	1021
94	2193-A09	947	曲妥珠单抗	1021
95	2193-A10	948	曲妥珠单抗	1021
96	2193-E07	949	曲妥珠单抗	1021
97	2193-A07	950	曲妥珠单抗	1021
98	2193-E03	951	曲妥珠单抗	1021
99	2193-C08	952	曲妥珠单抗	1021
100	2193-B11	953	曲妥珠单抗	1021
101	2193-A03	954	曲妥珠单抗	1021
102	2193-D02	955	曲妥珠单抗	1021
103	2193-B06	956	曲妥珠单抗	1021
104	2193-B01	957	曲妥珠单抗	1021
105	2193-D09	958	曲妥珠单抗	1021
106	2193-E09	959	曲妥珠单抗	1021
107	2193-B07	960	曲妥珠单抗	1021
108	2193-C06	961	曲妥珠单抗	1021
109	2193-B05	962	曲妥珠单抗	1021
110	2193-A11	963	曲妥珠单抗	1021
111	2193-E02	964	曲妥珠单抗	1021
112	2193-A08	965	曲妥珠单抗	1021
113	2193-C11	966	曲妥珠单抗	1021
114	2193-A01	967	曲妥珠单抗	1021
115	2193-D07	968	曲妥珠单抗	1021

抗体	V_H	SEQ ID NO.	V_L	SEQ ID NO.
116	2193-A05	969	曲妥珠单抗	1021
117	2193-C03	970	曲妥珠单抗	1021
118	2193-C09	971	曲妥珠单抗	1021
119	2193-D01	972	曲妥珠单抗	1021
120	2193-E01	973	曲妥珠单抗	1021
121	2193-C07	974	曲妥珠单抗	1021
122	2193-B04	975	曲妥珠单抗	1021
123	2193-C10	976	曲妥珠单抗	1021
124	2193-C01	977	曲妥珠单抗	1021
125	2193-A04	978	曲妥珠单抗	1021
126	1944-A07	979	曲妥珠单抗	1021
127	2194-A02	980	曲妥珠单抗	1021
128	2194-A05	981	曲妥珠单抗	1021
129	2194-B04	982	曲妥珠单抗	1021
130	2194-A09	983	曲妥珠单抗	1021
131	2194-A01	984	曲妥珠单抗	1021
132	2194-B03	985	曲妥珠单抗	1021
133	2194-B02	986	曲妥珠单抗	1021
134	2194-A03	987	曲妥珠单抗	1021
135	2194-A11	988	曲妥珠单抗	1021
136	2194-A08	989	曲妥珠单抗	1021
137	2194-A04	990	曲妥珠单抗	1021
138	2194-A10	991	曲妥珠单抗	1021
139	2194-A07	992	曲妥珠单抗	1021
140	2194-B01	993	曲妥珠单抗	1021
141	2194-A06	994	曲妥珠单抗	1021
142	2196-C01	995	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
143	2196-A02	996	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
144	2196-B03	997	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
145	2196-A05	998	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023

抗体	V_H	SEQ ID NO.	V_L	SEQ ID NO.
146	2196-C02	999	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
147	2196-B11	1000	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
148	2196-B08	1001	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
149	2196-A04	1002	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
150	2196-A03	1003	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
151	2196-B07	1004	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
152	2196-A06	1005	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
153	2196-B05	1006	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
154	2196-A01	1007	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
155	2196-B01	1008	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
156	2196-A09	1009	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
157	2196-A08	1010	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
158	2196-A10	1011	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
159	2196-B06	1012	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
160	2196-B09	1013	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
161	2196-C03	1014	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
162	2196-C04	1015	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
163	2196-A07	1016	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
164	2196-A11	1017	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
165	2196-B02	1018	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
166	2196-B04	1019	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023
167	2196-B10	1020	SP34 或 2037-B10	1022 或 1023

实例2

SCFVS的制备

[0800] 单链抗体以V_HV_L或V_LV_H取向制备,其中在V_H和V_L结构域之间有接头序列。典型地scFv接头由(GGGGS)n重复序列构成,其中n=3、4、5或6,分别对应15、20、25或30个残基的接头。对于无细胞表达,添加N末端Met,但对于哺乳动物表达,添加前导肽。在scFv的C末端,可以添加Fc序列以延长体内半衰期,或者可以直接使用scFv。scFv和Fc之间可以并入任选的接头序列。示例性的scFv-Fc接头序列是AAGSDQEPKSS(SEQ ID NO:1035)。可以任选地添加C末端亲和标签,以利于纯化和测定开发。示例性亲和标签是C末端FlagHis标签GSGDYKDDDDKGSGHHHHHH(SEQ ID NO:1033)。终止密码子典型地插入到序列的末端。示例性scFv可以包括N末端Met残基、V_H结构域、GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:1034)接头、V_L结构域、AAGSDQEPKSS(SEQ ID NO:1035)接头、Fc结构域、FlagHis标签和终止密码子。

实例3

差示扫描荧光测定法

[0801] 通过待测定的蛋白质与环境敏感染料(SYPRO Orange,生命技术公司(Life Technologies)目录号S-6650)在磷酸盐缓冲溶液(PBS)中混合,并在混合物经历受控热变性时实时监测其荧光来进行蛋白质热位移测定。将0.2-2mg/mL之间的蛋白质溶液以1-1体积比与1-500PBS稀释的SYPRO Orange溶液(SYPRO Orange原液染料在DMSO中为5000X)混合。将10μL等分的蛋白质-染料混合物一式四份分配到384孔微孔板(伯乐公司(Bio-Rad)目录号MSP-3852)中,并将该板用光学透明密封膜(伯乐公司目录号MSB-1001)密封并放入384孔板实时热循环仪(伯乐公司CFX384实时系统)中。将蛋白质-染料混合物从25℃加热至95℃,每次循环增量为0.1℃(每分钟约1.5℃),在每个温度下允许3秒的平衡,然后进行荧光测量。实验结束时,使用伯乐公司(Bio-Rad)CFX管理软件确定转变熔解温度(TM1和TM2)。TM1表示Fc结构域的熔解温度。TM2表示Fab结构域的熔解温度。

实例4

细胞结合的高通量初步筛选

[0802] 进行高通量初级筛选以快速评估小规模(60μL)无细胞反应中产生的抗体的细胞结合。在该筛选中,将四种组分以等体积组合,在U形底96孔板(格瑞纳公司(Greiner)目录号650201)或平底384孔板(格瑞纳公司目录号781201)中达到100μL/孔的最终体积。这些组分是:1)表达ROR1的CHO细胞(CHO-hROR1),在测定缓冲液(1X PBS+0.2% BSA,无菌过滤)中稀释以达到500,000个细胞/孔的最终浓度,2)CHO hROR1阴性细胞系,用CellTrace Oregon Green(英杰公司(Invitrogen)目录号34555)染色并在测定缓冲液中稀释以达到500,000个细胞/孔的最终浓度,3)在测定缓冲液中稀释的1-50倍稀释的无细胞反应(其产生目的抗体),以及4)抗人二抗(AlexaFluor 647AffiniPure F(ab′)$_2$驴抗人IgG,Fc特异性;杰克逊免疫研究公司(Jackson Immunoresearch)Cat#709-606-098),其在测定缓冲液中稀释1-100。然后将板在冰上孵育一小时。通过以1500xg旋转5分钟沉淀细胞并重悬于测定缓冲液中。然后在FACS仪器(BD生物科学公司(BDBiosciences)FACSCanto II或BD生物科学公司LSR II)上对重悬的细胞进行高通量流式细胞术,并使用FlowJo软件分析数据。与CHO hROR1阴性细胞上的信号相比,通过CHO-hROR1细胞上的二抗信号(可能是由于与我们的目的抗体结合)的成比例水平来评估抗体结合。

实例5

表位分箱(binning)

[0803] 使用C末端HIS6标签构建ROR1的免疫球蛋白(Ig,残基39-151)、Frizzled(Fz,残基165-305)和Kringle(Kr,残基308-395)结构域,在HEK293细胞中表达并纯化(阿克罗生物系统公司(Acro Biosystems))。通过ELISA测试了抗体与这些结构域中的每个结合的能力。简而言之,在30℃下、0.1M碳酸氢盐pH8.9缓冲液中,将2μg/mL的Ig、Fz或Kr包被到384孔聚苯乙烯板上1小时,然后将板洗涤并用在PBST(PBS,0.1% Tween20)中的2% BSA封闭1小时。将抗体变体稀释至10μg/mL,并进一步连续稀释3倍,然后将30μL施加至ELISA板用于结合(30℃下1小时)。通过HRP缀合的抗人Fc抗体(杰克逊免疫研究公司(Jackson Immunoresearch))检测抗体结合,并使用SuperSignal ELISAPico化学发光底物(皮尔斯公司(Pierce))进行检测。

实例6

ROR2交叉反应性

[0804] 通过ELISA测试抗体与ROR1或ROR2结合的能力。简而言之,在30℃下、0.1M碳酸氢盐pH8.9缓冲液中,将2μg/mL的ROR1或ROR2(阿克罗生物系统公司(Acro Biosystems))包被到384孔聚苯乙烯板上1小时,然后将板洗涤并用在PBST(PBS,0.1% Tween20)中的2% BSA封闭1小时。将抗体变体稀释至2.5μg/mL,并进一步连续稀释3倍,然后将30μL施加至ELISA板用于结合(30℃下1小时)。通过HRP缀合的抗人Fc抗体(杰克逊免疫研究公司(Jackson Immunoresearch))检测抗体结合,并使用SuperSignal ELISAPico化学发光底物(皮尔斯公司(Pierce))进行检测。交叉反应性报告为在测试的最高稀释度下ROR1-ELISA信号相对于ROR2-ELISA信号的比率。

实例7

BIACORE解离速率和动力学分析

[0805] 使用胺偶联化学(来自通用生命科学公司(GE Life Sciences)的胺偶联试剂盒)将抗Fc多克隆抗体固定到CM5芯片(通用生命科学公司)上。固定步骤在1x HBS-EP+缓冲液(通用生命科学公司;10x储备液,使用前稀释)中以25μL/min的流速进行。使用NHS(0.05M)和EDC(0.2M)的混合物活化传感器表面7min。将抗Fc抗体以在10mM乙酸钠(pH 4.5)中25ug/ml的浓度注射到所有4个流动池上持续7min。注射乙醇胺(1M,pH 8.5)持续7min以封闭任何剩余的活化的基团。每个流动池上固定有平均12,000个应答单位(RU)的捕获抗体。

[0806] 使用1x HBS-EP+缓冲液在25℃下进行解离速率和动力学结合实验。将测试抗体和对照抗体以5-10μg/mL的浓度以10μL/min的流速注射到流动池2、3和4上的抗Fc表面12秒,然后以相同的流速用缓冲液洗涤30秒。使用1-100nM的一系列抗原浓度和1次0nM抗原注射(例如,100、50、25、6.25、1.56和0nM)对抗体样品进行了动力学表征。在抗Fc表面捕获配体(抗体)后,将分析物(hROR1、Fz或Kr结构域,阿克罗生物系统公司,特拉华州)结合180秒,然后是600秒解离阶段,流速为50μL/min。在每个配体捕获和分析物结合周期之间,如下进行再生:使用2次10mM甘氨酸pH 2.0以30μL/min注射30秒,然后是30秒缓冲液洗涤步骤。

[0807] 使用1-1Langmuir结合模型,将数据与Biacore T200评估软件进行拟合。KD(亲和力,nM)被确定为根据缔合相和解离相的拟合计算出的动力学速率常数的比率。

实例8

细胞系和细胞培养条件

[0808] Ntera-2、MDA-MB-231、MCF7、HCT116和Mino细胞获自ATCC。HCT116-hRor1-D02克隆是通过以下产生的:用含有人Ror1 cDNA序列的质粒转染HCT116细胞,并针对hRor1在细胞表面的最高稳定表达进行选择。将MDA-MB-231、MCF7、HCT116和HCT116-Ror1细胞维持在Ham's F-12高葡萄糖DMEM(50-50)(赛尔格罗-美迪泰克公司(Cellgro-Mediatech);马纳萨斯,维吉尼亚州)中,该Ham's F-12高葡萄糖DMEM补充有10%热灭活胎牛血清(海克隆公司(Hyclone);赛默飞世尔科技公司;沃尔瑟姆.马萨诸塞州)、1%青霉素/链霉素(赛格罗媒介物科技公司(Cellgro-Mediatech);马纳萨斯,弗吉尼亚州)和2mmol/L-谷氨酰胺(生命技术公司(Life Technology);卡尔斯巴德,加利福尼亚州)。Mino细胞维持在补充有以下的RPMI-1640培养基中:20%热灭活胎牛血清(海克隆公司(Hyclone);赛默飞世尔科技公司;沃尔瑟姆.马萨诸塞州)、1%青霉素/链霉素(赛格罗媒介物科技公司(Cellgro-Mediatech);马纳萨斯,弗吉尼亚州)和2mmol/L-谷氨酰胺(生命技术公司(Life Technology);卡尔斯巴德,加利福尼亚州)。

实例9

细胞结合实验

[0809] 在荧光激活细胞分选(FACS)细胞结合测定中测试了表达水平>250nM的变体。对于来自原初文库选择的先导物,使用ROR1阳性MDA-MB-231细胞和ROR1阴性MCF7细胞筛选FACS缀合物。对于来自亲和力成熟文库选择的先导物,使用过表达人ROR1的HCT116细胞(HCT116-hRor1)和HCT116亲本细胞来筛选FACS结合物。

[0810] 如下制备ROR1阳性和阴性细胞的混合物。Ror1阴性细胞在PBS中洗涤2x,然后在含有1nM CellTrace™俄勒冈绿488®(生命技术公司)的PBS中于37℃孵育30min。然后将细胞用具有10%胎牛血清(或FCS)的RPMI洗涤2x,用FACS缓冲液(PBS+0.5% BSA)洗涤2x,以$4x10^6$个细胞/ml的最终浓度彻底悬浮在冰冷的FACS缓冲液中并保存在冰上。ROR1阳性细胞在PBS中洗涤2x,并用冰冷的FACS缓冲液以4x 10^6个细胞/ml悬浮。然后将ROR1阳性和阴性细胞混合以获得1-1细胞悬浮液,并以50μl/孔接种在96孔聚丙烯板上。使用BioMekFX(贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter))将抗ROR1变体的从约100-200nM抗体浓度开始的50μl 6-12点稀释液分配到每个孔中。然后将细胞在冰上孵育1小时,用FACS缓冲液洗涤并与使用BioMekFX(贝克曼库尔特公司)分配的含有2.5μg/ml Alexa647缀合山羊抗人IgG的50μl FACS缓冲液一起在冰上孵育1小时。然后用FACS缓冲液洗涤细胞2x,并在荧光检测前在含有2% PFA的200μl PBS中固定10min。使用Beckton Dickinson LSRII FACS采集样品。使用FlowJo®软件(树星公司(Tree Star,Inc.))分析ROR1抗体结合的平均荧光强度。

实例10

细胞杀伤分析

[0811] 在靶阳性细胞的细胞杀伤测定中,通过与二抗缀合的药物来评估抗体的内化。对于来自原初文库选择的先导物,过表达人ROR1的HCT116细胞(HCT116-hRor1-D02)用于筛选内化先导物。用不含钙和镁的汉克氏平衡盐溶液(HBSS)洗涤细胞两次,用HYQ®TASE™(海克隆公司;赛默飞世尔科技公司;沃尔瑟姆,马萨诸塞州)收获,并通过Vi-CELL细胞活力分析仪(贝克曼库尔特公司,布雷亚,加利福尼亚州)计数。将25μL体积中的总共625个细胞接种到384孔半区平底白色聚苯乙烯板的每个孔中。在细胞培养基中以4x起始浓度配制先导抗体,并通过$MultiScreen_{HTS}$ 96孔滤板(密理博公司(Millipore);比勒里卡,马萨诸塞州)过滤。将12.5μL连续稀释的抗体(从10nM开始1-3连续稀释)添加至处理孔中,然后将12.5μL经由可切割接头与倍癌霉素SA(莫拉德公司(Moradec),圣地亚哥)缀合的Fab抗人Fc以固定的最终浓度5nM添加至每个孔中。在测定前,将测定板在37℃在CO_2培养箱中培养120小时。对于细胞活力测量,将30μL Cell Titer-Glo®试剂(普洛麦格公司(Promega Corp.)麦迪逊,威斯康星州)添加至每个孔中,并按照产品说明对板进行处理。在ENVISION®读板仪(珀金埃尔默公司(Perkin-Elmer);沃尔瑟姆,马萨诸塞州)上测量相对发光。使用未处理的细胞作为对照,将相对发光读数转换为%活力。使用log(抑制剂)相比于应答-可变斜率、4参数拟合使用GraphPad Prism(GraphPad v 5.0,软件公司(Software);圣地亚哥,加利福尼亚州)对数据用非线性回归分析进行拟合。数据表示为相对细胞活力(ATP含量)%相比于抗体剂量。

[0812] 对于来自亲和力成熟文库选择的先导物,使用靶阳性Mino细胞筛选内化先导物。

收获细胞并通过Vi-CELL细胞活力分析仪(贝克曼库尔特公司,布雷亚,加利福尼亚州)计数。将25μl体积中的总共12500个细胞接种到384孔半区平底白色聚苯乙烯板的每个孔中。在细胞培养基中以4x起始浓度配制先导抗体,并通过MultiScreen$_{HTS}$ 96孔滤板(密理博公司(Millipore);比勒里卡,马萨诸塞州)过滤。将12.5μL连续稀释的抗体(从10nM开始1-3连续稀释)添加至处理孔中,然后将12.5μL经由val-cit接头与PBD二聚体化合物缀合的纳米抗体抗人Fc以固定的最终浓度5nM添加至每个孔中。在测定前,将测定板在37℃在CO_2培养箱中培养72小时。然后测量细胞活力并按前面所述绘制数据。

实例11

不同轻链的允许性

[0813] 抗ROR1先导抗体是从Fab核糖体展示文库中发现的,该文库包含CDR H1、H2和H3多样性并利用恒定LC(曲妥珠单抗LC)。在该实例中,先导抗体的HC与曲妥珠单抗LC或衍生自抗CD3抗体:hOKT3-LC1、hSP34-LC3、hUCHT1-LC3的不同LC共表达,以确定当与抗CD3 LC组装时,抗ROR1 HC先导物是否会保留与ROR1的结合。先导抗体1944-A07、1987-C05和1943-B03的HC与曲妥珠单抗LC(亲本抗体对照)或hSP34-LC3、hUCHT1-LC3或hOKT3-LC1的LC共表达。然后纯化抗体并通过ELISA测试ROR1结合。ELISA测定按如下进行。简而言之,在30℃下、0.1M碳酸氢盐pH8.9缓冲液中,将2μg/mL的ROR1包被到384孔聚苯乙烯板上1小时,然后将板洗涤并用在PBST(PBS,0.1% Tween20)中的2% BSA封闭1小时。将抗体变体稀释至5μg/mL,并进一步连续稀释3倍,然后将30μL施加至ELISA板用于结合(30℃下1小时)。通过HRP缀合的抗人Fc抗体(杰克逊免疫研究公司(Jackson Immunoresearch))检测抗体结合,并使用SuperSignal ELISAPico化学发光底物(皮尔斯公司(Pierce))进行检测。

[0814] 当与不同的抗CD3 LC组合时,1944-A07和1987-C05都保持了不同程度的与ROR1的结合。然而,当与曲妥珠单抗LC以外的LC组装时,1943-B03的大部分ROR1结合丢失。参见图8A-8C。

[0815] 对于在ELISA中具有可检测到的ROR1结合的含有抗CD3-LC的IgG(1944-A07和1987-C05变体),通过表面等离子共振(SPR)进一步测试了这些抗体的结合。分别评估1944-A07和1987-C05变体的ROR1-卷曲结构域(hROR1-Fz)或ROR1-胞外结构域(hROR1)的结合动力学。简而言之,经由固定在CM5芯片上的抗人Fc多克隆抗体捕获抗ROR1抗体,并使ROR1重组蛋白流过表面以评估结合动力学。在100nM、50nM、25nM、6.25nM、1.5625nM下测试hROR1或hROR1-Fz结构域(阿克罗生物系统公司,特拉华州)结合。使用1-1Langmuir结合模型,将数据用Biacore™ T200评估软件进行拟合。KD(亲和力,nM)被确定为根据缔合相和解离相的拟合计算出的动力学速率常数的比率。参见表6和表7。

[0816] 1944-A07变体的结合动力学落在类似的范围内(K_D约5nM-10nM),含hUCHT1-LC的抗体除外,对其未检测到结合。1987-C05变体的结合动力学也落入1nM-2nM K_D范围,与hSP34-LC3或hOKT3-LC1组合时未检测到结合。动力学结果与基于ELISA的结果略有不同,这可能归因于测定形式的差异,而SPR检测单价亲和力且ELISA测量二价抗体的平衡结合。参见图9A-9H。

表6.亲和力成熟的抗体的结合结构域。

	亲本分子					
成熟的先导物	HC – LC 配对	VH	SEQ ID NO.	VL	SEQ ID NO.	根据 ELISA 的结构域结合
SRP2188	1987-C05 HC 与曲妥珠单抗 LC	1987-C05	854	曲妥珠单抗	1021	Ig
SRP2193	1943-C02 与曲妥珠单抗 LC	1943-C02	923	曲妥珠单抗	1021	Fz
SRP2194	1944-A07 与曲妥珠单抗 LC	1944-A07	979	曲妥珠单抗	1021	Fz
SRP2196	1944-A07 与 aCD3 SP34 LC	1944-A07	979	SP34	1022	Fz

表7.与亲和力成熟的人源化抗体(SRP2060)的hROR1-Fz或hROR1的结合动力学。

1944-A07 HC	样品	ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	KD (M)
与曲妥珠单抗 LC (亲本 IgG)	ROR1 Fz	3.02E+06	2.90E-02	9.59E-09
与 hSP34 LC3	ROR1 Fz	3.60E+05	2.28E-03	6.35E-09
与 hUCHT1 LC3	ROR1 Fz	1.85E+06	1.19E-01	6.41E-08
与 hOKT3 LC1	ROR1 Fz	未检测到		

1987-C05 HC	样品	ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	KD (M)
与曲妥珠单抗 LC (亲本 IgG)	ROR1 ECD	2.43E+06	6.73E-04	2.77E-10
与 hSP34 LC3	ROR1 ECD	未检测到		
与 hUCHT1 LC3	ROR1 ECD	5.66E+05	6.45E-04	1.14E-09
与 hOKT3 LC1	ROR1 ECD	未检测到		

[0817] 因此,本实例表明可以提供抗ROR1抗体,其中所述抗体包括重链,所述重链含有V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:979-1020中的任一个,并且其中轻链含有V_L,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1021-1026中的任一个。另外,可以提供抗ROR1抗体,其中所述抗体包括重链,所述重链含有V_H序列,其包含以下、由以下组成或基本上由以下组成:SEQ ID NO:1021-1026中的任一个,并且其中轻链获自任何合适抗体的轻链。

实例12

说明性抗ROR1抗体的特征

[0818] 表8至表11显示了使用本文所述的说明性抗体获得的结果。表8和表9显示了使用初始先导物的亲和力成熟分离的抗体获得的结果。表10显示了使用由曲妥珠单抗轻链构建的初始抗体先导物的亲和力成熟分离的抗体获得的结果。表11显示了使用由SP34轻链构建的初始抗体先导物的亲和力成熟分离的抗体获得的结果。

表 8. 来自初始先导物的亲和力成熟的抗体（曲妥珠单抗 HC 框架）。

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-ECD			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	IC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP1987-C05 亲本	9497	0.04	7.7E-04	68.0	9.81E+05	6.81E-04	6.94E-10	ND	83
SRP2188-A02	9388	0.03	7.0E-04	65.0	ND	ND	ND	33	79
SRP2188-A03	9704	0.03	1.0E-03	71.0	7.66E+05	3.89E-04	5.08E-10	24	81
SRP2188-A05	9029	0.04	1.0E-03	71.0	1.07E+06	2.43E-04	2.27E-10	31	77
SRP2188-A06	8953	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	75
SRP2188-A07	9328	0.07	4.8E-04	75.0	6.66E+05	4.06E-04	6.09E-10	24	77
SRP2188-A08	8127	0.18	2.0E-02	75.0	ND	ND	ND	27	74
SRP2188-A09	9384	0.03	8.8E-04	71.0	9.44E+05	4.01E-04	4.24E-10	23	78
SRP2188-A10	9148	0.03	ND	ND	5.22E+05	2.22E-04	4.26E-10	ND	74
SRP2188-A11	8338	0.06	ND	ND	1.07E+06	3.79E-04	3.54E-10	ND	70
SRP2188-B01	9470	0.04	6.9E-04	75.0	ND	ND	ND	23	76
SRP2188-B02	9765	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	75
SRP2188-B03	9559	0.04	1.7E-03	71.0	9.65E+05	3.34E-04	3.46E-10	16	79
SRP2188-B04	9664	0.05	1.2E-03	73.0	ND	ND	ND	47	76
SRP2188-B05	8512	0.03	1.1E-03	70.0	8.87E+05	6.71E-04	7.57E-10	12	77
SRP2188-B06	9126	0.06	ND	ND	9.27E+05	4.67E-04	5.04E-10	ND	69

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-ECD			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	IC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2188-B07	8755	0.07	1.4E-03	72.0	8.80E+05	1.94E-04	2.21E-10	58	72
SRP2188-B08	9207	0.09	6.2E-03	71.0	ND	ND	ND	25	76
SRP2188-B09	9415	0.05	ND	ND	8.82E+05	5.79E-04	6.57E-10	ND	77
SRP2188-B10	9002	0.04	ND	ND	1.17E+06	5.39E-04	4.62E-10	ND	74
SRP2188-B11	8734	0.04	ND	ND	ND	ND	ND	ND	74
SRP2188-C01	10149	0.38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	72
SRP2188-C02	9925	0.13	1.0E-02	73.0	ND	ND	ND	28	72
SRP2188-C03	9595	0.03	1.1E-03	71.0	ND	ND	ND	34	77
SRP2188-C04	9503	0.03	ND	ND	7.23E+05	1.01E-04	1.39E-10	ND	72
SRP2188-C05	9507	0.06	ND	ND	1.06E+06	4.53E-04	4.27E-10	ND	76
SRP2188-C06	9581	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	79
SRP2188-C07	9160	0.04	8.5E-04	71.0	ND	ND	ND	20	76
SRP2188-C08	8566	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	73
SRP2188-C09	9081	0.03	9.1E-04	71.0	8.33E+05	4.20E-04	5.04E-10	19	76
SRP2188-C10	9310	0.05	ND	ND	ND	ND	ND	ND	73
SRP2188-C11	9207	0.04	ND	ND	7.07E+05	6.17E-04	8.73E-10	ND	79
SRP2188-D01	8936	0.04	1.1E-03	72.0	ND	ND	ND	25	77
SRP2188-D02	10039	0.04	1.4E-03	72.0	ND	ND	ND	27	83

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-ECD			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	IC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2188-D03	9107	0.04	8.9E-04	72.0	6.56E+05	5.50E-04	8.38E-10	16	81
SRP2188-D04	9689	0.04	1.4E-03	69.0	9.94E+05	4.23E-04	4.26E-10	15	82
SRP2188-D05	9840	0.04	ND	ND	7.47E+05	3.59E-04	4.80E-10	ND	76
SRP2188-D06	9808	0.04	1.5E-03	69.0	8.97E+05	5.63E-04	6.28E-10	18	82
SRP2188-D07	8989	0.04	1.7E-03	70.0	ND	ND	ND	38	75
SRP2188-D08	9598	0.05	ND	ND	7.03E+05	2.68E-04	3.81E-10	ND	72
SRP2188-D09	8974	0.06	1.3E-03	70.0	7.66E+05	2.80E-04	3.66E-10	21	76
SRP2188-D10	9071	0.05	1.0E-03	65.0	ND	ND	ND	26	83
SRP2188-D11	9599	0.02	ND	ND	7.43E+05	5.50E-04	7.41E-10	ND	73
SRP2188-E01	9369	0.06	1.5E-03	69.0	4.68E+05	3.87E-04	8.27E-10	25	74
SRP2188-E02	10522	0.07	7.5E-04	76.0	ND	ND	ND	15	76
SRP2188-E03	10336	0.02	1.3E-03	65.0	7.18E+05	3.33E-04	4.64E-10	14	80
SRP2188-E04	9857	0.03	8.7E-04	66.0	7.75E+05	4.68E-04	6.04E-10	15	81
SRP2188-E05	10620	0.05	ND	ND	8.40E+05	3.10E-04	3.69E-10	ND	75
SRP2188-E06	9967	0.04	ND	ND	7.90E+05	3.46E-04	4.38E-10	ND	79
SRP2188-E07	7597	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	82
SRP2188-E08	9329	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	76
SRP2188-E09	9781	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND	73

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-ECD			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	IC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2188-E10	9116	0.04	9.9E-04	73.0	ND	ND	ND	14	82
SRP2188-E11	9248	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	72
SRP2188-F01	8665	0.02	ND	ND	5.78E+05	3.16E-04	5.46E-10	ND	77
SRP2188-F02	9848	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	78
SRP2188-F03	10074	0.04	1.1E-03	71.0	ND	ND	ND	18	75
SRP2188-F04	10030	0.03	7.2E-04	71.0	ND	ND	ND	17	73
SRP2188-F05	9619	0.04	ND	ND	8.70E+05	5.10E-04	5.87E-10	ND	78
SRP2188-F06	10150	0.03	5.5E-04	75.0	9.31E+05	3.57E-04	3.84E-10	11	80
SRP2188-F07	9872	0.03	ND	ND	ND	ND	ND	ND	78
SRP2188-F08	9032	0.02	7.1E-04	75.0	9.87E+05	4.22E-04	4.28E-10	25	76
SRP2188-F09	8764	0.02	1.8E-03	59.0	ND	ND	ND	25	76
SRP2188-F10	8477	0.03	ND	ND	1.00E+06	3.99E-04	3.99E-10	ND	74
SRP2188-F11	9477	0.03	9.9E-04	68.0	7.94E+05	2.49E-04	3.13E-10	14	79
SRP2188-G01	9749	0.05	1.5E-03	61.0	ND	ND	ND	26	82
SRP2188-G02	8919	0.02	4.7E-04	74.0	9.05E+05	4.43E-04	4.90E-10	16	78
SRP2188-G03	8959	0.03	9.7E-04	70.0	8.46E+05	3.16E-04	3.73E-10	17	78
SRP2188-G04	8994	0.02	ND	ND	6.39E+05	2.59E-04	4.06E-10	ND	77

ND = 未确定，Nb = 抗 Fc 纳米抗体

表 9. 来自初始先导物的亲和力成熟的抗体（曲妥珠单抗 HC 框架）。

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	EC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP1943-C02	ND	ND	NC	NC	5.39E+05	0.05	9.76E-08	ND	ND
SRP2193-A01	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-A02	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-A03	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	81
SRP2193-A04	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	83
SRP2193-A05	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-A06	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	79
SRP2193-A07	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-A08	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-A09	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-A10	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	84
SRP2193-A11	NSB	NSB	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-B01	15290	0.15	2.30E-03	66	1.58E+05	1.78E-04	1.13E-09	365	84
SRP2193-B02	15591	0.28	ND	ND	2.18E+05	5.11E-04	2.35E-09	ND	81
SRP2193-B03	15523	0.67	ND	ND	1.70E+05	5.05E-04	2.96E-09	ND	81

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	EC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2193-B04	15611	0.4	ND	ND	1.72E+05	1.34E-04	7.78E-10	ND	82
SRP2193-B05	15434	0.47	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-B06	14589	1.7	2.70E-03	65	9.17E+04	4.87E-04	5.31E-09	220	79
SRP2193-B07	15478	0.6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	81
SRP2193-B08	14261	1.15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	78
SRP2193-B09	15175	0.23	2.90E-03	67	1.19E+05	2.26E-04	1.90E-09	179	83
SRP2193-B10	14689	1.08	ND	ND	ND	ND	ND	ND	83
SRP2193-B11	15182	0.46	1.30E-03	66	1.58E+05	2.51E-04	1.59E-09	134	85
SRP2193-C01	15857	0.39	ND	ND	ND	ND	ND	ND	83
SRP2193-C02	15847	0.85	3.40E-03	62	2.78E+05	1.73E-03	6.20E-09	133	84
SRP2193-C03	15749	0.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	84
SRP2193-C04	14909	0.18	ND	ND	1.73E+05	2.07E-04	1.19E-09	ND	85
SRP2193-C05	15074	1.75	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
SRP2193-C06	14480	4.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
SRP2193-C07	NSB	NSB	NK	NK	未检测到	未检测到	未检测到	316	NA
SRP2193-C08	14985	0.72	ND	ND	ND	ND	ND	ND	79
SRP2193-C09	15509	0.35	1.60E-03	64	1.78E+05	3.94E-04	2.22E-09	89	84
SRP2193-C10	16589	0.32	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	EC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2193-C11	15735	0.64	1.50E-03	63	1.15E+05	2.73E-04	2.37E-09	159	83
SRP2193-D01	15966	1.3	5.10E-03	66	未检测到	未检测到	未检测到	205	84
SRP2193-D02	15477	1.22	3.80E-03	61	1.46E+05	1.01E-03	6.94E-09	151	83
SRP2193-D03	15749	0.93	ND	ND	ND	ND	ND	ND	85
SRP2193-D04	15008	0.7	4.50E-03	65	1.04E+05	2.92E-04	2.81E-09	136	83
SRP2193-D05	15763	1.64	4.20E-03	59	1.14E+05	3.31E-04	2.89E-09	107	84
SRP2193-D06	14315	0.28	5.70E-03	68	5.94E+06	0.6	1.01E-07	157	82
SRP2193-D07	15430	3.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND	83
SRP2193-D08	14818	0.41	ND	ND	未检测到	未检测到	未检测到	ND	ND
SRP2193-D09	14680	0.83	ND	ND	未检测到	未检测到	未检测到	ND	83
SRP2193-D10	14785	0.64	ND	ND	1.05E+05	3.79E-04	3.62E-09	ND	82
SRP2193-D11	15218	1.25	ND	ND	ND	ND	ND	ND	84
SRP2193-E01	16998	0.13	ND	ND	2.28E+05	2.42E-04	1.06E-09	ND	81
SRP2193-E02	16434	8.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	83
SRP2193-E03	14834	0.19	ND	ND	2.59E+05	2.94E-04	1.14E-09	ND	85
SRP2193-E04	14375	15.56	ND	ND	ND	ND	ND	ND	79
SRP2193-E05	18303	0.1	3.40E-04	70	2.95E+05	1.99E-04	6.74E-10	165	83

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	EC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2193-E06	14658	5.82	2.50E-03	63	1.11E+05	2.46E-04	2.23E-09	244	84
SRP2193-E07	15154	0.68	ND	ND	未检测到	未检测到	未检测到	ND	ND
SRP2193-E08	15092	4.28	ND	ND	1.64E+05	6.51E-04	3.96E-09	ND	85
SRP2193-E09	16298	0.46	ND	ND	ND	ND	ND	ND	82
SRP2193-E10	15936	7.14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	82
SRP2193-E11	25400	1.33	ND	ND	3.70E+05	4.74E-04	1.28E-09	ND	81

ND = 未确定，NSB = 非饱和结合

表 10. 来自初始先导物的亲和力成熟的抗体（曲妥珠单抗 HC 框架）。

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	EC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP1944-A07	ND	ND	0.01	52	5.59E+05	0.01	2.45E-08	ND	ND
SRP2194-A01	9009	0.12	ND	ND	3.04E+05	3.25E-04	1.07E-09	ND	78

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Mino Nb-PBD，药物缀合的 2°抗体细胞杀伤		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	EC50 (nM)	跨度 (%)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2194-A02	9219	0.14	ND	ND	3.08E+05	4.29E-04	1.39E-09	ND	79
SRP2194-A03	7614	5.35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SRP2194-A04	9047	0.16	ND	ND	1.98E+05	3.64E-04	1.84E-09	ND	79
SRP2194-A05	8810	0.31	2.00E-03	65	2.06E+05	3.17E-04	1.54E-09	75.4	82
SRP2194-A06	9050	0.49	ND	ND	5.16E+05	1.93E-03	3.75E-09	ND	ND
SRP2194-A07	8768	0.41	ND	ND	1.71E+05	2.75E-04	1.61E-09	ND	79
SRP2194-A08	8248	0.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	78
SRP2194-A09	8240	0.13	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SRP2194-A10	8247	0.16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SRP2194-A11	8664	0.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SRP2194-B01	8863	0.14	ND	ND	2.74E+05	8.57E-04	3.12E-09	ND	79
SRP2194-B02	9328	0.15	ND	ND	2.56E+05	7.10E-04	2.77E-09	ND	77
SRP2194-B03	9482	0.18	ND	ND	2.07E+05	2.95E-04	1.42E-09	ND	79
SRP2194-B04	9302	0.2	ND	ND	2.71E+05	3.92E-04	1.44E-09	ND	77

ND = 未确定

表 11. 来自初始先导物的亲和力成熟的抗体（曲妥珠单抗 HC 框架）

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2（°C）
	Bmax（MFI）	Kd（nM）	ka（1/Ms）	kd (1/s)	KD（M）		
SRP2196-A01	15821	0.3	ND	ND	ND	ND	74
SRP2196-A02	15153	0.2	ND	ND	ND	ND	71
SRP2196-A03	15374	0.3	1.69E+05	2.75E-04	1.63E-09	ND	70
SRP2196-A04	14237	0.1	1.39E+05	3.43E-04	2.46E-09	ND	ND
SRP2196-A05	14805	0.3	1.75E+05	6.82E-04	3.90E-09	ND	71
SRP2196-A06	14555	0.2	1.80E+05	6.90E-04	3.82E-09	ND	70
SRP2196-A07	14058	0.2	1.86E+05	6.40E-04	3.44E-09	16.3	74
SRP2196-A08	13900	0.2	1.83E+05	7.80E-04	4.26E-09	ND	69
SRP2196-A09	14622	0.2	1.50E+05	5.68E-04	3.79E-09	20.1	75
SRP2196-A10	14442	0.3	1.72E+05	4.79E-04	2.78E-09	ND	68
SRP2196-A11	14023	0.0	1.91E+05	7.92E-04	4.16E-09	ND	73
SRP2196-B01	15306	0.3	1.31E+05	4.01E-04	3.06E-09	17.2	75
SRP2196-B02	14863	0.3	1.63E+05	2.27E-04	1.39E-09	ND	69
SRP2196-B03	15628	0.6	1.24E+05	9.45E-04	7.64E-09	22.8	71
SRP2196-B04	14363	0.5	1.27E+05	3.52E-04	2.78E-09	ND	72
SRP2196-B05	14781	0.2	ND	ND	ND	ND	73
SRP2196-B06	14791	0.4	1.42E+05	4.23E-04	2.98E-09	ND	70
SRP2196-B07	15139	0.3	1.85E+05	2.69E-04	1.45E-09	ND	69
SRP2196-B08	14390	0.2	1.56E+05	4.88E-04	3.13E-09	ND	75
SRP2196-B09	15036	0.6	1.30E+05	4.27E-04	3.28E-09	27.3	72

Fab-HC 变体 ID	HCT 116-hROR1 结合		Biacore 人 ROR1-Fz			ROR1/ ROR2 ELISA 比率	TM2 (°C)
	Bmax (MFI)	Kd (nM)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)		
SRP2196-B10	14677	0.3	1.28E+05	3.34E-04	2.61E-09	ND	70
SRP2196-B11	14663	0.2	1.37E+05	5.97E-04	4.36E-09	19.1	74
SRP2196-C01	15699	0.3	1.25E+05	4.57E-04	3.66E-09	ND	70
SRP2196-C02	15341	0.6	1.19E+05	3.60E-04	3.02E-09	ND	67
SRP2196-C03	14962	0.4	1.43E+05	4.61E-04	3.23E-09	ND	69
SRP2196-C04	13798	0.5	1.31E+05	7.04E-04	5.35E-09	ND	70
SRP1944-A07 与 SP34 LC3	13189	0.1	5.97E+05	8.50E-03	1.43E-08	ND	ND

ND = 未确定

实例13

对叠氮基甲基苯丙氨酸(PAMF)并入

[0819] 使用XpressCF+®无细胞表达平台(Yin等人,2017,Sci Rep[科学报告]7(1):3026)将非天然对叠氮基甲基苯丙氨酸(pAMF)残基并入单克隆抗体(mAb)中代替特定残基。选择用于pAMF并入的位点,以便能够经由铜催化的叠氮化物-炔烃环加成(CuAAC)或无铜缀合方法(例如应变促进的叠氮化物-炔烃环加成(SPAAC))通过二苯并环辛炔(DBCO或DIBO)缀合细胞毒素部分。将mAb通过亲和色谱柱纯化,然后通过离子交换色谱柱纯化。

实例14

化合物与抗体缀合的通用方法

[0820] 将二苯并环辛炔(DBCO)化合物溶解在二甲基亚砜(DMSO)中至最终浓度为5mM。缀合在1xPBS中以1-30mg/mL的抗体浓度、1.5-3的DBCO化合物比pAMF比率以及25% DMSO进行。将反应混合物在室温下孵育过夜。通过LC/MS测量缀合效率。通过阳离子交换去除未缀合的DBCO化合物。将缀合物配制在补充有9%蔗糖的配制缓冲液中。通过LC/MS测量药物比抗体比率(DAR)。

实例15

热稳定性和胶体稳定性

[0821] mAb42(HC 2188-D04 SEQ ID NO:895;LC SEQ ID NO:1021;未缀合的aROR1)和缀合物46(aROR1 ADC)的热稳定性和胶体稳定性分别通过差示扫描荧光法(DSF)和动态光散射(DLS)测量。表12提供了这些测量的值。对于抗体的热稳定性,第一熔融峰(Tm1)与CH2结构域的去折叠一致(FC稳定性),而第二熔融峰(Tm2)在Fab结构域的去折叠后发生。随着Tm1从63.1℃变为70.4℃,缀合后FC稳定性有所改善,而Fab稳定性(Tm2)保持稳定。

[0822] 对于抗体的胶体稳定性,在1X PBS+10%蔗糖缓冲液中测量平均粒子半径(较小半径=更紧密地折叠)和多分散性(测量的半径范围-均匀性指标)。虽然缀合后半径和多分散性确实增加,但两个测量都在可接受的参数内(抗体的半径典型地为约5nm-6nm,而多分散性<15%被认为是均质产物),并表明缀合物46在此缓冲液中是表现良好的抗体。

表12.通过DSF和DLS对mAb 42和缀合物46进行生物物理表征

	热稳定性 (DSF)		胶体稳定性 (DLS)	
	Tm1 (°C)	Tm2 (°C)	半径 (nm)	多分散度 (%)
mAb **42**	63.1	81.7	4.9	6.7
缀合物 **46**	70.4	80.3	5.4	11.8

实例16

缀合物46和47稳定性评估

[0823] 在几种不同的配制缓冲液中在各种应激条件下评价了缀合物46和缀合物47的稳定性评估。研究1:在4℃、25℃和37℃下测试加速短期温度稳定性的聚集/降解迹象,并在2周内进行评价。研究2:经五个冷冻/解冻循环评价冷冻/解冻稳定性。研究3:确定>40mg/mL的高浓度和4℃下延长的保持时间诱导的蛋白质聚集的影响。本研究中使用的配制品包括:

缓冲液#1:10mM柠檬酸盐,9%蔗糖,pH 6.0

缓冲液#2:10mM柠檬酸盐、150mM NaCl、9%蔗糖、pH 6.0

缓冲液#3:10mM组氨酸,9%蔗糖,pH 7.0

[0824] 如图10A和图10B中所示,缀合物46在4℃和25℃下在任何配制缓冲液中均未显示显著的生物物理学变化,然而,在37℃下,缀合物46聚集,这导致单体百分比下降。缀合物47在图10C和图10D中显示出可比的结果,在4℃和25℃下总体产物品质无显著变化,但在37℃下经2周保持显著受到影响。

[0825] 对缀合物46和缀合物47进行五个冷冻/解冻循环。经过一、三和五个冷冻/解冻循环后,通过A280和HPLC-SEC测定两个样品的等分试样。HPLC-SEC(图10E和图10F)和蛋白质浓度(图10G和图10H)结果在跨所有五个冷冻/解冻循环以及在所有三种配制缓冲液中一致。

[0826] 如图10I和图10J所示,缀合物46和缀合物47在整个升高的蛋白质浓度评估过程中保持一致的单体百分比。在4℃下保持3周后,缀合物46和缀合物47都展示出产物稳定性,并且单体百分比下降了≤3%。

实例17

C57BL/6小鼠中ADC的接头有效载荷稳定性

[0827] 在单个剂量研究中,在非荷瘤C57BL/6小鼠中研究了四个ROR1 ADC的体内接头有效载荷稳定性。简言之,将缀合物46、47、48和50以5mg/kg剂量通过IV注射。在给药后15min、3天和7天从3只动物收集血浆样品,并保持冷冻直至准备分析。使用抗hFc从血浆拉下aROR1 ADC,然后注入Agilent QToF用于完整质量分析。DAR是根据解卷积峰面积计算的。如图11A-11D所示,测试的四个ADC在7天内全部稳定。如图11E-11H所示,在解卷积质谱中没有观察到降解产物。

实例18

ROR1 ADCS的体外细胞杀伤活性

[0828] 抗ROR1抗体以不同的DAR与本文所述的不同接头-弹头(warhead)缀合,并评价ADC对ROR1阳性Ntera-2细胞和ROR1阴性MCF7细胞的细胞杀伤活性。

[0829] 在测定开始前一天,将Ntera-2或MCF7细胞以625个细胞/25μL接种到384孔平底白色聚苯乙烯板中。ADC以2x起始浓度配制。将过滤灭菌的样品在无菌条件下连续稀释(1:3),并一式三份添加至细胞上。将板在CO_2培养箱中于37℃培养120小时。对于细胞活力测量,将30微升的CellTiter-Glo®试剂(普洛麦格公司(Promega Corp.),麦迪逊,威斯康星州)添加至每个孔中,并按照产品说明对板进行处理。在ENVISION®读板仪(珀金埃尔默公司;沃尔瑟姆,马萨诸塞州)上测量相对发光。使用未处理的细胞作为对照,将相对发光读数转换为%活力。使用log(抑制剂)相比于应答、可变斜率、4参数拟合方程使用GraphPad Prism对数据用非线性回归分析进行拟合。

[0830] 以不同DAR与不同接头-弹头缀合的ROR1 ADC对ROR1阳性Ntera-2细胞和ROR1阴性MCF7细胞的细胞杀伤EC_{50}和跨度总结在表13-16中。

表13

缀合物	名称	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50（nM）	跨度（%）	EC50（nM）	跨度（%）
5	2188-D04-F404-LP8	1.99	0.0101	83	>10	<10
3	2188-D04-Y180-LP9	1.7	0.0003	95	>10	<10
1	2188-D04-Y180/F404-LP1	3.99	>10	<20	>10	<10

缀合物	名称	DAR	NTERA-2		MCF-7	
2	2188-D04-Y180/F404/K42-LP1	5.98	0.082	49	>10	<10
4	2188-D04-Y180/F404/K42/E161-LP1	7.99	0.022	63	>10	<10
6	2188-D04-Y180/F404-LP10	3.99	0.08	53	>10	>40
7	2188-D04-Y180/F404/K42/E161-LP10	7.97	0.048	94	>10	>60
	依喜替康		0.074	98	0.466	91
	Gly-依喜替康		6.72	98	0.169	73
	Dxd		0.26	99	0.83	63
	哈米特林		0.317	98	0.977	87
	PNU-159682		0.0025	99	0.016	92
	PNU-EDA		0.026	99	0.3	85

表14

缀合物	样品	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50（nM）	跨度（%）	EC50（nM）	跨度（%）
8	D04-Y180/F404/K42/E161-LP2	8	>10	<10	>10	<10
9	D04-Y180/F404/K42/E161-LP3	8	0.027	94	>10	<10
10	D04-Y180/F404/K42/E161-LP4	8	0.004	77	>10	<10
11	D04-Y180/F404/K42/E161-LP7	7.82	>10	<10	>10	<10
12	D04-Y180/F404/K42/E161-LP5	7.77	0.008	94	>10	<10
13	D04-Y180/F404/K42/E161-LP6	7.97	0.028	38	>10	<10
14	D04-Y180/F404/K42/E161-LP12	8	0.036	56	>10	<10
15	D04-Y180/F404/K42/E161-LP13	7.98	0.072	51	>10	<10
4	D04-Y180/F404/K42/E161-LP1	7.99	0.023	58	>10	<10
16	D04-Y180/F404/K42/E161-LP34	8	>10	<10	>10	<10

表14

缀合物	样品	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50（nM）	跨度（%）	EC50（nM）	跨度（%）
4	D04-Y180/F404/K42/E161-LP1	7.95	0.067	60	>10	<20
10	D04-Y180/F404/K42/E161-LP4	7.52	0.019	86	>10	<20
22	D04-Y180/F404-LP11	3.97	>10	<20	>10	<20
1	D04-Y180/F404-LP1	3.99	0.085	56	>10	<20
21	D04-Y180/F404-LP32	3.85	>10	<20	>10	<20
5	D04-F404-LP8	1.87	0.021	85	>10	<20

缀合物	样品	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50（nM）	跨度（%）	EC50（nM）	跨度（%）
21	D04-F404-LP32	1.85	2.955	97	>10	>80
19	D04-F404-LP30	1.84	0.043	83	>10	>40
20	D04-F404-LP31	1.89	>10	>60	>10	>40
17	D04-F404-LP14	1.91	0.030	77	>10	<20
23	D04 x D04-F404-LP8	1.99	0.022	83	>10	<20
24	D04 x C01-F404-LP8 双互补位	1.99	0.017	85	>10	<20
25	D04 x B09-F404- LP8 双互补位	1.99	0.018	87	>10	<20
26	D04 x A05-F404- LP8 双互补位	1.99	0.028	84	>10	<20
27	D04 x B04-F404- LP8 双互补位	1.99	0.024	89	>10	<20
28	A05 x B04-F404- LP8 双互补位	1.99	0.028	88	>10	<20
29	A05 x C06-F404- LP8 双互补位	1.99	0.027	88	>10	<20

表15

缀合物	样品名称	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50（nM）	跨度（%）	EC50（nM）	跨度（%）
30	D04-Y180F404/K42/E161-LP14	7.87	0.020	88	>10	<10
31	D04-Y180F404/K42/E161- LP15	7.97	0.018	87	>10	<10
32	D04-Y180F404/K42/E161-LP16	7.94	0.023	86	>10	<10
33	D04-Y180F404/K42/E161-LP17	7.91	0.019	87	>10	<10
34	D04-Y180F404/K42/E161-LP18	7.69	0.373	73	>10	<10
35	D04-Y180F404/K42/E161-LP19	7.84	0.236	77	>10	<10
36	D04-Y180F404/K42/E161-LP20	7.83	0.222	72	>10	<10
37	D04-F404-LP33	1.97	0.010	89	>10	<10
38	D04-Y180F404/K42/E161-LP23	7.82	0.108	64	>10	<10
39	D04-Y180F404/K42/E161-LP22	7.93	0.215	54	>10	<10
40	D04-Y180F404/K42/E161-LP21	7.93	0.076	68	>10	<10
41	D04-F404-LP24	1.99	>10	<10	>10	<10
42	D04-F404-LP25	1.99	0.075	58	>10	<10
43	D04-F404-LP26	1.99	>10	<10	>10	<10
44	D04-F404-LP27	1.99	0.017	80	>10	<10
45	D04-F404-LP28	1.99	>10	<10	>10	<10
4	D04-Y180F404/K42/E161-LP1	7.96	0.050	65	>10	<10
10	D04-Y180F404/K42/E161-LP4	7.97	0.013	89	>10	<10
5	D04-F404- LP8	1.99	0.013	83	>10	<10
	PNU-EDA 有效载荷		0.027	98	0.25	85

表16

缀合物	样品名称	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50（nM）	跨度（%）	EC50（nM）	跨度（%）
46	D04-Y180/F241/F404/K42-LP3	7.98	0.042	51	>10	<10
9	D04-Y180/F404/K42/E161-LP3	7.46	0.119	63	>10	<10
47	D04-Y180/F241/F404/K42-LP4	7.97	0.005	96	>10	<10
10	D04-Y180/F404/K42/E161-LP4	8	0.003	96	>10	<10
52	aGFP-Y180/F241/F404/K42-LP3	7.76	>10	<10	>10	<10
53	aGFP-Y180/F241/F404/K42-LP4	7.82	>10	<10	>10	<10

实例19

ROR1 ADCS的细胞杀伤活性取决于与细胞表面上ROR1抗原的抗体结合

[0831] 为了评价抗ROR1 ADC的细胞杀伤活性是否依赖于与细胞表面表达的ROR1的抗体结合,将相同的接头-弹头(LP3、LP4)与抗GFP抗体缀合,并在细胞杀伤测定中评价抗ROR1和抗GFP ADC对ROR1阳性Ntera-2细胞和ROR1阴性MCF7细胞的细胞杀伤。

[0832] 如图12A-12B和表17中所示,虽然缀合物46和缀合物47显示出对ROR1阳性Ntera-2

细胞的有效细胞杀伤,但与LP3或LP4缀合的抗GFP抗体根本没有显示出对Ntera-2细胞的细胞杀伤,表明与在Ntera-2细胞上表达的ROR1抗原的结合是ADC细胞杀伤活性所必需的。

[0833] 还在未缀合的抗ROR1抗体(其将与ADC竞争结合细胞表面上的ROR1抗原)的存在下评价了ROR1 ADC对ROR1阳性Ntera-2细胞的细胞杀伤活性。如图12C-12D和表18中所示,在1μM未缀合的抗ROR1抗体mAb 42的存在下,缀合物46和缀合物47的细胞杀伤活性被完全抑制,这进一步展示出ROR1 ADC细胞杀伤活性依赖于与细胞表面上的ROR1抗原的结合。

表17

缀合物	样品	DAR	NTERA-2		MCF-7	
			EC50 (nM)	跨度 (%)	EC50 (nM)	跨度 (%)
46	2188-D04-LP3 (3+1)	7.98	0.045	65	>10	<20
47	2188-D04-LP4 (3+1)	7.97	0.007	96	>10	<20
52	aGFP-LP3 (3+1)	7.76	>10	<20	>10	<20
53	aGFP-LP4 (3+1)	7.82	>10	<20	>10	<20

表18

缀合物	样品名称	DAR	Ntera2 细胞的细胞杀伤			
			无 2188-D04		有 1uM 2188-D04	
			EC50 (nM)	跨度 (%)	EC50 (nM)	跨度 (%)
46	2188-D04-LP3 (3+1)	7.98	0.038	63	<10	>100
47	2188-D04-LP4 (3+1)	7.97	0.008	92	<10	>100

实例20-ROR1 ADCS的体内活性MDA-MB-231中有效载荷的比较

[0834] 本文所述的ROR1靶向ADC的活性在MDA-MB-231TNBC异种移植模型中进行了检查。简而言之,SCID/米色小鼠在乳腺脂肪垫中皮下植入5x 10^6个MDA-MB-231肿瘤细胞,并在植入后7天随机化并入组研究,肿瘤大小约为130mm^3。给荷瘤小鼠施用四个每周剂量(qwx4)的测试品,剂量范围为2mg/kg至5mg/kg。在整个研究过程中,所有处理均耐受良好,体重增加正常。

[0835] 图13A和图13B说明了不同测试品对MDA-MB-231肿瘤生长的直至处理后第77天研究结束时的影响。当媒剂处理的肿瘤平均值达到研究终点(>1,500mm^3)时,在第42天对肿瘤大小的分析显示2mg/kg的缀合物5表现出肿瘤生长的最大抑制(96% TGI),其次是5mg/kg的缀合物10(79% TGI)(图13C)。当以5mg/kg和2mg/kg给药时,缀合物4表现出中等的肿瘤生长抑制(分别为51%和36% TGI),而与任何测试剂量的媒剂处理的组相比缀合物1未展示出显著的TGI。

实例21-依喜替康接头-有效载荷的比较

[0836] SCID/米色小鼠在乳腺脂肪垫中皮下植入5x 10^6个MDA-MB-231肿瘤细胞,并在植入后7天随机化并入组研究,肿瘤大小约为130mm^3。给荷瘤小鼠施用四个每周剂量(qwx4)的测试品,剂量范围为2mg/kg至5mg/kg。在整个研究过程中,所有处理均耐受良好,体重增加

正常。

[0837] 图14A和图14B说明了不同测试品对MDA-MB-231肿瘤生长的直至处理后第77天研究结束时的影响。尽管用缀合物4处理最初表现出肿瘤生长的控制,但当媒剂处理的肿瘤平均值达到研究终点(>1,500mm^3)时,用5mg/kg的缀合物4和缀合物17处理在处理后第43天并未导致统计学上显著的TGI(分别为23%和20%)(图14C)。然而,在2mg/kg和5mg/kg剂量下,所有其余ROR1靶向ADC均观察到显著的TGI。缀合物10和缀合物12的活性在两种剂量下几乎相同,导致在第43天2mg/kg时的TGI大约为50%,以及5mg/kg时的TGI大约为75%。用缀合物9处理展示出所有测试品中最大的TGI(2mg/kg时为86%,以及5mg/kg时为106%),其中5mg/kg组展示出延长的肿瘤消退,其中没有肿瘤再生长的证据直至大约第49天(图14B)。

实例22-在缀合位点处依喜替康接头-有效载荷的比较

[0838] SCID/米色小鼠在乳腺脂肪垫中皮下植入5x 10^{6}个MDA-MB-231肿瘤细胞,并在植入后7天随机化并入组研究,肿瘤大小约为130mm^3。给荷瘤小鼠施用三个每周剂量(qwx3)的测试品,剂量范围为2mg/kg至5mg/kg。在整个研究过程中,所有处理均耐受良好,体重增加正常。

[0839] 图15A和图15B说明了不同测试品对MDA-MB-231肿瘤生长的直至处理后第44天研究结束时的影响。当媒剂处理的肿瘤平均值达到研究终点(>1,500mm^3)时,在处理后第37天对肿瘤大小的分析显示所有测试品均展示出显著的抗肿瘤活性,活性范围从大约25%至73% TGI(图15C)。在2mg/kg剂量下,缀合物46展示出肿瘤生长的最大的抑制(73% TGI),其次是缀合物48、缀合物10、缀合物50和缀合物47(分别为44%、41%、30%和25% TGI)。用后四种分子处理后的TGI彼此之间没有显著差异。在5mg/kg剂量下,缀合物47表现出最大水平的肿瘤抑制(62%TGI),而缀合物50和缀合物51表现出肿瘤生长的较低控制(分别为43%和38%)。值得注意的是,2mg/kg的缀合物46比5mg/kg的缀合物47实现了更高的TGI。

实例22-依喜替康接头-有效载荷的DAR6与DAR8的比较

[0840] SCID/米色小鼠在乳腺脂肪垫中皮下植入5x10^{6}个MDA-MB-231肿瘤细胞,并在植入后11天随机化并入组研究,肿瘤大小约为120mm^3。给荷瘤小鼠施用四个每周剂量(qwx4)的测试品,剂量范围为1mg/kg至5mg/kg。在整个研究过程中,所有处理均耐受良好,体重增加正常。

[0841] 图16A和图16B说明了不同测试品对MDA-MB-231肿瘤生长的直至研究第29天研究结束时的影响。当媒剂处理的肿瘤平均值达到研究终点时,在研究第29天对肿瘤大小的分析显示与媒剂处理的组相比,所有处理组均表现出抗肿瘤活性,活性范围从大约35%至111% TGI(图16C)。缀合物46和缀合物49均展示出剂量依赖性活性。然而,在同等剂量下,缀合物46和缀合物49的活性没有显著差异:1mg/kg时,TGI分别为35%和42%;2mg/kg时,TGI分别为59%和67%;以及5mg/kg时,TGI分别为108%和111%。值得注意的是,用任一测试品以5mg/kg剂量进行处理能够实现持续的肿瘤消退(图16A、16B)。

实例23-H1975中的接头-有效载荷的比较

[0842] 在H1975 NSCLC异种移植模型中另外检查了ROR1靶向ADC的活性。简而言之,SCID/米色小鼠在后胁腹中皮下植入5x 10^{6}个H1975肿瘤细胞,并在植入后7天随机化并入组研究,肿瘤大小约为100mm^3。给荷瘤小鼠施用两个每周剂量(qwx2)的测试品,剂量范围为1mg/kg至10mg/kg。在整个研究过程中,所有处理均耐受良好,体重增加正常。

[0843] 图17A-D说明直到研究第14天研究结束时不同测试品对H1975肿瘤生长的影响。当媒剂处理的肿瘤平均值达到研究终点(>2,000mm^3)时,在研究第14天对肿瘤大小的分析显示仅10mg/kg剂量的缀合物46表现出显著的肿瘤生长抑制(40% TGI)(图17D)。与媒剂处理的肿瘤相比,缀合物46和其他ROR1靶向ADC(缀合物47和缀合物44)的所有其他剂量显示出对肿瘤生长没有显著影响,表明缺乏抗肿瘤活性。

实例24-NSCLC PDX模型中依喜替康接头-有效载荷LP3与LP4以及DAR6与DAR8的比较

[0844] 在NSCLC患者衍生的异种移植(PDX)模型中另外检查了不同ROR1靶向ADC的活性。简而言之,跨不同ROR1表达水平的PDX肿瘤在无胸腺裸Fox1^{nu}小鼠中传代,然后被加工成肿瘤片段,皮下植入小鼠后胁腹中用于研究启动。当肿瘤体积达到约150-300mm^{3}时,将小鼠随机化并入组研究。以10mg/kg的剂量向荷瘤小鼠施用多达五个每周剂量(qwx5)的测试品。在整个研究过程中,所有处理均耐受良好,体重增加正常。

[0845] 图18A-16I说明直到研究结束时不同测试品对肿瘤生长的影响。当媒剂处理的肿瘤平均值达到研究终点(>1,500-2,000mm^3)时,计算每个对应的处理组和PDX模型的TGI(表19)。总的来说,在此处测试的所有NSCLC PDX模型中,与缀合物47相比,缀合物46展示出更好或相当的肿瘤控制(表19)。在另一方面,与缀合物46相比,缀合物49表现出大致相似的抗肿瘤活性,其中缀合物46在选择模型(例如,CTG-2579(图18A)和CTG-1762(图18G))中趋向于更好的活性。对于CTG-1762,尽管缀合物49和缀合物46在肿瘤生长曲线早期表现出类似的活性,但随着肿瘤开始生长,缀合物46开始展示出更好的肿瘤生长抑制。对于此处测试的大多数NSCLC PDX模型,用缀合物46处理导致持久的肿瘤消退,在研究结束时没有肿瘤再生长的证据,而用缀合物47处理通常展示出只有持续的肿瘤停滞或减慢的肿瘤生长(图18A-18I)。

表19

		TGI (%)		
肿瘤	**天**	**46**	**47**	**49**
CTG-2579	31	64	47	40
CTG-2533	27	100****	96****	99****
CTG-2539	31	108*	108*	--
CTG-0502	14	103**	86**	104**
CTG-2669	16	108*	53	--
CTG-0838	23	107*	82	--
CTG-1762	12	91*	36	86*
CTG-2555	27	104	75	--
CTG-0848	53	111*	102*	--

[0846] 表19提供了当对照肿瘤达到研究终点时对于所有分子对于每个对应的NSCLC PDX模型报告的平均TGI值。在报告的研究日,使用单向方差ANOVA和Dunnett多重比较检验与媒剂组相比对肿瘤体积进行统计分析。小于5%($p<0.05$)的概率被认为是显著的。*=$p<0.05$;**=$p<0.01$;****=$p<0.0001$。

实例25-非人灵长类动物中的毒性

[0847] 为了在临床开发之前了解本文所述的ROR1靶向ADC的潜在毒性,对非人灵长类动物系统(例如食蟹猴)中的药物毒性进行了测试。上文所述的ROR1靶向ADC在重复剂量研究(例如,每3周给药两次)中通过缓慢静脉内输注对食蟹猴给药。以不同的剂量水平(例如,10mg/kg、20mg/kg或45mg/kg)对猴进行给药,以了解在哪个剂量水平下会发生毒性。在不同时间点抽血以监测药物暴露和毒性标志物。最终,ROR1靶向ADC的药代动力学(PK)谱与观察到的毒性相一致,生成对药物安全性谱的了解。

[0848] 通过测量ADC的组成部分来评估药物的PK谱:总抗体(Tab)、ADC的药物-接头稳定性(ADC)和游离药物(游离有效载荷)。药物-接头稳定性差或抗体清除过快可能导致药物分解代谢和较高浓度的游离有效载荷,从而导致毒性。评价血液临床化学以监测肝或肾毒性的迹象。还监测血液学,例如各种红细胞和白细胞,以检测血液学毒性。随着时间的推移,对临床化学和血液学进行监测,以了解毒性是否可逆。

[0849] ADC和/或其组成部分也可以分布到组织中,因此有可能对特定器官造成毒性。为了了解组织毒性,在研究结束时(例如,第二个剂量后3周)处死动物,并在宏观和微观上检查器官是否有药物损伤的迹象。具体来说,对器官进行称重并检查其大小、颜色和/或外观的差异。为了在微观水平上评价毒性,对组织进行固定、切片和染色。微观损伤的迹象可能包括有丝分裂停滞、组织坏死或受损,以及有或没有免疫细胞浸润迹象的炎症。

[0850] 药物安全性可以部分地通过以下来表示:药物的最高非严重毒性剂量(HNSTD),或者没有观察到毒性或毒性有限时的剂量。HNSTD越高,药物安全性越显著。

实例26-PARP抑制剂抗性三阴性乳腺癌中的抗肿瘤活性

[0851] 在TNBC PDX模型中另外评估了缀合物46作为单一药剂或与PARP抑制剂奥拉帕尼组合时的活性。简而言之,跨不同ROR1表达水平和奥拉帕尼敏感性的PDX肿瘤在无胸腺裸$Fox1^{nu}$小鼠中传代,然后被加工成肿瘤片段,皮下植入小鼠后胁腹中用于研究启动。当肿瘤体积达到约150-300mm^3时,将小鼠随机化并入组研究。荷瘤小鼠被静脉内施用多达三个每周剂量(qwx3)的5mg/kg的缀合物46并口服施用多达二十八个日剂量(qdx28)的50mg/kg的奥拉帕尼。所有处理均耐受良好,小鼠在整个研究过程中体重增加正常。

[0852] 图19A-D说明缀合物46和奥拉帕尼单一药剂和组合处理对肿瘤生长的影响。总体而言,缀合物46在此处评价的所有四个模型中均展示出稳健的肿瘤生长控制。CTG-0437、CTG-1017和CTG-2055模型在单一药剂奥拉帕尼处理下也表现出中等程度的肿瘤生长抑制。缀合物46与奥拉帕尼的组合在CTG-0437、CTG-0869和CTG-2055中显示出与单一药剂缀合物46类似的功效。然而,在CTG-1017中,与任一单独处理相比,组合处理显示出改善的肿瘤生长控制。值得注意的是,所有四个模型的组合处理均导致持续的肿瘤停滞或肿瘤消退。

实例27-PARP抑制剂抗性三阴性乳腺癌中的组合疗法

[0853] 使用缀合物46的2mg/kg、qwx3给药方案进行缀合物46和奥拉帕尼(50mg/kg,qdx28)的组合处理。如实例26中所述,在六个TNBC PDX模型中评估组合疗法。

实例28-细胞死亡标志物的诱导

[0854] ROR1阳性Ntera-2细胞用缀合物46或依喜替康处理3天。通过FACS测量细胞表面的钙网蛋白,并且通过ELISA测量细胞培养基中的HMGB1。缀合物46和依喜替康处理均诱导免疫原性细胞死亡的标志物(钙网蛋白易位至细胞表面并且HMGB1释放到细胞培养基中)。图20A和图20B说明了在缀合物46或依喜替康的存在下,与未缀合的抗体和缀合物46的同种型

对照相比,Ntera-2细胞的钙网蛋白表达和HMGB1释放。

实例29-靶细胞杀伤和单核细胞活化的诱导

[0855] ROR1阳性Ntera-2细胞与PMBCS在E:T＝10.1下共培养,并用缀合物46或依喜替康处理3天。通过FACS测量活靶细胞计数和单核细胞活化。缀合物46和依喜替康处理都诱导靶细胞的有效细胞杀伤以及单核细胞活化。图21A和图21B的图显示了用缀合物46或依喜替康处理后,与未缀合的抗体和缀合物46的同种型对照相比,Ntera-2细胞中活靶细胞和单核细胞活化的百分比。缀合物46或依喜替康处理的细胞有效诱导单核细胞活化,如CD86表达的诱导所证明的(图21B)。未缀合的抗ROR1抗体或非靶向ADC没有活性。伴随着活力降低,可以在缀合物46和依喜替康处理的细胞的细胞表面上检测到钙网蛋白(图21C),与免疫原性细胞死亡一致。测量活力和钙网蛋白表面表达,并以与未处理细胞相比的百分比表示。

实例30-抗PD-1组合疗法

[0856] 使用经工程改造以表达人ROR1、LLC1-hROR1的小鼠肺癌系,在同基因模型中评估缀合物46作为单一药剂或与抗PD-1组合的活性。简而言之,C57BL/6小鼠在后胁腹中皮下植入5x 10^5个LLC1-hROR1肿瘤细胞,并在植入后14天随机化并入组研究,肿瘤大小范围从约50mm^3至120mm^3。荷瘤小鼠施用10mg/kg的缀合物46的两个每周剂量(qwx2)和/或8mg/kg的抗PD-1抗体的三个剂量(q3dx3)。所有处理均耐受良好,小鼠在整个研究过程中体重增加正常。最后剂量的缀合物46(研究第9天)后两天,收获肿瘤并处理以通过流式细胞术进行免疫表型分析。

[0857] 图22A-20F说明缀合物46和抗PD-1单一药剂和组合处理对肿瘤中免疫浸润的影响。在图22A中,对总$CD45^+$免疫细胞的总T细胞(由Thy1.2阳性定义)的肿瘤浸润进行定量,并显示出与所有其他组相比,组合处理组中总T细胞的数量增加的趋势。如果将T细胞分为$CD4^+$和$CD8^+$亚群(图22B和图22C),则类似的模式仍被观察到,与媒剂处理的组和单一药剂处理的组相比,组合组在肿瘤中倾向于更大的$CD4^+$和$CD8^+$T细胞浸润。在图22D中,对总肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的浸润进行了定量,并且显示出与所有其他组相比,组合处理组中TAM比例降低的趋势。使用共刺激分子CD80作为TAM活化或TAM偏向更抗肿瘤表型的替代标志物,观察到用缀合物46处理和组合处理都达到了类似程度的TAM的CD80表达增加(图22E)。相反地,使用精氨酸酶1(Arg1)作为免疫抑制性TAM的替代标志物,观察到与媒剂处理的组相比,所有处理组中免疫抑制性TAM的比例均下降(图22F)。

实例31

序列

[0858] 表20和21提供了本文提及的序列。

表20.序列

SEQ ID NO:	分子	区	方案	序列
1	人(hROR1)来自 UniProt Q01973			MHRPRRRGTRPPLLALLAALLLAARGAAAQE TELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPM NNITTSLGQTAELHCKVSGNPPPTIRWFKNDA PVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYF QCVATNGKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYS DEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTVYMESLH

				MQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPS LCHYAFPYCDETSSVPKPRDLCRDECEILENV LCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESP EAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRG TVSVTKSGRQCQPWNSQYPHTHTFTALRFPEL NGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLC DIPACDSKDSKEKNKMEILYILVPSVAIPLAIAL LFFFICVCRNNQKSSSAPVQRQPKHVRGQNVE MSMLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECA FGKIYKGHLYLPGMDHAQLVAIKTLKDYNNP QQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQE QPVCMLFEYINQGDLHEFLIMRSPHSDVGCSS DEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQIAAGMEYLSSH FFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIYS ADYYRVQSKSLLPIRWMPPEAIMYGKFSSDSD IWSFGVVLWEIFSFGLQPYYGFSNQEVIEMVR KRQLLPCSEDCPPRMYSLMTECWNEIPSRRPR FKDIHVRLRSWEGLSSHTSSTTPSGGNATTQT TSLSASPVSNLSNPRYPNYMFPSQGITPQGQIA GFIGPPIPQNQRFIPINGYPIPPGYAAFPAAHYQ PTGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTSTGHVTSL PSSGSNQEANIPLLPHMSIPNHPGGMGITVFGN KSQKPYKIDSKQASLLGDANIHGHTESMISAE L
2	食蟹猴 ROR1 来自 UniProt F6RUP2			MHRPRRRGTRPPLLALLAALLLAARGAAAQE TELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPM NNITTSLGQTAELHCKVSGNPPPTIRWFKNDA PVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYF QCVATNGKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYS DEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTVYMESLH MQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPS LCHYAFPYCDETSSVPKPRDLCRDECEILENV LCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESP EAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRG TVSVTKSGRQCQPWNSQYPHTHTFTALRFPEL NGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLC DIPACDSKDSKEKNKMEILYILVPSVAIPLAIAL LFFFICVCRNNQKSSSPPVQRQPKHVRGQNVE MSMLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECA FGKIYKGHLYLPGMDHAQLVAIKTLKDYNNP QQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQE QPVCMLFEYMNQGDLHEFLIMRSPHSDVGCS SDEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQIAAGMEYLSS

				HFFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIY SADYYRVQSKSLLPIRWMPPEAIMYGKFSSDS DIWSFGVVLWEIFSFGLQPYYGFSNQEVIEMV RKRQLLPCSEDCPPRMYSLMTECWNEIPSRRP RFKDIHVRLRSWEGLSSHTSSTTPSGGNATTQ TTSLSASPVSNLSNPRYPNYIFPSQGITPQGQIA GFIGPPIPQNQRFIPINGYPIPPGYAAFPAAHYQ PTGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTSTGHVTSL PSSGSNQEANIPLLPHMSIPNHPGGMGITVFGN KSQKPYKIDAKQASLLGDANIHGHTESMISAE L
3	鼠 ROR1 来自 UniProt Q9Z139			MHRPRRRGTRPPPLALLAALLLAARGADAQE TELSVSAELVPTSSWNTSSEIDKGSYLTLDEPM NNITTSLGQTAELHCKVSGNPPPSIRWFKNDA PVVQEPRRISFRATNYGSRLRIRNLDTTDTGYF QCVATNGKKVVSTTGVLFVKFGPPPTASPGSS DEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTVYMESLH MQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPS LCHYAFPYCDETSSVPKPRDLCRDECEVLENV LCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESP EAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRG TVSVTKSGRQCQPWNSQYPHTHSFTALRFPEL NGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLC DIPACDSKDSKEKNKMEILYILVPSVAIPLAIAF LFFFICVCRNNQKSSSPPVQRQPKPVRGQNVE MSMLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECT FGKIYKGHLYLPGMDHAQLVAIKTLKDYNNP QQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQE QPVCMLFEYMNQGDLHEFLIMRSPHSDVGCS SDEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQIAAGMEYLSS HFFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIY SADYYRVQSKSSLPIRWMPPEAIMYGKFSSDS DIWSFGVVLWEIFSFGLQPYYGFSNQEVIEMV RKRQLLPCSEDCPPRMYSLMTECWNEIPSRRP RFKDIHVRLRSWEGLSSHTSSTTPSGGNATTQ TTSLSASPVSNLSNPRFPNYMFPSQGITPQGQI AGFIGPAIPQNQRFIPINGYPIPPGYAAFPAAHY QPAGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTSTGHVA SLPSSGSNQEANVPLLPHMSIPNHPGGMGITV FGNKSQKPYKIDSKQSSLLGDSHIHGHTESMIS AEV
4	1987-C05	CDR-H1	Chothia	GFNISDY

5	2188-D11	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
6	2188-B04	CDR-H1	Chothia	GFNITWY
7	2188-C09	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
8	2188-G03	CDR-H1	Chothia	GFNIVDY
9	2188-E03	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
10	2188-B11	CDR-H1	Chothia	GFNINRY
11	2188-E07	CDR-H1	Chothia	GFNIGDY
12	2188-B02	CDR-H1	Chothia	GFNISSY
13	2188-C07	CDR-H1	Chothia	GFNIVRY
14	2188-A03	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
15	2188-F03	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
16	2188-D03	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
17	2188-C04	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
18	2188-D10	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
19	2188-A06	CDR-H1	Chothia	GFNIKSY
20	2188-C11	CDR-H1	Chothia	GFNIKSY
21	2188-F01	CDR-H1	Chothia	GFNIRYY
22	2188-E11	CDR-H1	Chothia	GFNISHY
23	2188-A07	CDR-H1	Chothia	GFNIHHY
24	2188-C01	CDR-H1	Chothia	GFNIISY
25	2188-F08	CDR-H1	Chothia	GFNIPDF
26	2188-E04	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
27	2188-B01	CDR-H1	Chothia	GFNINSH
28	2188-F11	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
29	2188-B08	CDR-H1	Chothia	GFNIDSY
30	2188-C10	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
31	2188-C02	CDR-H1	Chothia	GFNIERY
32	2188-B07	CDR-H1	Chothia	GFNIHSH
33	2188-A11	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
34	2188-D01	CDR-H1	Chothia	GFNIKSY
35	2188-E09	CDR-H1	Chothia	GFNISDF
36	2188-E06	CDR-H1	Chothia	GFNIGDY
37	2188-B03	CDR-H1	Chothia	GFNISSY
38	2188-F06	CDR-H1	Chothia	GFNILDY
39	2188-D02	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
40	2188-B06	CDR-H1	Chothia	GFNIHSY
41	2188-D09	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
42	2188-F02	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
43	2188-E10	CDR-H1	Chothia	GFNIGDF
44	2188-A09	CDR-H1	Chothia	GFNIINY
45	2188-D04	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
46	2188-A05	CDR-H1	Chothia	GFNIKRY

47	2188-E01	CDR-H1	Chothia	GFNIGDY
48	2188-G01	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
49	2188-B09	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
50	2188-F07	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
51	2188-D08	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
52	2188-D05	CDR-H1	Chothia	GFNISEY
53	2188-C03	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
54	2188-E08	CDR-H1	Chothia	GFNIIDF
55	2188-C06	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
56	2188-A08	CDR-H1	Chothia	GFNIHNF
57	2188-B10	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
58	2188-G02	CDR-H1	Chothia	GFNIVGY
59	2188-C05	CDR-H1	Chothia	GFNINSF
60	2188-A10	CDR-H1	Chothia	GFNINSY
61	2188-G04	CDR-H1	Chothia	GFNIFDY
62	2188-C08	CDR-H1	Chothia	GFNIKSH
63	2188-E05	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
64	2188-A02	CDR-H1	Chothia	GFNIKSY
65	2188-F04	CDR-H1	Chothia	GFNISDF
66	2188-F05	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
67	2188-D07	CDR-H1	Chothia	GFNISDF
68	2188-E02	CDR-H1	Chothia	GFNIPDY
69	2188-D06	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
70	2188-F09	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
71	2188-F10	CDR-H1	Chothia	GFNISVF
72	2188-B05	CDR-H1	Chothia	GFNIPDY
73	1943-C02	CDR-H1	Chothia	GFNINDY
74	2193-D04	CDR-H1	Chothia	GFNINGF
75	2193-E10	CDR-H1	Chothia	GFNIYDY
76	2193-E06	CDR-H1	Chothia	GFNIDDY
77	2193-E04	CDR-H1	Chothia	GFNINDR
78	2193-B09	CDR-H1	Chothia	GFNINNS
79	2193-D11	CDR-H1	Chothia	GFNINAY
80	2193-B02	CDR-H1	Chothia	GFNIKNS
81	2193-D05	CDR-H1	Chothia	GFNINDH
82	2193-E11	CDR-H1	Chothia	GFNINDY
83	2193-D06	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
84	2193-C02	CDR-H1	Chothia	GFNISDY
85	2193-B03	CDR-H1	Chothia	GFNIRDY
86	2193-A02	CDR-H1	Chothia	GFNIHAS
87	2193-E05	CDR-H1	Chothia	GFNIKRS
88	2193-A06	CDR-H1	Chothia	GFNINAY

89	2193-C04	CDR-H1	Chothia	GFNINTS
90	2193-E08	CDR-H1	Chothia	GFNINEY
91	2193-B10	CDR-H1	Chothia	GFNIADY
92	2193-D08	CDR-H1	Chothia	GFNIKRS
93	2193-B08	CDR-H1	Chothia	GFNIKDY
94	2193-C05	CDR-H1	Chothia	GFNIKHS
95	2193-D10	CDR-H1	Chothia	GFNINVS
96	2193-D03	CDR-H1	Chothia	GFNINDH
97	2193-A09	CDR-H1	Chothia	GFNIGKH
98	2193-A10	CDR-H1	Chothia	GFNIGDY
99	2193-E07	CDR-H1	Chothia	GFNINKV
100	2193-A07	CDR-H1	Chothia	GFNINAS
101	2193-E03	CDR-H1	Chothia	GFNITAS
102	2193-C08	CDR-H1	Chothia	GFNINHY
103	2193-B11	CDR-H1	Chothia	GFNITGS
104	2193-A03	CDR-H1	Chothia	GFNIANY
105	2193-D02	CDR-H1	Chothia	GFNIKDY
106	2193-B06	CDR-H1	Chothia	GFNIDGY
107	2193-B01	CDR-H1	Chothia	GFNIGGY
108	2193-D09	CDR-H1	Chothia	GFNINGY
109	2193-E09	CDR-H1	Chothia	GFNIGAY
110	2193-B07	CDR-H1	Chothia	GFNINNS
111	2193-C06	CDR-H1	Chothia	GFNIIVH
112	2193-B05	CDR-H1	Chothia	GFNINQY
113	2193-A11	CDR-H1	Chothia	GFNIDAY
114	2193-E02	CDR-H1	Chothia	GFNIKDY
115	2193-A08	CDR-H1	Chothia	GFNIIDS
116	2193-C11	CDR-H1	Chothia	GFNIADS
117	2193-A01	CDR-H1	Chothia	GFNINDH
118	2193-D07	CDR-H1	Chothia	GFNIIDY
119	2193-A05	CDR-H1	Chothia	GFNIKGY
120	2193-C03	CDR-H1	Chothia	GFNINYS
121	2193-C09	CDR-H1	Chothia	GFNINHS
122	2193-D01	CDR-H1	Chothia	GFNINDS
123	2193-E01	CDR-H1	Chothia	GFNIKGK
124	2193-C07	CDR-H1	Chothia	GFNIKDQ
125	2193-B04	CDR-H1	Chothia	GFNISNS
126	2193-C10	CDR-H1	Chothia	GFNINNA
127	2193-C01	CDR-H1	Chothia	GLNINDH
128	2193-A04	CDR-H1	Chothia	GFNIISY
129	1944-A07	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
130	2194-A02	CDR-H1	Chothia	GFNITGY

131	2194-A05	CDR-H1	Chothia	GFNIKEY
132	2194-B04	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
133	2194-A09	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
134	2194-A01	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
135	2194-B03	CDR-H1	Chothia	GFNITSY
136	2194-B02	CDR-H1	Chothia	GFNISGY
137	2194-A03	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
138	2194-A11	CDR-H1	Chothia	GFNITQY
139	2194-A08	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
140	2194-A04	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
141	2194-A10	CDR-H1	Chothia	GFNITQY
142	2194-A07	CDR-H1	Chothia	GFNFTDY
143	2194-B01	CDR-H1	Chothia	GFNIASY
144	2194-A06	CDR-H1	Chothia	GFNITDY
145	2196-C01	CDR-H1	Chothia	GFNIIGY
146	2196-A02	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
147	2196-B03	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
148	2196-A05	CDR-H1	Chothia	GFNITNY
149	2196-C02	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
150	2196-B11	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
151	2196-B08	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
152	2196-A04	CDR-H1	Chothia	GFNISPY
153	2196-A03	CDR-H1	Chothia	GFNITQY
154	2196-B07	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
155	2196-A06	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
156	2196-B05	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
157	2196-A01	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
158	2196-B01	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
159	2196-A09	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
160	2196-A08	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
161	2196-A10	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
162	2196-B06	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
163	2196-B09	CDR-H1	Chothia	GFNITEY
164	2196-C03	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
165	2196-C04	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
166	2196-A07	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
167	2196-A11	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
168	2196-B02	CDR-H1	Chothia	GFNITQY
169	2196-B04	CDR-H1	Chothia	GFNITEY
170	2196-B10	CDR-H1	Chothia	GFNITGY
171	1987-C05	CDR-H1	Kabat	DYDIH

172	2188-D11	CDR-H1	Kabat	DYDIH
173	2188-B04	CDR-H1	Kabat	WYDIH
174	2188-C09	CDR-H1	Kabat	SYDIH
175	2188-G03	CDR-H1	Kabat	DYDIH
176	2188-E03	CDR-H1	Kabat	DYDIH
177	2188-B11	CDR-H1	Kabat	RYDIH
178	2188-E07	CDR-H1	Kabat	DYGIH
179	2188-B02	CDR-H1	Kabat	SYDIH
180	2188-C07	CDR-H1	Kabat	RYDIH
181	2188-A03	CDR-H1	Kabat	DYDIH
182	2188-F03	CDR-H1	Kabat	DYDIH
183	2188-D03	CDR-H1	Kabat	DYDIH
184	2188-C04	CDR-H1	Kabat	SYDIH
185	2188-D10	CDR-H1	Kabat	DYDIH
186	2188-A06	CDR-H1	Kabat	SYDIH
187	2188-C11	CDR-H1	Kabat	SYDIH
188	2188-F01	CDR-H1	Kabat	YYDIH
189	2188-E11	CDR-H1	Kabat	HYDIH
190	2188-A07	CDR-H1	Kabat	HYDIH
191	2188-C01	CDR-H1	Kabat	SYDIH
192	2188-F08	CDR-H1	Kabat	DFEIH
193	2188-E04	CDR-H1	Kabat	DYDIH
194	2188-B01	CDR-H1	Kabat	SHDIH
195	2188-F11	CDR-H1	Kabat	GYDIH
196	2188-B08	CDR-H1	Kabat	SYDIH
197	2188-C10	CDR-H1	Kabat	SYDIH
198	2188-C02	CDR-H1	Kabat	RYDIH
199	2188-B07	CDR-H1	Kabat	SHDIH
200	2188-A11	CDR-H1	Kabat	DYDIH
201	2188-D01	CDR-H1	Kabat	SYDIH
202	2188-E09	CDR-H1	Kabat	DFDIH
203	2188-E06	CDR-H1	Kabat	DYDIH
204	2188-B03	CDR-H1	Kabat	SYDIH
205	2188-F06	CDR-H1	Kabat	DYDIH
206	2188-D02	CDR-H1	Kabat	DYDIH
207	2188-B06	CDR-H1	Kabat	SYDIH
208	2188-D09	CDR-H1	Kabat	DYDIH
209	2188-F02	CDR-H1	Kabat	DYDIH
210	2188-E10	CDR-H1	Kabat	DFDIH
211	2188-A09	CDR-H1	Kabat	NYDIH
212	2188-D04	CDR-H1	Kabat	DYDIH
213	2188-A05	CDR-H1	Kabat	RYDIH

214	2188-E01	CDR-H1	Kabat	DYDIH
215	2188-G01	CDR-H1	Kabat	DYDIH
216	2188-B09	CDR-H1	Kabat	SYDIH
217	2188-F07	CDR-H1	Kabat	DYDIH
218	2188-D08	CDR-H1	Kabat	DYDIH
219	2188-D05	CDR-H1	Kabat	EYDIH
220	2188-C03	CDR-H1	Kabat	SYDIH
221	2188-E08	CDR-H1	Kabat	DFDIH
222	2188-C06	CDR-H1	Kabat	SYDIH
223	2188-A08	CDR-H1	Kabat	NFDIH
224	2188-B10	CDR-H1	Kabat	SYDIH
225	2188-G02	CDR-H1	Kabat	GYDIH
226	2188-C05	CDR-H1	Kabat	SFDIH
227	2188-A10	CDR-H1	Kabat	SYDIH
228	2188-G04	CDR-H1	Kabat	DYDIH
229	2188-C08	CDR-H1	Kabat	SHDIH
230	2188-E05	CDR-H1	Kabat	DYDIH
231	2188-A02	CDR-H1	Kabat	SYDIH
232	2188-F04	CDR-H1	Kabat	DFDIH
233	2188-F05	CDR-H1	Kabat	DYDIH
234	2188-D07	CDR-H1	Kabat	DFDIH
235	2188-E02	CDR-H1	Kabat	DYEIH
236	2188-D06	CDR-H1	Kabat	DYDIH
237	2188-F09	CDR-H1	Kabat	DYDIH
238	2188-F10	CDR-H1	Kabat	VFDIH
239	2188-B05	CDR-H1	Kabat	DYDIH
240	1943-C02	CDR-H1	Kabat	DYYIH
241	2193-D04	CDR-H1	Kabat	GFYIH
242	2193-E10	CDR-H1	Kabat	DYYIH
243	2193-E06	CDR-H1	Kabat	DYYIH
244	2193-E04	CDR-H1	Kabat	DRYIH
245	2193-B09	CDR-H1	Kabat	NSYIH
246	2193-D11	CDR-H1	Kabat	AYYIH
247	2193-B02	CDR-H1	Kabat	NSYIH
248	2193-D05	CDR-H1	Kabat	DHYIH
249	2193-E11	CDR-H1	Kabat	DYYIH
250	2193-D06	CDR-H1	Kabat	DYYIH
251	2193-C02	CDR-H1	Kabat	DYYIH
252	2193-B03	CDR-H1	Kabat	DYYIH
253	2193-A02	CDR-H1	Kabat	ASYIH
254	2193-E05	CDR-H1	Kabat	RSYIH
255	2193-A06	CDR-H1	Kabat	AYYIH

256	2193-C04	CDR-H1	Kabat	TSYIH
257	2193-E08	CDR-H1	Kabat	EYYIH
258	2193-B10	CDR-H1	Kabat	DYYVH
259	2193-D08	CDR-H1	Kabat	RSYIH
260	2193-B08	CDR-H1	Kabat	DYYIH
261	2193-C05	CDR-H1	Kabat	HSYIH
262	2193-D10	CDR-H1	Kabat	VSYIH
263	2193-D03	CDR-H1	Kabat	DHYIH
264	2193-A09	CDR-H1	Kabat	KHHIH
265	2193-A10	CDR-H1	Kabat	DYYIH
266	2193-E07	CDR-H1	Kabat	KVYIH
267	2193-A07	CDR-H1	Kabat	ASDIH
268	2193-E03	CDR-H1	Kabat	ASYIH
269	2193-C08	CDR-H1	Kabat	HYYIH
270	2193-B11	CDR-H1	Kabat	GSYIH
271	2193-A03	CDR-H1	Kabat	NYHIH
272	2193-D02	CDR-H1	Kabat	DYYIH
273	2193-B06	CDR-H1	Kabat	GYYIH
274	2193-B01	CDR-H1	Kabat	GYYIH
275	2193-D09	CDR-H1	Kabat	GYYIH
276	2193-E09	CDR-H1	Kabat	AYYIH
277	2193-B07	CDR-H1	Kabat	NSYIH
278	2193-C06	CDR-H1	Kabat	VHYIH
279	2193-B05	CDR-H1	Kabat	QYYIH
280	2193-A11	CDR-H1	Kabat	AYYIH
281	2193-E02	CDR-H1	Kabat	DYYIH
282	2193-A08	CDR-H1	Kabat	DSYIH
283	2193-C11	CDR-H1	Kabat	DSYIH
284	2193-A01	CDR-H1	Kabat	DHYIH
285	2193-D07	CDR-H1	Kabat	DYNIH
286	2193-A05	CDR-H1	Kabat	GYYIH
287	2193-C03	CDR-H1	Kabat	YSYIH
288	2193-C09	CDR-H1	Kabat	HSYIH
289	2193-D01	CDR-H1	Kabat	DSYIH
290	2193-E01	CDR-H1	Kabat	GKYIH
291	2193-C07	CDR-H1	Kabat	DQDIH
292	2193-B04	CDR-H1	Kabat	NSYIH
293	2193-C10	CDR-H1	Kabat	NAYIH
294	2193-C01	CDR-H1	Kabat	DHYIH
295	2193-A04	CDR-H1	Kabat	SYYIH
296	1944-A07	CDR-H1	Kabat	GYYIH
297	2194-A02	CDR-H1	Kabat	GYYIH

298	2194-A05	CDR-H1	Kabat	EYHIH
299	2194-B04	CDR-H1	Kabat	GYHIH
300	2194-A09	CDR-H1	Kabat	GYYIH
301	2194-A01	CDR-H1	Kabat	GYYIH
302	2194-B03	CDR-H1	Kabat	SYYIH
303	2194-B02	CDR-H1	Kabat	GYYIH
304	2194-A03	CDR-H1	Kabat	GYYIH
305	2194-A11	CDR-H1	Kabat	QYYIH
306	2194-A08	CDR-H1	Kabat	GYHIH
307	2194-A04	CDR-H1	Kabat	GYYIH
308	2194-A10	CDR-H1	Kabat	QYYIH
309	2194-A07	CDR-H1	Kabat	DYYIH
310	2194-B01	CDR-H1	Kabat	SYYIH
311	2194-A06	CDR-H1	Kabat	DYYIH
312	2196-C01	CDR-H1	Kabat	GYYIH
313	2196-A02	CDR-H1	Kabat	GYYIH
314	2196-B03	CDR-H1	Kabat	GYYIH
315	2196-A05	CDR-H1	Kabat	NYYIH
316	2196-C02	CDR-H1	Kabat	GYHIH
317	2196-B11	CDR-H1	Kabat	GYYIH
318	2196-B08	CDR-H1	Kabat	GYYIH
319	2196-A04	CDR-H1	Kabat	PYYIH
320	2196-A03	CDR-H1	Kabat	QYHIH
321	2196-B07	CDR-H1	Kabat	GYHIH
322	2196-A06	CDR-H1	Kabat	GYYIH
323	2196-B05	CDR-H1	Kabat	GYYIH
324	2196-A01	CDR-H1	Kabat	GYYIH
325	2196-B01	CDR-H1	Kabat	GYYIH
326	2196-A09	CDR-H1	Kabat	GYYIH
327	2196-A08	CDR-H1	Kabat	GYYIH
328	2196-A10	CDR-H1	Kabat	GYYIH
329	2196-B06	CDR-H1	Kabat	GYYIH
330	2196-B09	CDR-H1	Kabat	EYYIH
331	2196-C03	CDR-H1	Kabat	GYYIH
332	2196-C04	CDR-H1	Kabat	GYYIH
333	2196-A07	CDR-H1	Kabat	GYYIH
334	2196-A11	CDR-H1	Kabat	GYYIH
335	2196-B02	CDR-H1	Kabat	QYYIH
336	2196-B04	CDR-H1	Kabat	EYYIH
337	2196-B10	CDR-H1	Kabat	GYYIH

338	1987-C05	CDR-H2	Chothia	DPDDGS
339	2188-D11	CDR-H2	Chothia	DPDDGS
340	2188-B04	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
341	2188-C09	CDR-H2	Chothia	NPHDGD
342	2188-G03	CDR-H2	Chothia	DPRDGS
343	2188-E03	CDR-H2	Chothia	DPDDGS
344	2188-B11	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
345	2188-E07	CDR-H2	Chothia	DPEDGF
346	2188-B02	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
347	2188-C07	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
348	2188-A03	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
349	2188-F03	CDR-H2	Chothia	DPDDGS
350	2188-D03	CDR-H2	Chothia	DPHDGS
351	2188-C04	CDR-H2	Chothia	NPEDGD
352	2188-D10	CDR-H2	Chothia	DPRDGA
353	2188-A06	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
354	2188-C11	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
355	2188-F01	CDR-H2	Chothia	DPDDGW
356	2188-E11	CDR-H2	Chothia	DPGDGA
357	2188-A07	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
358	2188-C01	CDR-H2	Chothia	DPHDGS
359	2188-F08	CDR-H2	Chothia	EPDDGA
360	2188-E04	CDR-H2	Chothia	DPQDGS
361	2188-B01	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
362	2188-F11	CDR-H2	Chothia	DPEDGA
363	2188-B08	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
364	2188-C10	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
365	2188-C02	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
366	2188-B07	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
367	2188-A11	CDR-H2	Chothia	DPKDGA
368	2188-D01	CDR-H2	Chothia	NPYDGD
369	2188-E09	CDR-H2	Chothia	DPQDGW
370	2188-E06	CDR-H2	Chothia	DPEDGA
371	2188-B03	CDR-H2	Chothia	DPGDGA
372	2188-F06	CDR-H2	Chothia	DPDDGA
373	2188-D02	CDR-H2	Chothia	DPEDGA
374	2188-B06	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
375	2188-D09	CDR-H2	Chothia	DPGDGS
376	2188-F02	CDR-H2	Chothia	DPSDGS
377	2188-E10	CDR-H2	Chothia	DPRDGA
378	2188-A09	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
379	2188-D04	CDR-H2	Chothia	DPADGS

380	2188-A05	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
381	2188-E01	CDR-H2	Chothia	DPQDGA
382	2188-G01	CDR-H2	Chothia	DPNDGA
383	2188-B09	CDR-H2	Chothia	DPKDGW
384	2188-F07	CDR-H2	Chothia	DPNDGS
385	2188-D08	CDR-H2	Chothia	DPDDGA
386	2188-D05	CDR-H2	Chothia	DPHDGW
387	2188-C03	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
388	2188-E08	CDR-H2	Chothia	DPQDGS
389	2188-C06	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
390	2188-A08	CDR-H2	Chothia	NPFDGD
391	2188-B10	CDR-H2	Chothia	NPHDGD
392	2188-G02	CDR-H2	Chothia	DPNDGA
393	2188-C05	CDR-H2	Chothia	DPRDGS
394	2188-A10	CDR-H2	Chothia	NPEDGD
395	2188-G04	CDR-H2	Chothia	DPRDGS
396	2188-C08	CDR-H2	Chothia	NPDDGD
397	2188-E05	CDR-H2	Chothia	EPWDGS
398	2188-A02	CDR-H2	Chothia	NPEDGD
399	2188-F04	CDR-H2	Chothia	DPDDGA
400	2188-F05	CDR-H2	Chothia	DPRDGA
401	2188-D07	CDR-H2	Chothia	DPTDGA
402	2188-E02	CDR-H2	Chothia	EPHDGS
403	2188-D06	CDR-H2	Chothia	DPNDGA
404	2188-F09	CDR-H2	Chothia	DPNDGS
405	2188-F10	CDR-H2	Chothia	DPNDGA
406	2188-B05	CDR-H2	Chothia	DPDDGW
407	1943-C02	CDR-H2	Chothia	DPNSGS
408	2193-D04	CDR-H2	Chothia	DPNGGS
409	2193-E10	CDR-H2	Chothia	DPVNGS
410	2193-E06	CDR-H2	Chothia	DPKNGS
411	2193-E04	CDR-H2	Chothia	DPSLGS
412	2193-B09	CDR-H2	Chothia	DPNNGS
413	2193-D11	CDR-H2	Chothia	DPNTGS
414	2193-B02	CDR-H2	Chothia	DPTRGS
415	2193-D05	CDR-H2	Chothia	DPNSGS
416	2193-E11	CDR-H2	Chothia	EPNSGA
417	2193-D06	CDR-H2	Chothia	DPHSGS
418	2193-C02	CDR-H2	Chothia	DPQSGS
419	2193-B03	CDR-H2	Chothia	DPVSGS
420	2193-A02	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
421	2193-E05	CDR-H2	Chothia	DPNGSS

422	2193-A06	CDR-H2	Chothia	DPDSGS
423	2193-C04	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
424	2193-E08	CDR-H2	Chothia	DPHSGS
425	2193-B10	CDR-H2	Chothia	DPNSGY
426	2193-D08	CDR-H2	Chothia	DPSGGS
427	2193-B08	CDR-H2	Chothia	DPSPGA
428	2193-C05	CDR-H2	Chothia	DPHNGS
429	2193-D10	CDR-H2	Chothia	DPNSGF
430	2193-D03	CDR-H2	Chothia	DPNTGS
431	2193-A09	CDR-H2	Chothia	DPKGGS
432	2193-A10	CDR-H2	Chothia	DPKSGY
433	2193-E07	CDR-H2	Chothia	DPTIGS
434	2193-A07	CDR-H2	Chothia	DPNTGT
435	2193-E03	CDR-H2	Chothia	DPKGGS
436	2193-C08	CDR-H2	Chothia	DPYPGS
437	2193-B11	CDR-H2	Chothia	DPKSGF
438	2193-A03	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
439	2193-D02	CDR-H2	Chothia	DPESGS
440	2193-B06	CDR-H2	Chothia	DPHPGS
441	2193-B01	CDR-H2	Chothia	DPRSGY
442	2193-D09	CDR-H2	Chothia	DPNSGS
443	2193-E09	CDR-H2	Chothia	DPGSGY
444	2193-B07	CDR-H2	Chothia	DPNSGS
445	2193-C06	CDR-H2	Chothia	DPISGS
446	2193-B05	CDR-H2	Chothia	DPIGGS
447	2193-A11	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
448	2193-E02	CDR-H2	Chothia	DPTSGS
449	2193-A08	CDR-H2	Chothia	DPNAGS
450	2193-C11	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
451	2193-A01	CDR-H2	Chothia	DPTSGS
452	2193-D07	CDR-H2	Chothia	GPADGS
453	2193-A05	CDR-H2	Chothia	DPNSGS
454	2193-C03	CDR-H2	Chothia	EPKSGS
455	2193-C09	CDR-H2	Chothia	DPISGS
456	2193-D01	CDR-H2	Chothia	DPTSGP
457	2193-E01	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
458	2193-C07	CDR-H2	Chothia	DPTRGA
459	2193-B04	CDR-H2	Chothia	EPKNGS
460	2193-C10	CDR-H2	Chothia	DPRSGS
461	2193-C01	CDR-H2	Chothia	DPKSGS
462	2193-A04	CDR-H2	Chothia	DPNSGS
463	1944-A07	CDR-H2	Chothia	SPNSGS

464	2194-A02	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
465	2194-A05	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
466	2194-B04	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
467	2194-A09	CDR-H2	Chothia	TPLSGA
468	2194-A01	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
469	2194-B03	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
470	2194-B02	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
471	2194-A03	CDR-H2	Chothia	TPNSGT
472	2194-A11	CDR-H2	Chothia	SPNSGY
473	2194-A08	CDR-H2	Chothia	APSSGY
474	2194-A04	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
475	2194-A10	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
476	2194-A07	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
477	2194-B01	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
478	2194-A06	CDR-H2	Chothia	SPLAGN
479	2196-C01	CDR-H2	Chothia	TPLSGA
480	2196-A02	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
481	2196-B03	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
482	2196-A05	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
483	2196-C02	CDR-H2	Chothia	SPNSGW
484	2196-B11	CDR-H2	Chothia	SPNSGY
485	2196-B08	CDR-H2	Chothia	SPNSGY
486	2196-A04	CDR-H2	Chothia	YPISGH
487	2196-A03	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
488	2196-B07	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
489	2196-A06	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
490	2196-B05	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
491	2196-A01	CDR-H2	Chothia	SPNSGY
492	2196-B01	CDR-H2	Chothia	SPNSGY
493	2196-A09	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
494	2196-A08	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
495	2196-A10	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
496	2196-B06	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
497	2196-B09	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
498	2196-C03	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
499	2196-C04	CDR-H2	Chothia	APLSGS
500	2196-A07	CDR-H2	Chothia	SPNSGS
501	2196-A11	CDR-H2	Chothia	SPNSGT
502	2196-B02	CDR-H2	Chothia	SPNSGQ
503	2196-B04	CDR-H2	Chothia	SPNSGA
504	2196-B10	CDR-H2	Chothia	TPLSGA

505	1987-C05	CDR-H2	Kabat	GIDPDDGSTDYADSVKG
506	2188-D11	CDR-H2	Kabat	LIDPDDGSTDEADSVKG
507	2188-B04	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
508	2188-C09	CDR-H2	Kabat	WINPHDGDTYYADSVKG
509	2188-G03	CDR-H2	Kabat	GIDPRDGSTDYADSVKG
510	2188-E03	CDR-H2	Kabat	GIDPDDGSTDYADSVKG
511	2188-B11	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTFLADSVKG
512	2188-E07	CDR-H2	Kabat	GIDPEDGFTVHADSVKG
513	2188-B02	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYLADSVKG
514	2188-C07	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
515	2188-A03	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
516	2188-F03	CDR-H2	Kabat	GIDPDDGSTDYADSVKG
517	2188-D03	CDR-H2	Kabat	GIDPHDGSTDYADSVKG
518	2188-C04	CDR-H2	Kabat	WINPEDGDTYHADSVKG
519	2188-D10	CDR-H2	Kabat	RIDPRDGATDYADSVKG
520	2188-A06	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYHADSVKG
521	2188-C11	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYLADSVKG
522	2188-F01	CDR-H2	Kabat	LIDPDDGWTVSADSVKG
523	2188-E11	CDR-H2	Kabat	GIDPGDGATDHADSVKG
524	2188-A07	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
525	2188-C01	CDR-H2	Kabat	LIDPHDGSTDSADSVKG
526	2188-F08	CDR-H2	Kabat	RIEPDDGATDYADSVKG
527	2188-E04	CDR-H2	Kabat	GIDPQDGSTDYADSVKG
528	2188-B01	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
529	2188-F11	CDR-H2	Kabat	GIDPEDGATDYADSVKG
530	2188-B08	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTFYADSVKG
531	2188-C10	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYHADSVKG
532	2188-C02	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
533	2188-B07	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
534	2188-A11	CDR-H2	Kabat	LIDPKDGATDSADSVKG
535	2188-D01	CDR-H2	Kabat	WINPYDGDTYYADSVKG
536	2188-E09	CDR-H2	Kabat	EIDPQDGWTVHADSVKG
537	2188-E06	CDR-H2	Kabat	GIDPEDGATDIADSVKG
538	2188-B03	CDR-H2	Kabat	AIDPGDGATDYADSVKG
539	2188-F06	CDR-H2	Kabat	GIDPDDGATDYADSVKG
540	2188-D02	CDR-H2	Kabat	GIDPEDGATDYADSVKG
541	2188-B06	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYHADSVKG
542	2188-D09	CDR-H2	Kabat	GIDPGDGSTDYADSVKG
543	2188-F02	CDR-H2	Kabat	WIDPSDGSTEHADSVKG
544	2188-E10	CDR-H2	Kabat	GIDPRDGATDYADSVKG
545	2188-A09	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG

546	2188-D04	CDR-H2	Kabat	GIDPADGSTDYADSVKG
547	2188-A05	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
548	2188-E01	CDR-H2	Kabat	GIDPQDGATDYADSVKG
549	2188-G01	CDR-H2	Kabat	GIDPNDGATDYADSVKG
550	2188-B09	CDR-H2	Kabat	VIDPKDGWTDHADSVKG
551	2188-F07	CDR-H2	Kabat	GIDPNDGSTDHADSVKG
552	2188-D08	CDR-H2	Kabat	GIDPDDGATDEADSVKG
553	2188-D05	CDR-H2	Kabat	GIDPHDGWTDHADSVKG
554	2188-C03	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYYADSVKG
555	2188-E08	CDR-H2	Kabat	GIDPQDGSTDLADSVKG
556	2188-C06	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYLADSVKG
557	2188-A08	CDR-H2	Kabat	WINPFDGDTYYADSVKG
558	2188-B10	CDR-H2	Kabat	WINPHDGDTYHADSVKG
559	2188-G02	CDR-H2	Kabat	GIDPNDGATDYADSVKG
560	2188-C05	CDR-H2	Kabat	GIDPRDGSTDSADSVKG
561	2188-A10	CDR-H2	Kabat	WINPEDGDTSHADSVKG
562	2188-G04	CDR-H2	Kabat	GIDPRDGSTDHADSVKG
563	2188-C08	CDR-H2	Kabat	WINPDDGDTYHADSVKG
564	2188-E05	CDR-H2	Kabat	GIEPWDGSTDHADSVKG
565	2188-A02	CDR-H2	Kabat	WINPEDGDTYYADSVKG
566	2188-F04	CDR-H2	Kabat	GIDPDDGATDYADSVKG
567	2188-F05	CDR-H2	Kabat	GIDPRDGATDSADSVKG
568	2188-D07	CDR-H2	Kabat	GIDPTDGATDYADSVKG
569	2188-E02	CDR-H2	Kabat	GIEPHDGSTDYADSVKG
570	2188-D06	CDR-H2	Kabat	GIDPNDGATDYADSVKG
571	2188-F09	CDR-H2	Kabat	AIDPNDGSTDYADSVKG
572	2188-F10	CDR-H2	Kabat	GIDPNDGATDHADSVKG
573	2188-B05	CDR-H2	Kabat	VIDPDDGWTHYADSVKG
574	1943-C02	CDR-H2	Kabat	AIDPNSGSTDYADSVKG
575	2193-D04	CDR-H2	Kabat	AIDPNGGSTVYADSVKG
576	2193-E10	CDR-H2	Kabat	AIDPVNGSTNNADSVKG
577	2193-E06	CDR-H2	Kabat	VIDPKNGSTVYADSVKG
578	2193-E04	CDR-H2	Kabat	VIDPSLGSTIDADSVKG
579	2193-B09	CDR-H2	Kabat	IIDPNNGSTAYADSVKG
580	2193-D11	CDR-H2	Kabat	AIDPNTGSTVDADSVKG
581	2193-B02	CDR-H2	Kabat	TIDPTRGSTVHADSVKG
582	2193-D05	CDR-H2	Kabat	AIDPNSGSTVYADSVKG
583	2193-E11	CDR-H2	Kabat	GIEPNSGATVFADSVKG
584	2193-D06	CDR-H2	Kabat	AIDPHSGSTVYADSVKG
585	2193-C02	CDR-H2	Kabat	TIDPQSGSTVYADSVKG
586	2193-B03	CDR-H2	Kabat	AIDPVSGSTLFADSVKG
587	2193-A02	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGSTYYADSVKG

588	2193-E05	CDR-H2	Kabat	SIDPNGSSTHYADSVKG
589	2193-A06	CDR-H2	Kabat	AIDPDSGSTHNADSVKG
590	2193-C04	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGSTNFADSVKG
591	2193-E08	CDR-H2	Kabat	AIDPHSGSTNFADSVKG
592	2193-B10	CDR-H2	Kabat	AIDPNSGYTVKADSVKG
593	2193-D08	CDR-H2	Kabat	AIDPSGGSTNHADSVKG
594	2193-B08	CDR-H2	Kabat	AIDPSPGATLDADSVKG
595	2193-C05	CDR-H2	Kabat	AIDPHNGSTASADSVKG
596	2193-D10	CDR-H2	Kabat	TIDPNSGFTVHADSVKG
597	2193-D03	CDR-H2	Kabat	AIDPNTGSTVNADSVKG
598	2193-A09	CDR-H2	Kabat	VIDPKGGSTVYADSVKG
599	2193-A10	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGYTVYADSVKG
600	2193-E07	CDR-H2	Kabat	SIDPTIGSTHFADSVKG
601	2193-A07	CDR-H2	Kabat	AIDPNTGTTNYADSVKG
602	2193-E03	CDR-H2	Kabat	AIDPKGGSTRFADSVKG
603	2193-C08	CDR-H2	Kabat	AIDPYPGSTYNADSVKG
604	2193-B11	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGFTSYADSVKG
605	2193-A03	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGSTVHADSVKG
606	2193-D02	CDR-H2	Kabat	AIDPESGSTVYADSVKG
607	2193-B06	CDR-H2	Kabat	AIDPHPGSTVYADSVKG
608	2193-B01	CDR-H2	Kabat	AIDPRSGYTVYADSVKG
609	2193-D09	CDR-H2	Kabat	AIDPNSGSTNFADSVKG
610	2193-E09	CDR-H2	Kabat	AIDPGSGYTVPADSVKG
611	2193-B07	CDR-H2	Kabat	AIDPNSGSTLSADSVKG
612	2193-C06	CDR-H2	Kabat	AIDPISGSTQWADSVKG
613	2193-B05	CDR-H2	Kabat	AIDPIGGSTHLADSVKG
614	2193-A11	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGSTVYADSVKG
615	2193-E02	CDR-H2	Kabat	SIDPTSGSTVIADSVKG
616	2193-A08	CDR-H2	Kabat	AIDPNAGSTVYADSVKG
617	2193-C11	CDR-H2	Kabat	VIDPKSGSTNYADSVKG
618	2193-A01	CDR-H2	Kabat	AIDPTSGSTVFADSVKG
619	2193-D07	CDR-H2	Kabat	AIGPADGSTVNADSVKG
620	2193-A05	CDR-H2	Kabat	VIDPNSGSTIFADSVKG
621	2193-C03	CDR-H2	Kabat	AIEPKSGSTASADSVKG
622	2193-C09	CDR-H2	Kabat	AIDPISGSTVYADSVKG
623	2193-D01	CDR-H2	Kabat	AIDPTSGPTVYADSVKG
624	2193-E01	CDR-H2	Kabat	AIDPKSGSTAHADSVKG
625	2193-C07	CDR-H2	Kabat	AIDPTRGATVYADSVKG
626	2193-B04	CDR-H2	Kabat	AIEPKNGSTHHADSVKG
627	2193-C10	CDR-H2	Kabat	AIDPRSGSTISADSVKG
628	2193-C01	CDR-H2	Kabat	TIDPKSGSTHVADSVKG
629	2193-A04	CDR-H2	Kabat	AIDPNSGSTLLADSVKG

630	1944-A07	CDR-H2	Kabat	YISPNSGSTYYADSVKG
631	2194-A02	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
632	2194-A05	CDR-H2	Kabat	YISPNSGSTYYADSVKG
633	2194-B04	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
634	2194-A09	CDR-H2	Kabat	YITPLSGATYRADSVKG
635	2194-A01	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
636	2194-B03	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
637	2194-B02	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
638	2194-A03	CDR-H2	Kabat	YITPNSGTTYSADSVKG
639	2194-A11	CDR-H2	Kabat	YISPNSGYTTDADSVKG
640	2194-A08	CDR-H2	Kabat	YIAPSSGYTYDADSVKG
641	2194-A04	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTHHADSVKG
642	2194-A10	CDR-H2	Kabat	YISPNSGSTHIADSVKG
643	2194-A07	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
644	2194-B01	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
645	2194-A06	CDR-H2	Kabat	YISPLAGNTYHADSVKG
646	2196-C01	CDR-H2	Kabat	SITPLSGATSKADSVKG
647	2196-A02	CDR-H2	Kabat	QISPNSGATHDADSVKG
648	2196-B03	CDR-H2	Kabat	YISPNSGATHYADSVKG
649	2196-A05	CDR-H2	Kabat	YISPNSGATYQADSVKG
650	2196-C02	CDR-H2	Kabat	FISPNSGWTYSADSVKG
651	2196-B11	CDR-H2	Kabat	QISPNSGYTYYADSVKG
652	2196-B08	CDR-H2	Kabat	QISPNSGYTYLADSVKG
653	2196-A04	CDR-H2	Kabat	QIYPISGHTYQADSVKG
654	2196-A03	CDR-H2	Kabat	YISPNSGSTHEADSVKG
655	2196-B07	CDR-H2	Kabat	YISPNSGATYYADSVKG
656	2196-A06	CDR-H2	Kabat	QISPNSGSTHQADSVKG
657	2196-B05	CDR-H2	Kabat	QISPNSGATYHADSVKG
658	2196-A01	CDR-H2	Kabat	QISPNSGYTYYADSVKG
659	2196-B01	CDR-H2	Kabat	QISPNSGYTYYADSVKG
660	2196-A09	CDR-H2	Kabat	QISPNSGATHYADSVKG
661	2196-A08	CDR-H2	Kabat	YISPNSGSTYKADSVKG
662	2196-A10	CDR-H2	Kabat	YISPNSGATHYADSVKG
663	2196-B06	CDR-H2	Kabat	QISPNSGSTYSADSVKG
664	2196-B09	CDR-H2	Kabat	YISPNSGSTYYADSVKG
665	2196-C03	CDR-H2	Kabat	QISPNSGSTYSADSVKG
666	2196-C04	CDR-H2	Kabat	FIAPLSGSTHNADSVKG
667	2196-A07	CDR-H2	Kabat	QISPNSGSTYYADSVKG
668	2196-A11	CDR-H2	Kabat	QISPNSGTTYDADSVKG
669	2196-B02	CDR-H2	Kabat	YISPNSGQTYDADSVKG
670	2196-B04	CDR-H2	Kabat	YISPNSGATYQADSVKG
671	2196-B10	CDR-H2	Kabat	SITPLSGATSKADSVKG

672	1987-C05	CDR-H3		DY-------GVFDY
673	2188-D11	CDR-H3		DY-------GVFDY
674	2188-B04	CDR-H3		DY-------GVFDY
675	2188-C09	CDR-H3		DY-------GVFDY
676	2188-G03	CDR-H3		DF-------GVFDY
677	2188-E03	CDR-H3		DY-------GVYDY
678	2188-B11	CDR-H3		DY-------GVFDY
679	2188-E07	CDR-H3		DY-------GVYDY
680	2188-B02	CDR-H3		DY-------GVFDY
681	2188-C07	CDR-H3		DY-------GVFDY
682	2188-A03	CDR-H3		DY-------GVFDY
683	2188-F03	CDR-H3		DY-------GVFDY
684	2188-D03	CDR-H3		DY-------GVYDY
685	2188-C04	CDR-H3		DY-------GVYDY
686	2188-D10	CDR-H3		DY-------GVFDY
687	2188-A06	CDR-H3		DY-------GVFDY
688	2188-C11	CDR-H3		DY-------GVFDY
689	2188-F01	CDR-H3		DY-------GVFDY
690	2188-E11	CDR-H3		DY-------GVFDY
691	2188-A07	CDR-H3		DY-------GVFDY
692	2188-C01	CDR-H3		DY-------GVFDY
693	2188-F08	CDR-H3		DY-------GVFDY
694	2188-E04	CDR-H3		DF-------GVFDY
695	2188-B01	CDR-H3		DY-------GVLDY
696	2188-F11	CDR-H3		DY-------GVFDY
697	2188-B08	CDR-H3		DY-------GVFDY
698	2188-C10	CDR-H3		DY-------GVFDY
699	2188-C02	CDR-H3		DY-------GVFDY
700	2188-B07	CDR-H3		DY-------GVFDY
701	2188-A11	CDR-H3		DY-------GVFDY
702	2188-D01	CDR-H3		DY-------GVFDY
703	2188-E09	CDR-H3		DY-------GVFDY
704	2188-E06	CDR-H3		DY-------GVFDY
705	2188-B03	CDR-H3		DY-------GVYDY
706	2188-F06	CDR-H3		DY-------GVFDY
707	2188-D02	CDR-H3		DY-------GVFDY
708	2188-B06	CDR-H3		DY-------GVFDY
709	2188-D09	CDR-H3		DF-------GVFDY
710	2188-F02	CDR-H3		DY-------GVFDY
711	2188-E10	CDR-H3		DY-------GVFDY

712	2188-A09	CDR-H3		DY-------GVFDY
713	2188-D04	CDR-H3		DY-------GVYDY
714	2188-A05	CDR-H3		DY-------GVFDY
715	2188-E01	CDR-H3		DY-------GVFDY
716	2188-G01	CDR-H3		DY-------GVFDY
717	2188-B09	CDR-H3		DY-------GVFDY
718	2188-F07	CDR-H3		DY-------GVFDY
719	2188-D08	CDR-H3		DY-------GVFDY
720	2188-D05	CDR-H3		DY-------GVYDY
721	2188-C03	CDR-H3		DY-------GVFDY
722	2188-E08	CDR-H3		DY-------GVFDY
723	2188-C06	CDR-H3		DY-------GVFDY
724	2188-A08	CDR-H3		DY-------GVFDY
725	2188-B10	CDR-H3		DY-------GVFDY
726	2188-G02	CDR-H3		DY-------GVFDY
727	2188-C05	CDR-H3		DY-------GVFDY
728	2188-A10	CDR-H3		DY-------GVFDY
729	2188-G04	CDR-H3		DY-------GVYDY
730	2188-C08	CDR-H3		DY-------GVFDY
731	2188-E05	CDR-H3		DY-------GVFDY
732	2188-A02	CDR-H3		DF-------GVFDY
733	2188-F04	CDR-H3		DY-------GVFDY
734	2188-F05	CDR-H3		DY-------GVFDY
735	2188-D07	CDR-H3		DY-------GVFDY
736	2188-E02	CDR-H3		DY-------GVYDY
737	2188-D06	CDR-H3		DY-------GVFDY
738	2188-F09	CDR-H3		DY-------GVFDY
739	2188-F10	CDR-H3		DY-------GVFDY
740	2188-B05	CDR-H3		DY-------GVFDY
741	1943-C02	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
742	2193-D04	CDR-H3		SRWYRVLWSYAFDY
743	2193-E10	CDR-H3		SRWYRVLWSYVFDY
744	2193-E06	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
745	2193-E04	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
746	2193-B09	CDR-H3		SRWYRVLWSYVLDY
747	2193-D11	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
748	2193-B02	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
749	2193-D05	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
750	2193-E11	CDR-H3		SRWYRVLWSYVFHY
751	2193-D06	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
752	2193-C02	CDR-H3		SRWFRVLWSFVFDY
753	2193-B03	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY

754	2193-A02	CDR-H3		SRWLRVLWSYIFDY
755	2193-E05	CDR-H3		SRWFRVLWSYVLDY
756	2193-A06	CDR-H3		SRWFRVLWSYIFDY
757	2193-C04	CDR-H3		SRWFRVLWSYVLDY
758	2193-E08	CDR-H3		SRWYRVLWSYVFDY
759	2193-B10	CDR-H3		SRWLRVLWSFVFDY
760	2193-D08	CDR-H3		TRWFRVLWSYVFDY
761	2193-B08	CDR-H3		SRWFRVLWSYALDY
762	2193-C05	CDR-H3		SRWFRVLWSYVIDY
763	2193-D10	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
764	2193-D03	CDR-H3		SRWSRVLWIYVFDY
765	2193-A09	CDR-H3		SRWSRVLWSYVFDY
766	2193-A10	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
767	2193-E07	CDR-H3		SQWFRVLWSYVFDY
768	2193-A07	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
769	2193-E03	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
770	2193-C08	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
771	2193-B11	CDR-H3		SRWFRVLWSFVFDY
772	2193-A03	CDR-H3		SRWSRVLWTYVFDY
773	2193-D02	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
774	2193-B06	CDR-H3		SRWFRVLWTYVFDY
775	2193-B01	CDR-H3		SRWFRVLWSFVLDY
776	2193-D09	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
777	2193-E09	CDR-H3		SRWYRVLWSYVFDY
778	2193-B07	CDR-H3		SRWFRVLWSYIFDY
779	2193-C06	CDR-H3		SRWRRALWIYVFDY
780	2193-B05	CDR-H3		SRWYRVLWSYVFDY
781	2193-A11	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
782	2193-E02	CDR-H3		SRWWRVLWSYVFDY
783	2193-A08	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
784	2193-C11	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
785	2193-A01	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
786	2193-D07	CDR-H3		SRWLRVLWSYVFDY
787	2193-A05	CDR-H3		SRWFRVLWSYVLDY
788	2193-C03	CDR-H3		SRWYRVLWSYVLDY
789	2193-C09	CDR-H3		SRWSRVLWSYVFDY
790	2193-D01	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY
791	2193-E01	CDR-H3		SRWFRVLWTYVFDY
792	2193-C07	CDR-H3		SRWYRVLWSFVFDY
793	2193-B04	CDR-H3		SRWFRVLWTYVFDY
794	2193-C10	CDR-H3		SRWFRVLWSFGFDY
795	2193-C01	CDR-H3		SRWFRVLWSYVFDY

796	2193-A04	CDR-H3		SRWFRVLWSYVYDY
797	1944-A07	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
798	2194-A02	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
799	2194-A05	CDR-H3		DHRR---YVRPFDY
800	2194-B04	CDR-H3		DSRR---YVRPLDY
801	2194-A09	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
802	2194-A01	CDR-H3		DSRR---YVRPMDY
803	2194-B03	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
804	2194-B02	CDR-H3		DSRR---YVRPLDY
805	2194-A03	CDR-H3		DSRR---YVRPLDY
806	2194-A11	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
807	2194-A08	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
808	2194-A04	CDR-H3		DSRR---YVRPLDY
809	2194-A10	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
810	2194-A07	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
811	2194-B01	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
812	2194-A06	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
813	2196-C01	CDR-H3		DSRR---YIRSWDY
814	2196-A02	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
815	2196-B03	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
816	2196-A05	CDR-H3		DSRR---YVRSWDY
817	2196-C02	CDR-H3		DSRR---YVRPFDY
818	2196-B11	CDR-H3		DSRR---YIRSWDY
819	2196-B08	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
820	2196-A04	CDR-H3		ESRR---YVGPFGY
821	2196-A03	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
822	2196-B07	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
823	2196-A06	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
824	2196-B05	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
825	2196-A01	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
826	2196-B01	CDR-H3		DSRR---YVRSWDY
827	2196-A09	CDR-H3		DSRR---YIRSWDY
828	2196-A08	CDR-H3		DSRR---YVRSWDY
829	2196-A10	CDR-H3		DSRR---YVRSWDY
830	2196-B06	CDR-H3		DSRR---YVLSWDY
831	2196-B09	CDR-H3		DSRR---YVRSWDY
832	2196-C03	CDR-H3		DSRR---YVLSWDY
833	2196-C04	CDR-H3		ESRR---YVNPWDY
834	2196-A07	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
835	2196-A11	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY
836	2196-B02	CDR-H3		DSRR---YVRSWDY
837	2196-B04	CDR-H3		DSRR---YVRGWDY

838	2196-B10	CDR-H3		DSRR---YIRSWDY
839	曲妥珠单抗	CDR-L1		RASQDVNTAVA
840	SP34	CDR-L1		RSSTGAVTTSNYAN
841	2037-B10	CDR-L1		GSSTGAVTSGYYPN
842	hUCHT1-LC3	CDR-L1		RASQDIRNYLN
843	hOKT3-LC1	CDR-L1		SASSSVSYMN
844	曲妥珠单抗	CDR-L2		SASFLYS
845	SP34	CDR-L2		GTNKRAP
846	2037-B10	CDR-L2		GTKFLAP
847	hUCHT1-LC3	CDR-L2		YTSRLHS
848	hOKT3-LC1	CDR-L2		DTSKLAS
849	曲妥珠单抗	CDR-L3		QQHYTTPPT
850	SP34	CDR-L3		ALWYSNLWV
851	2037-B10	CDR-L3		ALWYSNRWV
852	hUCHT1-LC3	CDR-L3		QQGNTLPWT
853	hOKT3-LC1	CDR-L3		QQWSSNPFT
854	1987-C05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPDDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
855	2188-D11	VH		EVQLVESGGGLVQTGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVGLIDPDDGSTDEADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
856	2188-B04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITWY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
857	2188-C09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPHDGDTYYAD SVTGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
858	2188-G03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIVDY DIHWVRQAPGKGLEWVVGIDPRDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDFGVFDYWGQGTLVTVSS
859	2188-E03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVAGIDPDDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
860	2188-B11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINRY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTFLAD

				SVKGRFTISADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
861	2188-E07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGDY GIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPEDGFTVHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
862	2188-B02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYLAD SVKGRFTISADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
863	2188-C07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIVRY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
864	2188-A03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
865	2188-F03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVSGIDPDDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
866	2188-D03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPHDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
867	2188-C04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPEDGDTYHAD SVRGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
868	2188-D10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGRIDPRDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
869	2188-A06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
870	2188-C11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYLAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
871	2188-F01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRYY

				DIHWVRQAPGKGLEWVGLIDPDDGWTVSAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
872	2188-E11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISHY DIHWVRQAPGKGLEWVSGIDPGDGATDHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
873	2188-A07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHHY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
874	2188-C01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIISY DIHWVRQAPGKGLEWVSLIDPHDGSTDSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
875	2188-F08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIPDF EIHWVRQAPGKGLEWVARIEPDDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
876	2188-E04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVAGIDPQDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDAAVY YCARDFGVFDYWGQGTLVTVSS
877	2188-B01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSH DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVLDYWGQGTLVTVSS
878	2188-F11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPEDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
879	2188-B08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIDSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTFYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMDSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
880	2188-C10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
881	2188-C02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIERY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQTKSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS

882	2188-B07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHSH DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFAISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGRGTLVTVSS
883	2188-A11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVSLIDPKDGATDSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAGDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
884	2188-D01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPYDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
885	2188-E09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDF DIHWVRQAPGKGLEWVAEIDPQDGWTVHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
886	2188-E06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPEDGATDIADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMDSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
887	2188-B03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISSY DIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPGDGATDYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
888	2188-F06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNILDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPDDGATDYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
889	2188-D02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPEDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
890	2188-B06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHSY DIHWVRQAPGEGLEWVGWINPDDGDTYHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
891	2188-D09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVVGIDPGDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDFGVFDYWGQGTLVTVSS
892	2188-F02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVAWIDPSDGSTEHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYY

				CARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
893	2188-E10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGDF DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPRDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
894	2188-A09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIINY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
895	2188-D04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPADGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
896	2188-A05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKRY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
897	2188-E01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGDY DIHWVRQAPGKGLEWVVGIDPQDGATDYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
898	2188-G01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPNDGATDYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
899	2188-B09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGVIDPKDGWTDHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRTEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
900	2188-F07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPNDGSTDHAD SVKGRFTISADTSKNMAYLQMNSLRAEDTAV YYCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
901	2188-D08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVVGIDPDDGATDEAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
902	2188-D05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISEY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPHDGWTDHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
903	2188-C03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYYAD

				SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
904	2188-E08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIIDF DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPQDGSTDLADS VKGRLTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
905	2188-C06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYLAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
906	2188-A08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHNF DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPFDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLRMNSLRAEDTAAY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
907	2188-B10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPHDGDTYHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
908	2188-G02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIVGY DIHWVRQAPSKGLEWVGGIDPNDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
909	2188-C05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSF DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPRDGSTDSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
910	2188-A10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINSY DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPEDGDTSHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
911	2188-G04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIFDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPRDGSTDHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
912	2188-C08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKSH DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPDDGDTYHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
913	2188-E05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVAGIEPWDGSTDHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
914	2188-A02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKSY

				DIHWVRQAPGKGLEWVGWINPEDGDTYYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDFGVFDYWGQGTLVTVSS
915	2188-F04	VH		EVQLVESGGSLVQPGGSLRLSCAASGFNISDF DIHWVRQAPGKGLEWVSGIDPDDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
916	2188-F05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPRDGATDSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
917	2188-D07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDF DIHWVRQAPGKGLEWVVGIDPTDGATDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
918	2188-E02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIPDY EIHWVRQAPGKGLEWVGGIEPHDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVYDYWGQGTLVTVSS
919	2188-D06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPNDGATDYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
920	2188-F09	VH		EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY DIHWVRQAPGKGLEWVSAIDPNDGSTDYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
921	2188-F10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISVF DIHWVRQAPGKGLEWVGGIDPNDGATDHAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
922	2188-B05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIPDY DIHWVRQAPGKGLEWVGVIDPDDGWTHYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYGVFDYWGQGTLVTVSS
923	1943-C02	VH		EVQLVESGGGLAQPGGSLRLSCAAPGFNINDY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNSGSTDYADS VKGRFAISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
924	2193-D04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINGF YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNGGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWYRVLWSYAFDYWGQGTLVTVSS

925	2193-E10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIYDY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPVNGSTNNAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWYRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
926	2193-E06	VH		EVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFNIDDY YIHWVRQAPGKGLEWVGVIDPKNGSTVYADS VKGRSTISADTPKSTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
927	2193-E04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINDR YIHWVRQAPGKGLEWVGVIDPSLGSTIDADS VKGRFTISADTSRNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
928	2193-B09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINNS YIHWVRQAPGKGLEWVGIIDPNNGSTAYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWYRVLWSYVLDYWGQGTLVTVSS
929	2193-D11	VH		EVQLVESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFNINAY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNTGSTVDADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
930	2193-B02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKNS YIHWVRQAPGKGLEWVGTIDPTRGSTVHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
931	2193-D05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINDH YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNSGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
932	2193-E11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINDY YIHWVRQAPGKGLEWVGGIEPNSGATVFADS VKGRFTIGADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWYRVLWSYVFHYWGQGTLVTVSS
933	2193-D06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY YIHWVRQAPGKGLEWVRAIDPHSGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
934	2193-C02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDY YIHWVRQAPGKGLEWVGTIDPQSGSTVYADS VKGRFTISADTSENTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARSRWFRVLWSFVFDYWGQGTLVTVSS
935	2193-B03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRDY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPVSGSTLFADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTEVY

				YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
936	2193-A02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHAS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWLRVLWSYIFDYWGQGTLVTVSS
937	2193-E05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKRS YIHWVRQAPGKGLEWVVSIDPNGSSTHYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVLDYWGQGTLVTVSS
938	2193-A06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINAY YIHWVRQAPGKGLEWVDAIDPDSGSTHNADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYIFDYWGQGTLVTVSS
939	2193-C04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINTS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGSTNFADS VKGRFTISADASKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVLDYWGQGTLVTVSS
940	2193-E08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINEY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPHSGSTNFADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWYRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
941	2193-B10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIADY YVHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNSGYTVKAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWLRVLWSFVFDYWGQGTLVTVSS
942	2193-D08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKRS YIHWVRQAPGKGLEWVVAIDPSGGSTNHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARTRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
943	2193-B08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDY YIHWVRQAPGKGLEWVSAIDPSPGATLDADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYALDYWGQGTLVTVSS
944	2193-C05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKHS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPHNGSTASADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVH YCARSRWFRVLWSYVIDYWGQGTLVTVSS
945	2193-D10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINVS YIHWVRQAPGKGLEWVATIDPNSGFTVHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
946	2193-D03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINDH YIHWVRQAPGKGLEWVSAIDPNTGSTVNADS

				VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWSRVLWIYVFDYWGQGTLVTVSS
947	2193-A09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGKH HIHWVRQAPGKGLEWVGVIDPKGGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWSRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
948	2193-A10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGDY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGYTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
949	2193-E07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINKV YIHWVRQAPGKGLEWVVSIDPTIGSTHFADSV KGRFTISADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSQWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
950	2193-A07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINAS DIHWVRQAPGKGLGWVGAIDPNTGTTNYAD SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
951	2193-E03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITAS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKGGSTRFADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
952	2193-C08	VH		EVQLVESGSGLVQPGGSLRLSCAASGFNINIHY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPYPGSTYNADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
953	2193-B11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGFTSYADS AKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSFVFDYWGQGTLVTVSS
954	2193-A03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIANY HIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGSTVHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWSRVLWTYVFDYWGQGTLVTVSS
955	2193-D02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPESGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
956	2193-B06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIDGY YIHWVRQAPGKGLEWVAAIDPHPGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWTYVFDYWGQGTLVTVSS
957	2193-B01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGGY

				YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPRSGYTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSFVLDYWGQGTLVTVSS
958	2193-D09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINGY YIHWVRQAPGKGLEWVSAIDPNSGSTNFADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTPVTVSS
959	2193-E09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLPCAASGFNIGAY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPGSGYTVPADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWYRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
960	2193-B07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINNS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNSGSTLSADS VKGRFTISADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARSRWFRVLWSYIFDYWGQGTLVTVSS
961	2193-C06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIIVH YIHWVRQAPGKGLEWVSAIDPISGSTQWADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWRRALWIYVFDYWGQGTLVTVSS
962	2193-B05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINQY YIHWVRQAPGEGLEWVGAIDPIGGSTHLADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDAAVY YCARSRWYRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
963	2193-A11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIDAY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGSTVYADS VKGRFTTSADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
964	2193-E02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDY YIHWVRQAPGKGLEWVGSIDPTSGSTVIADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSRWWRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
965	2193-A08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIIDS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNAGSTVYADS VRGRFTISADTSKNTAYIQMNSLRAEDTAVYY CARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
966	2193-C11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIADS YIHWVRQAPGKGLEWVAVIDPKSGSTNYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
967	2193-A01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINDH YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPTSGSTVFADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS

968	2193-D07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIIDY NIHWVRQAPGKGLEWVTAIGPADGSTVNADS LKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARSRWLRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
969	2193-A05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKGY YIHWVRQAPGKGLEWVSVIDPNSGSTIFADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSRWFRVLWSYVLDYWGQGTLVTVSS
970	2193-C03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINYS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIEPKSGSTASADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDAAVY YCARSRWYRVLWSYVLDYWGQGTLVTVSS
971	2193-C09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGPLRLSCAASGFNINHS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPISGSTVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWSRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
972	2193-D01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINDS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPTSGPTVYADS VKGRFTISADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
973	2193-E01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKGK YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPKSGSTAHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAAY YCARSRWFRVLWTYVFDYWGQGTLVTVSS
974	2193-C07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDQ DIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPTRGATVYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEGTAVY YCARSRWYRVLWSFVFDYWGQGTLVTVSS
975	2193-B04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNS YIHWVRQAPGKGLEWVGAIEPKNGSTHHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWTYVFDYWGQGTLVTVSS
976	2193-C10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINNA YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPRSGSTISADS MKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSFGFDYWGQGTLVTVSS
977	2193-C01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLNINDH YIHWVRQAPGKGLEWVGTIDPKSGSTHVADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARSRWFRVLWSYVFDYWGQGTLVTVSS
978	2193-A04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIISY YIHWVRQAPGKGLEWVGAIDPNSGSTLLADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY

				YCARSRWFRVLWSYVYDYWGQGTLVTVSS
979	1944-A07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
980	2194-A02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
981	2194-A05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKEY HIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDHRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
982	2194-B04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY HIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCTRDSRRYVRPLDYWGQGTLVTVSS
983	2194-A09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYITPLSGATYRADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
984	2194-A01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFNISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPMDYWGQGTLVTVSS
985	2194-B03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITSY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
986	2194-B02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISGY YIHWVRQTPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPLDYWGQGTLVTVSS
987	2194-A03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGPLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYITPNSGTTYSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPLDYWGQGTLVTVSS
988	2194-A11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITQY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGYTTDADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
989	2194-A08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY HIHWVRQAPGKGLEWVGYIAPSSGYTYDADS

				VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
990	2194-A04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTHHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPLDYWGQGTLVTVSS
991	2194-A10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITQY YIHWVRQAPAKGLEWVGYISPNSGSTHIADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC ARDSRRYVRPFDYWGQSTLVTVSS
992	2194-A07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFTDY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
993	2194-B01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIASY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
994	2194-A06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITDY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPLAGNTYHADS VKGRFPISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
995	2196-C01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIIGY YIHWVRQAPGKGLEWVGSITPLSGATSKADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYIRSWDYWGQGTLVTVSS
996	2196-A02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGATHDADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
997	2196-B03	VH		EVQLVESGGGLAQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGATHYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
998	2196-A05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITNY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGATYQADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRSWDYWGQGTLVTVSS
999	2196-C02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY HIHWVRQAPGKGLEWVGFISPNSGWTYSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRPFDYWGQGTLVTVSS
1000	2196-B11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY

				YIHWVRQAPGRGLEWVGQISPNSGYTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYIRSWDYWGQGTLVTVSS
1001	2196-B08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGYTYLADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1002	2196-A04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISPY YIHWVRQAPGKGLEWVGQIYPISGHTYQADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARESRRYVGPFGYWGQGTLVTVSS
1003	2196-A03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITQY HIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGSTHEADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1004	2196-B07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY HIHWVRQAPGEGLEWVGYISPNSGATYYADS VEGRFTISADTSKNTAYLQMHSLRAEDTAVYY CTRDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1005	2196-A06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGSTHQADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAGDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1006	2196-B05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGATYHADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1007	2196-A01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGYTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1008	2196-B01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGYTYYADS VKGRFTISADTSKNTTYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRSWDYWGQGTLVTVSS
1009	2196-A09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGATHYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYIRSWDYWGQGTLVTVSS
1010	2196-A08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGSTYKADS VKGRFTISADTSRNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CARDSRRYVRSWDYWGQGTLVTVSS

1011	2196-A10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGATHYADS VKGRFTISADISKNTAYLQMNSLRAEDTAVHY CARDSRRYVRSWDYWGQGTLVTVSS
1012	2196-B06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGSTYSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVLSWDYWGQGTLVTVSS
1013	2196-B09	VH		EVQLVESGGGLVQPEGSLRLSCAASGFNITEY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRSWDYWGQGTLVTVSS
1014	2196-C03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGSTYSADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYY CARDSRRYVLSWDYWGQGTLVTVSS
1015	2196-C04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGFIAPLSGSTHNADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARESRRYVNPWDYWGQGTLVTVSS
1016	2196-A07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGSTYYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYY CARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1017	2196-A11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGQISPNSGTTYDADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1018	2196-B02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITQY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGQTYDADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRSWDYWGQGTLVTVSS
1019	2196-B04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITEY YIHWVRQAPGKGLEWVGYISPNSGATYQADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYVRGWDYWGQGTLVTVSS
1020	2196-B10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITGY YIHWVRQAPGKGLEWVGSITPLSGATSKADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSRRYIRSWDYWGQGTLVTVSS
1021	曲妥珠单抗	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAV AWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF

				GQGTKVEIK
1022	SP34	VL		QAVVTQESALTTSPGETVTLTCRSSTGAVTTSN YANWVQEKPDHLFTGLIGGTNKRAPGVPARF SGSLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFCALWYSN LWVFGGGTKLTVL
1023	2037-B10	VL		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG YYPNWLQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWY SNRWVFGGGTQLTVTG
1024	hUCHT1-LC3	VL		DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQDIRNYL NWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGS GSGTEYTLTISSLQPDDFATYYCQQGNTLPWT FGGGTKVEIK
1025	hOKT3-LC1	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYM NWYQQKPGKAPKRLIYDTSKLASGVPSRFSG SGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSSNPFT FGQGTKLEIK
1026	hSP34-LC3	VL		QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG YYPNWFQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPAR FSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWY SNRWVFGGGTQLTVTG
1027	人 IgG1 HC 恒定			ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
1028	人 IgG LC 恒定 Cκ			RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
1029	小鼠 IgG1 HC 恒定			AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKG YFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYT LSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHPASSTKVDK KIVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLT ITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEV HTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNG KEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQV

				YTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVE WQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKL NVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSL SHSPG
1030	小鼠 IgG LC 恒定 Cκ			RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFY PKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTS PIVKSFNRNEC
1031	κ LC			HMTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
1032	λ LD			GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS
1033	FlagHis 标签			GSGDYKDDDDKGSGHHHHHH
1034	接头			GGGGSGGGGSGGGGS
1035	接头			AAGSDQEPKSS

表21.抗体序列

多肽描述	序列
2188-D04 HC SEQ ID NO:1052	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2188-D04 LC	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF

多肽描述	序列
SEQ ID NO:1053	LYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
2188-D04 IgG HC Y180F404TAG SEQ ID NO:1036	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGL* SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLYSKLTVDKS RWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2188-D04 Y180TAG V262E SEQ ID NO:1037	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGL* SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCEVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2188-D04 IgG HC F404TAG SEQ ID NO:1038	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLY

多肽描述	序列
	SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLYSKLTVDKS RWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2188-D04_HC _F404TAG_K nob SEQ ID NO:1039	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLYSKLTVDK SRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2188-D04_HC _F404TAG_H ole SEQ ID NO:1040	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLVSKLTVDK SRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2194-A05_HC _F404TAG_K nob	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKEYHIHWVRQAPGKGLEWVGYIS PNSGSTY YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHRRYVRPFDYWG

多肽描述	序列
SEQ ID NO:1041	QGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLYSKL TVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1987-C06_HC_F404TAG_Hole SEQ ID NO:1042	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKEYHIHWVRQAPGKGLEWVGYIS PNSGSTY YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHRRYVRPFDYWG QGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRE EMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLYSKL TVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1943-C01_HC_F404TAG_Hole SEQ ID NO:1043	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINGYDIHWVRQAPGKGLEWVGYID PNDGATN YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVFDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLY SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLVSKLTVDK SRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

多肽描述	序列
2193-B09_HC_F404TAG_Hole SEQ ID NO:1044	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNINNSYIHWVRQAPGKGLEWVGIIDPNNGSTA YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARSRWYRVLWSYVLDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLV SKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2194-A05_HC_F404TAG_Hole SEQ ID NO:1045	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKEYHIHWVRQAPGKGLEWVGYIS PNSGSTY YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHRRYVRPFDYWG QGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRE EMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLVSKL TVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2186-B04_HC_F404TAG_Hole SEQ ID NO:1046	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIAGYAIHWVRQAPGKGLEWVGLIT PTPGTSN YADSVKGRFTISVDTSKNTAYLQMNSLRAEDTAAYYCARDYRGVYLYSFYYDY WGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPP

多肽描述	序列
	SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLV SKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
1987-C06_HC _F404TAG_H ole SEQ ID NO:1047	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITSYGIHWVRQAPGKGLEWVGWIA PNSGNTY YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDIVSTYSYYYLMDY WGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPP SREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLV SKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
2188-D04 IgG HC Y180/F241/F4 04TAG P011531_0 SEQ ID NO:1048	MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISDYDIHWVRQAPGKGLEWVGGID PADGSTD YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYGVYDYWGQGTL VTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGL* SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSV *LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS*FLYSKLTVDKS RWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
（曲妥珠单 抗 LC SerOpt K42TAG/E16 1TAG/TCT16 2AGC SEQ ID NO:1049	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG*APKLLIYSASFL YSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ*SVTEQDSKDST YSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

多肽描述	序列
曲妥珠单抗 LC SerOpt K42TAG SEQ ID NO:1050	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG*APKLLIYSASFL YSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
曲妥珠单抗 LC SerOpt SEQ ID NO:1051	MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF LYSGVP SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

等同物

[0859] 上述披露可能涵盖具有独立效用的多个不同发明。尽管这些发明中的每一个都已以其一个或多个优选形式披露，但是本文所披露和说明的其具体实施例不应被认为是限制性的，因为许多变化是可能的。发明的主题包括本文披露的各种要素、特征、功能和/或特性的所有新颖和非显而易见的组合和子组合。以下权利要求书特别指出某些被视为新颖和非显而易见的组合和子组合。以特征、功能、要素和/或特性的其他组合和子组合体现的发明可以在本申请中、要求本申请优先权的申请中或相关申请中被要求权利。此类权利要求，无论是针对不同的发明还是针对相同的发明，以及与原始权利要求相比在范围上更宽、更窄、相同或不同，也被视为包括在本披露的发明的主题之内。

[0860] 在不脱离本发明的范围的情况下，来自本文所述或图中的任何实施例的一个或多个特征可以与本文所述或图中的任何其他实施例的一个或多个特征组合。

[0861] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，如同每个单独的出版物或专利申请均被具体且单独地指明通过引用并入一样。尽管为了清楚理解的目的已经通过说明和举例的方式相当详细地描述了前述发明，但是根据本发明的传授内容，对本领域普通技术人员容易清楚的是，在不脱离所附权利要求的精神或范围的情况下可以对本发明进行某些变化和修改。

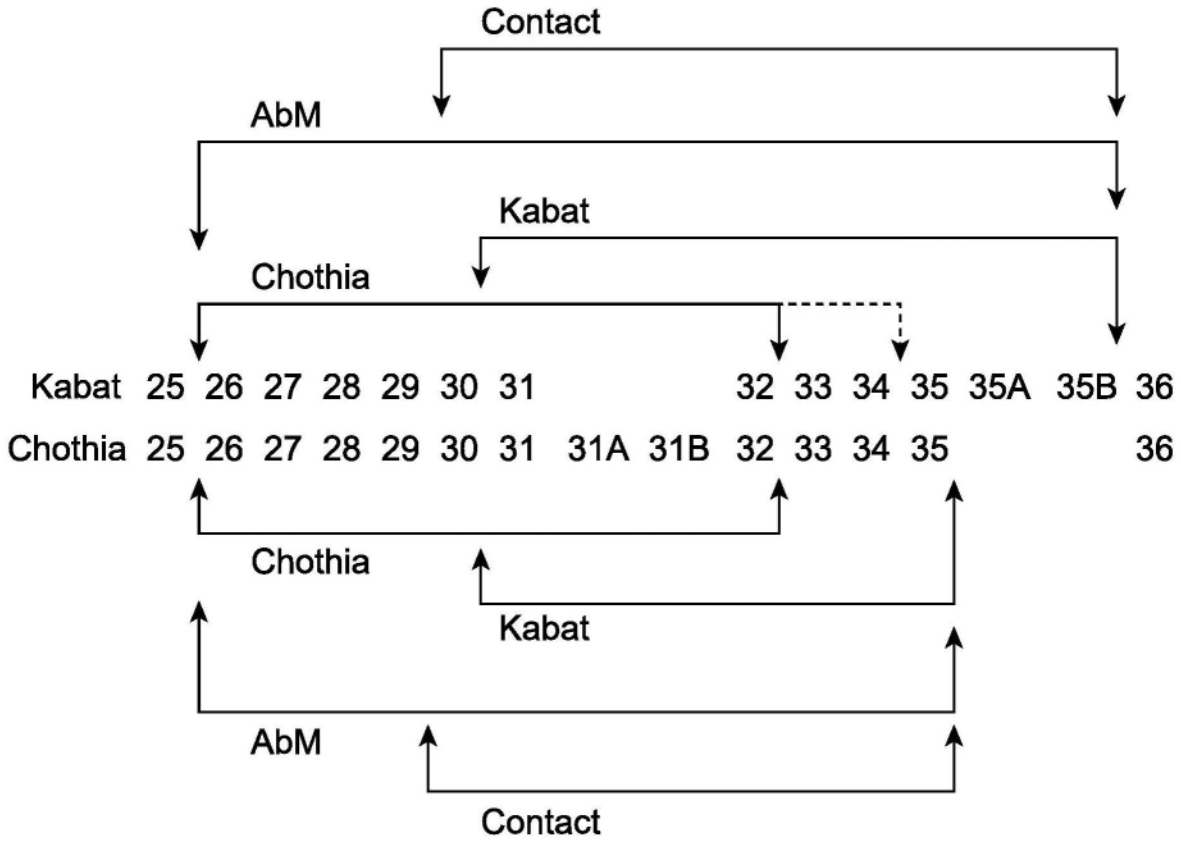
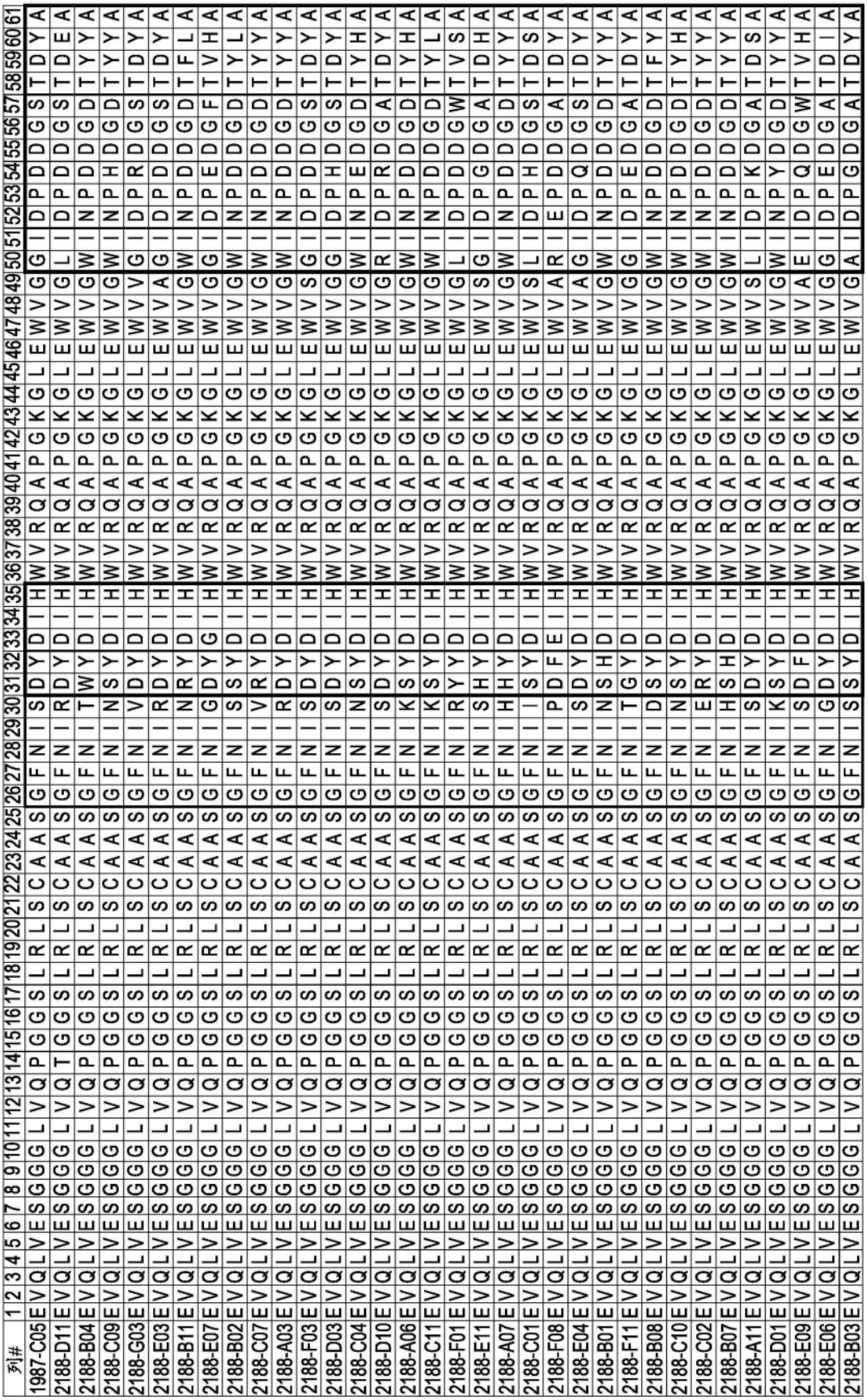
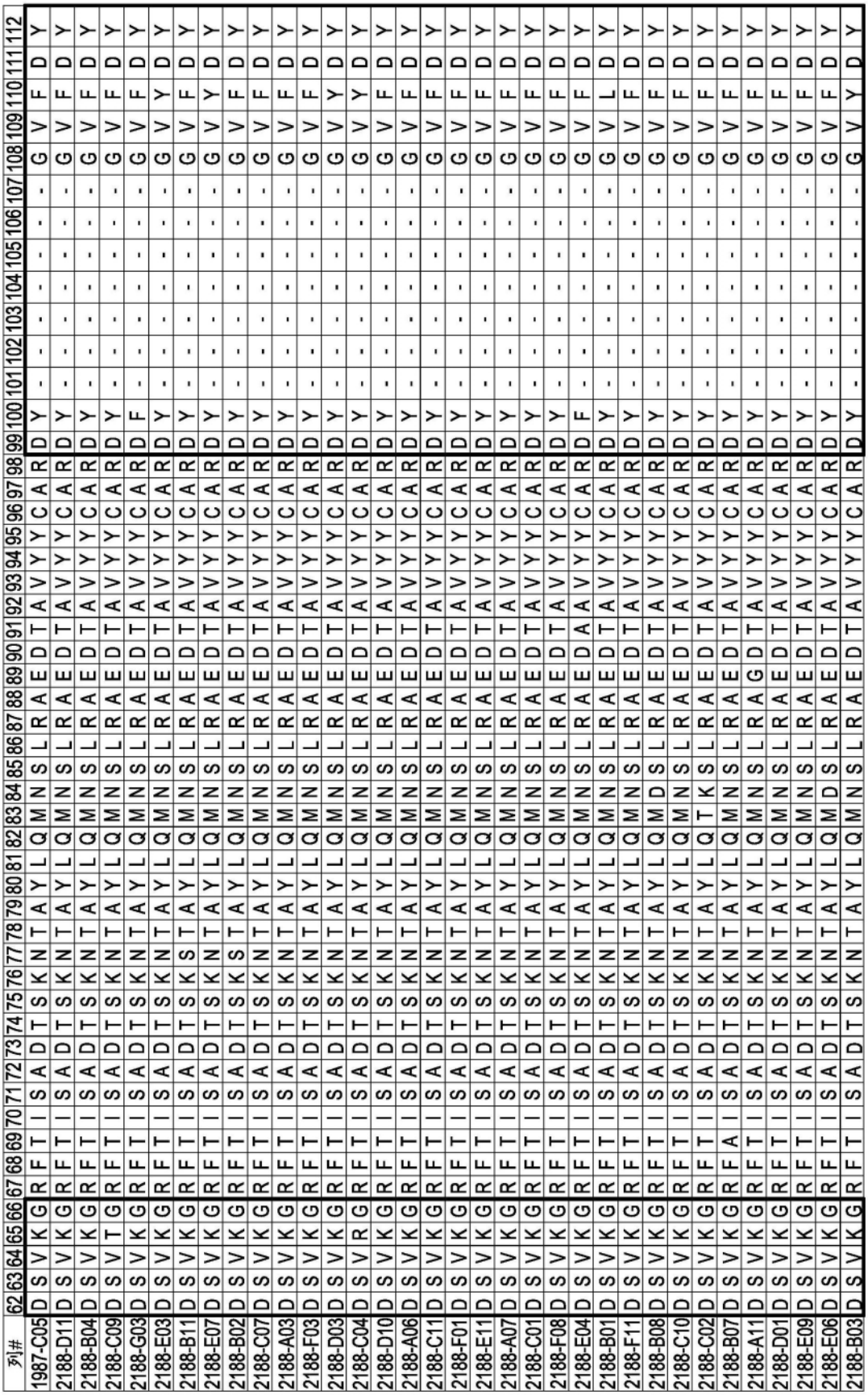

Contact
AbM
Kabat
Chothia
Kabat 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 35A 35B 36
Chothia 25 26 27 28 29 30 31 31A 31B 32 33 34 35 36
Chothia
Kabat
AbM
Contact

图1



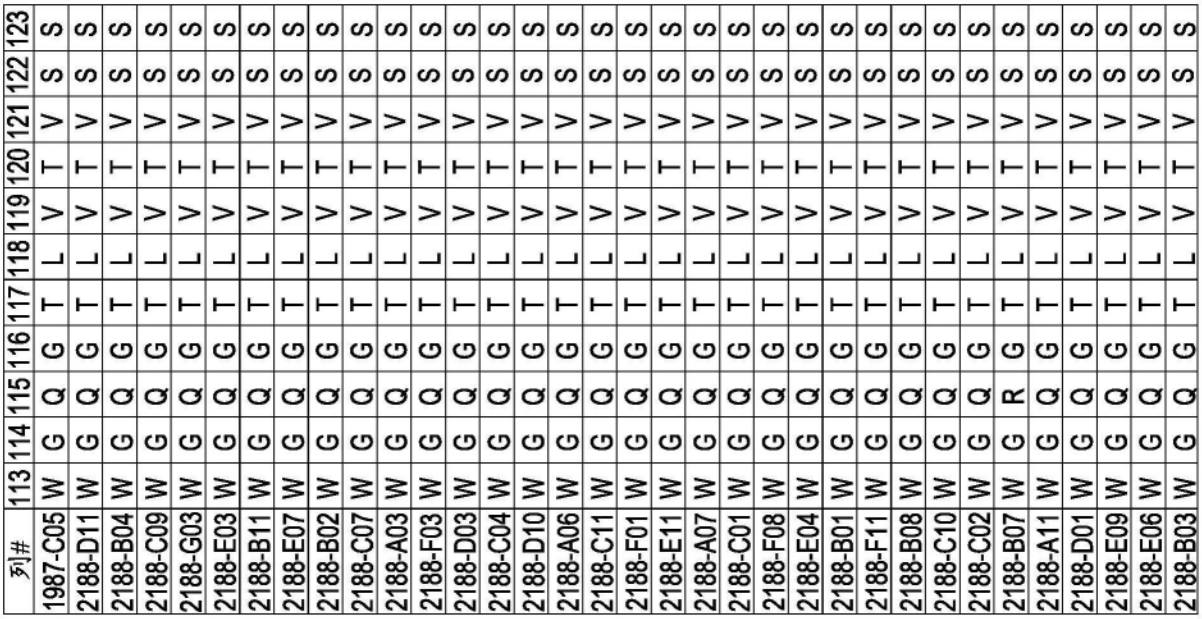
列#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
1987-C05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	P	D	D	G	S	T	D	Y	A
2188-D11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	T	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	P	D	D	G	G	S	T	D	E	A
2188-B04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	W	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	S	T	D	Y	A
2188-C09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-G03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	V	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	R	D	G	S	T	D	Y	A
2188-E03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	G	I	H	D	P	P	D	D	G	G	S	T	D	Y	A
2188-B11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	R	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	F	L	A
2188-E07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	D	Y	G	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	P	D	D	G	F	T	V	H	A
2188-B02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	L	A
2188-C07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	V	R	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-A03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-F03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	P	D	D	G	G	S	T	D	Y	A
2188-D03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	P	D	D	G	G	S	T	D	Y	A
2188-C04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	H	A
2188-D10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	R	I	H	D	P	R	D	G	A	T	D	Y	A
2188-A06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	H	A
2188-C11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	L	A
2188-F01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	Y	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-E11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	H	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-A07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	H	H	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-C01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	–	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	G	G	S	T	D	S	A
2188-F08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	P	D	F	E	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	R	I	E	P	D	D	G	G	A	T	D	Y	A
2188-E04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	G	I	D	P	Q	D	G	G	S	T	D	Y	A
2188-B01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	H	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-F11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	H	D	P	P	D	E	G	A	T	D	Y	A
2188-B08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	D	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	F	Y	A
2188-C10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	H	A
2188-C02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	E	R	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-B07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	H	S	H	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	G	G	S	T	D	V	H	A
2188-A11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-D01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	H	D	P	P	D	D	G	G	D	T	Y	Y	A
2188-E09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	E	I	D	P	Q	D	G	W	T	V	H	A
2188-E06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	E	D	G	A	T	D	–	A
2188-B03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	G	D	G	A	T	D	Y	A

图2



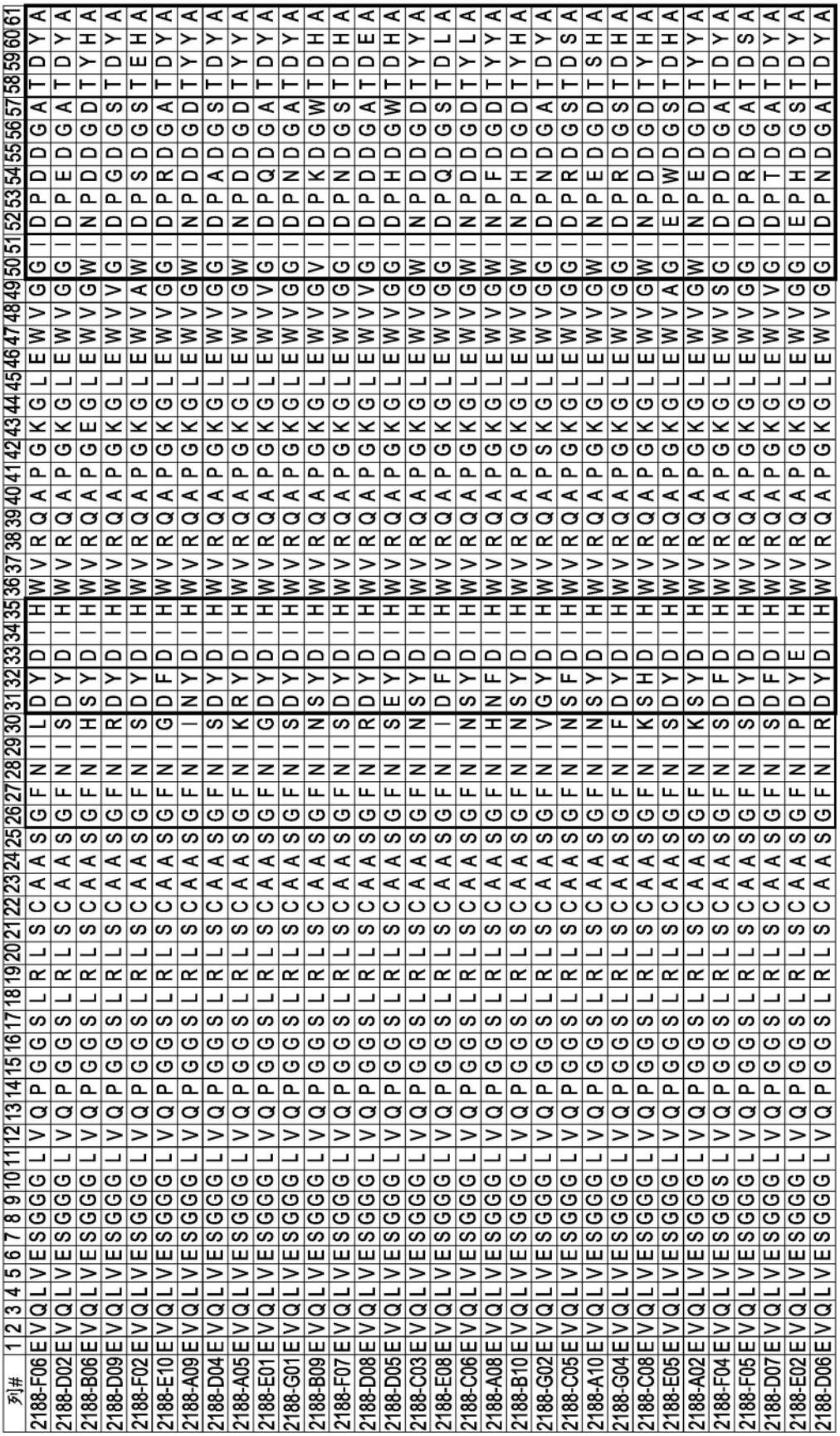
列#	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
1987-C05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C09	D	S	V	T	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-G03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	F	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-B11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	S	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-B02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	S	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-C04	D	S	V	R	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-D10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	A	A	V	Y	Y	C	A	R	D	F	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	L	D	Y
2188-F11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	D	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	T	K	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B07	D	S	V	K	G	R	F	A	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	G	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	D	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y

图2(续1)



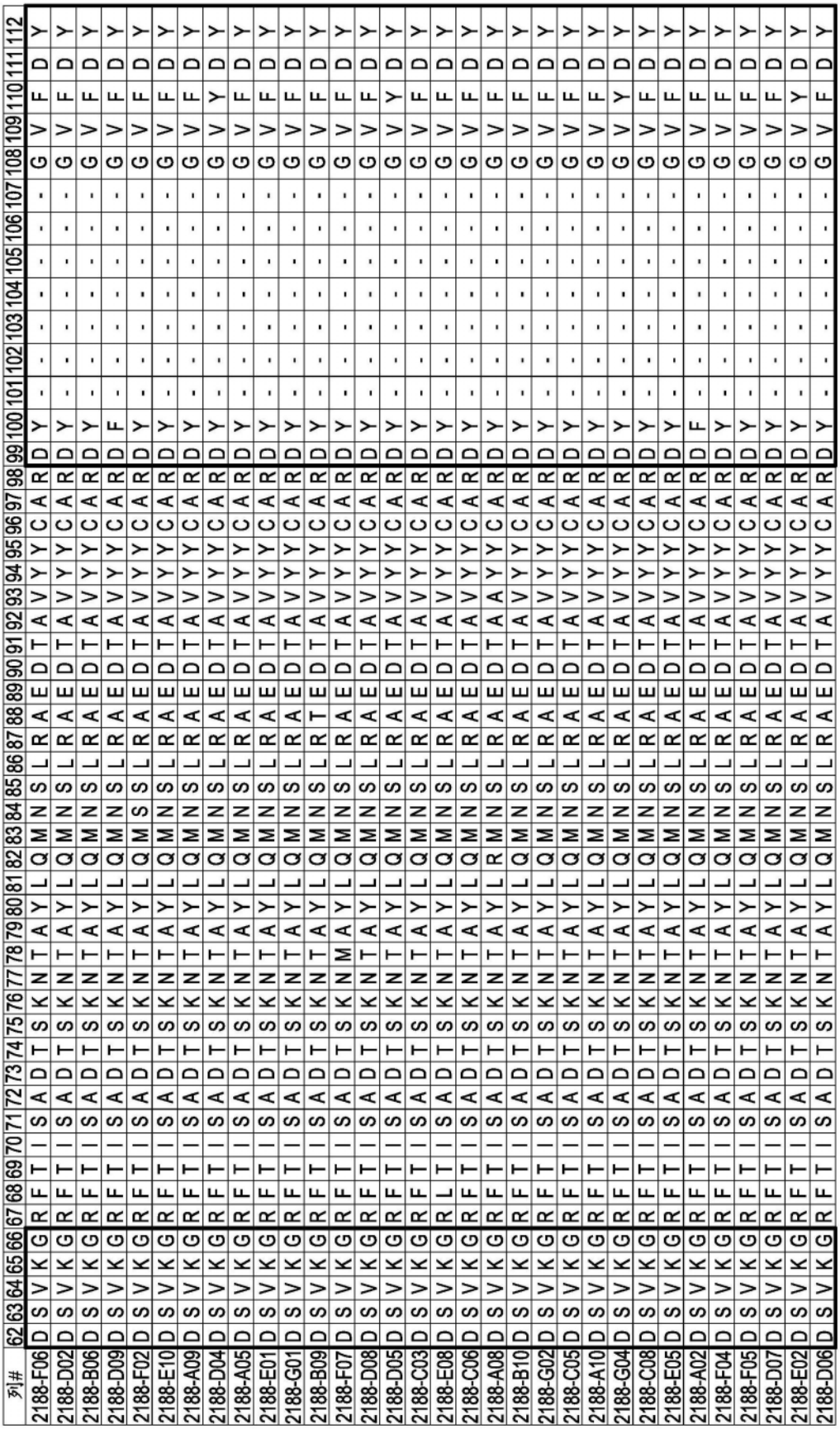
列#	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
1987-C05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-G03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B07	W	G	R	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

图2(续2)



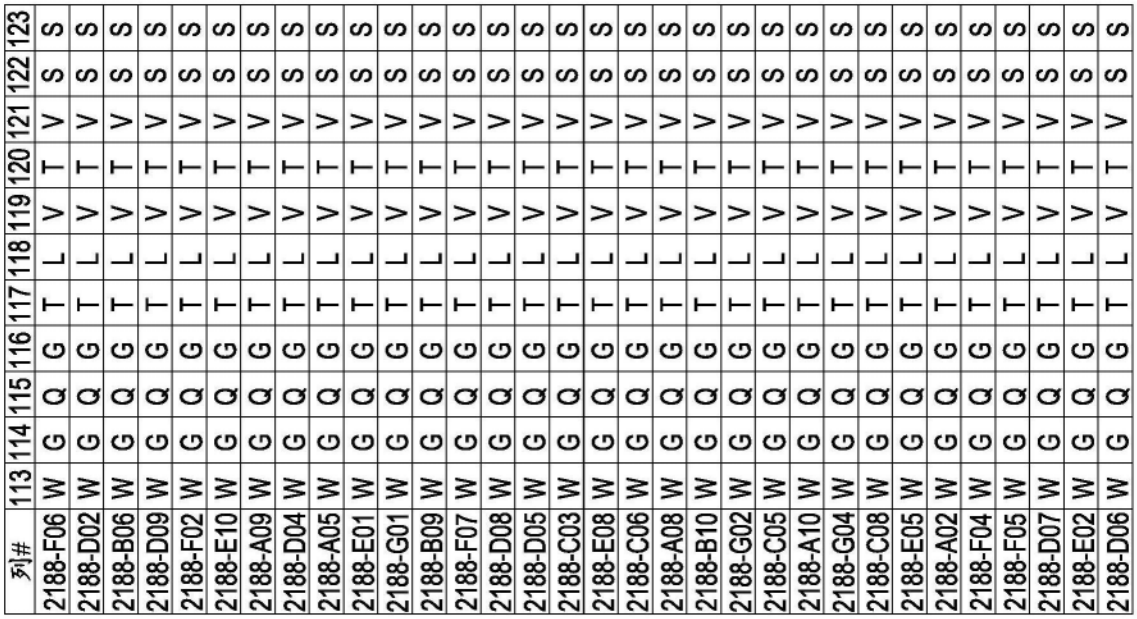
列#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
2188-F06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	L	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	D	D	G	A	T	D	Y	A
2188-D02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	E	D	G	A	T	D	Y	H	A
2188-B06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	H	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	E	G	L	E	W	V	G	W	I	D	P	D	D	G	A	T	D	Y	H	A
2188-D09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	V	G	I	D	P	G	D	G	S	T	E	H	A
2188-F02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	W	I	D	P	S	D	G	S	T	D	Y	A
2188-E10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	D	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	R	D	G	A	T	D	Y	A
2188-A09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	I	N	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	D	P	D	D	G	D	T	Y	Y	A
2188-D04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	A	D	G	S	T	D	Y	A
2188-A05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	R	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	D	P	D	D	G	D	T	Y	Y	A
2188-E01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	D	D	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	A	T	D	Y	A
2188-G01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	A	T	D	Y	A
2188-B09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	D	D	G	W	T	D	H	A
2188-F07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	G	D	G	S	T	D	H	A
2188-D08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	A	T	D	E	A
2188-D05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	E	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	D	P	H	D	G	W	T	D	H	A
2188-C03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	D	D	G	D	T	Y	Y	A
2188-E08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	—	D	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	Q	D	G	S	T	D	Y	A
2188-C06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	S	T	D	Y	A
2188-A08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	H	N	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	D	D	G	D	T	Y	Y	A
2188-B10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	D	D	G	D	T	Y	H	A
2188-G02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	V	G	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	A	T	D	Y	A
2188-C05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	R	D	G	S	T	D	S	A
2188-A10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	E	D	G	D	T	S	H	A
2188-G04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	F	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	R	D	G	S	T	D	H	A
2188-C08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	S	H	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	N	P	D	D	G	D	T	Y	H	A
2188-E05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	G	I	E	P	W	D	G	S	T	D	H	A
2188-A02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	S	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	N	P	E	D	G	D	T	Y	Y	A
2188-F04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	S	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	G	I	D	P	D	D	G	A	T	D	Y	A
2188-F05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	R	D	G	A	T	D	S	A
2188-D07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	V	G	I	D	P	T	D	G	A	T	D	Y	A
2188-E02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	P	D	Y	E	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	E	P	H	D	G	S	T	D	Y	A
2188-D06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	A	T	D	Y	A

图3



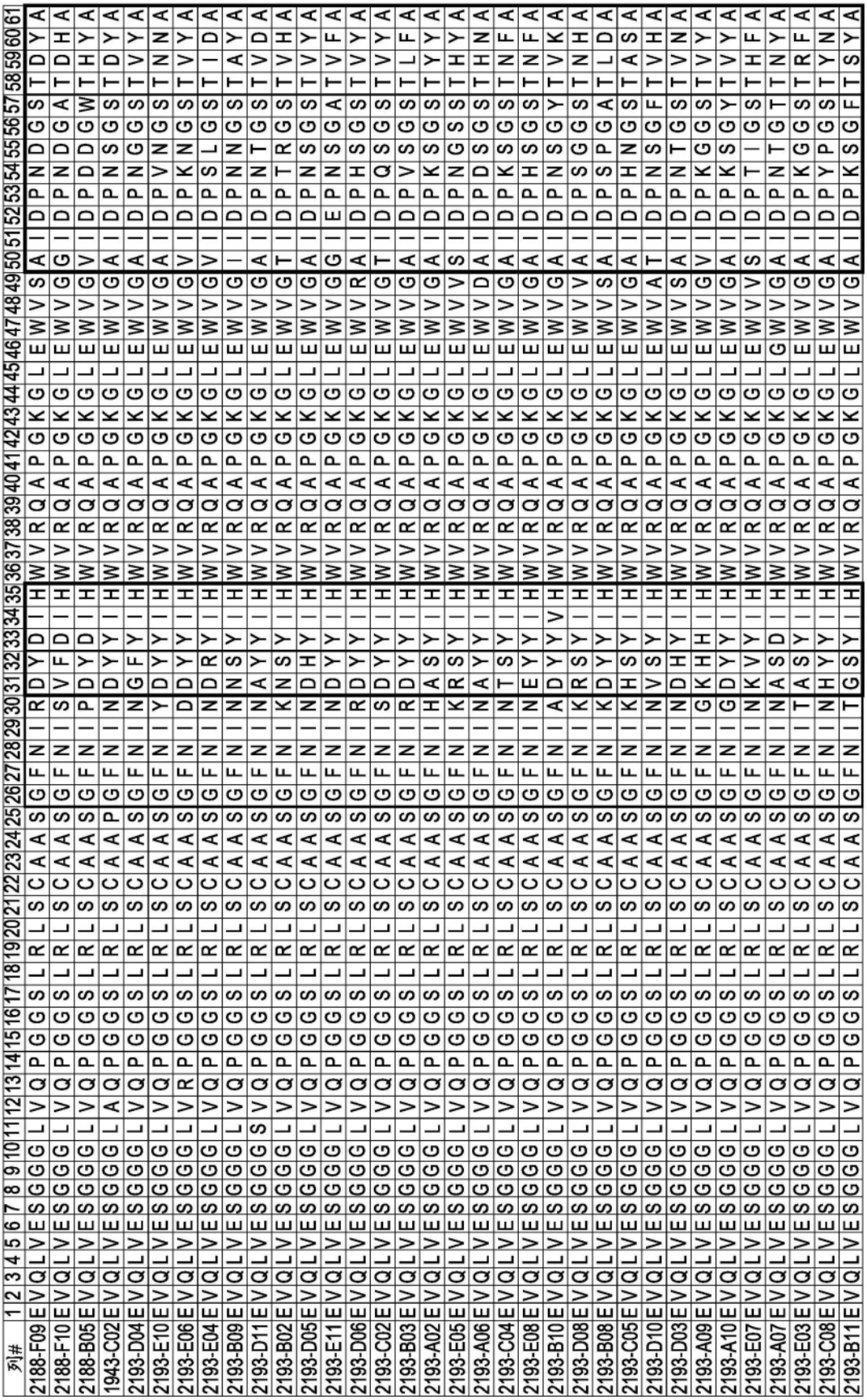
列#	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
2188-F06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	F	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	S	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-A05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-G01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	T	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	M	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-C03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E08	D	S	V	K	G	R	L	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	R	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-G02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-C05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-G04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-C08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-A02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	F	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-D07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-E02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	Y	D	Y
2188-D06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y

图3(续1)



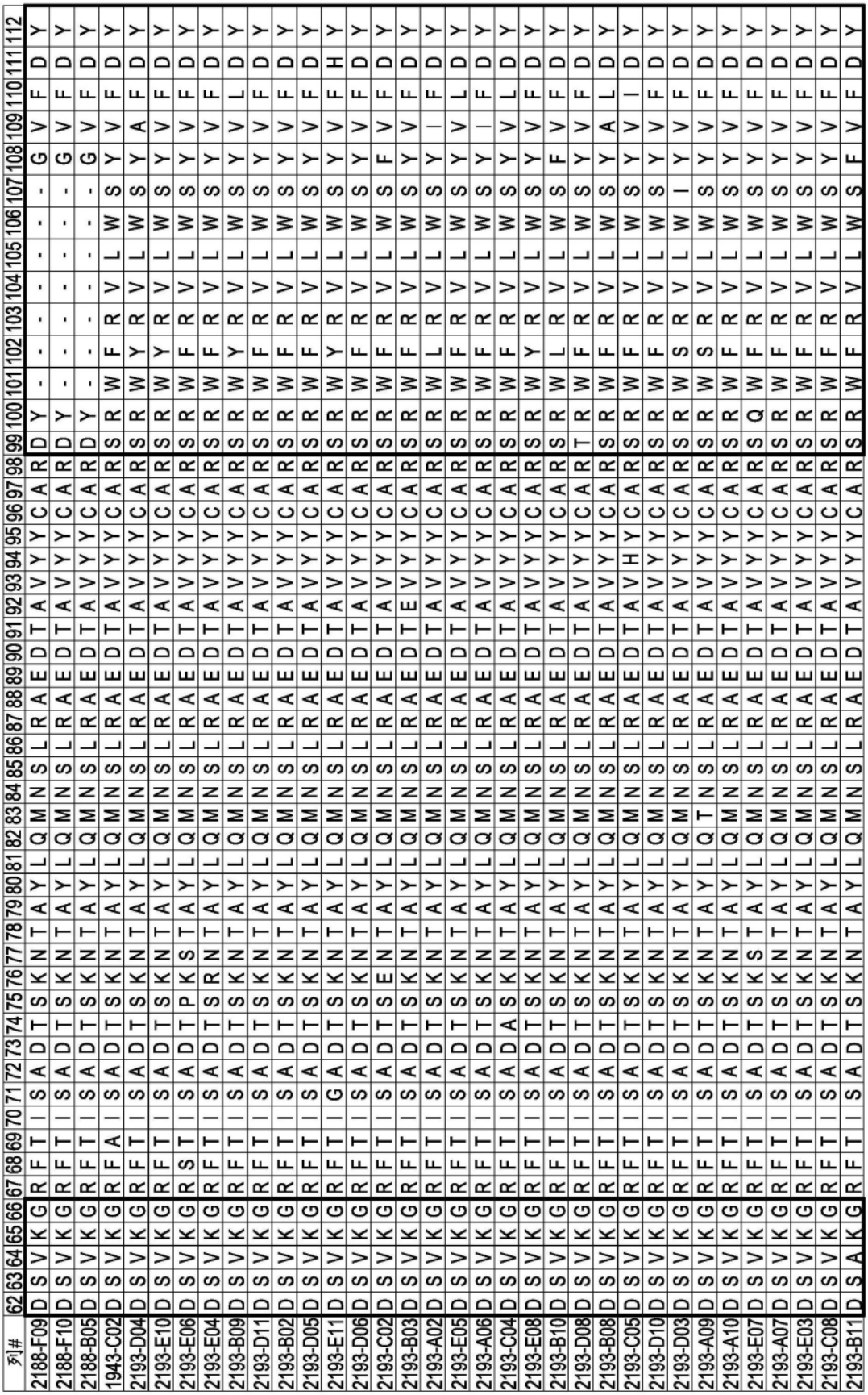
列#	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
2188-F06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-G01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-G02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-G04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-C08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-A02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-E02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-D06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

图3(续2)



列#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
2188-F09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	A	I	D	P	N	D	G	S	T	D	Y	A
2188-F10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	V	F	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	D	P	N	D	G	A	T	D	H	A
2188-B05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	P	D	Y	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	V	I	D	P	D	D	G	W	T	H	Y	A
1943-C02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	A	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	P	G	F	N	I	N	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	G	G	S	T	D	Y	A
2193-D04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	G	F	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	G	G	S	T	V	Y	A
2193-E10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	Y	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	V	N	G	S	T	N	N	A
2193-E06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	R	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	D	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	V	I	D	P	K	N	G	S	T	V	Y	A
2193-E04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	D	R	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	V	I	D	P	S	L	G	S	T	I	D	A
2193-B09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	N	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	I	I	D	P	N	N	G	S	T	A	Y	A
2193-D11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	S	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	A	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	T	G	S	T	V	D	A
2193-B02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	N	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	T	I	D	P	T	R	G	S	T	V	H	A
2193-D05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	D	H	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	S	G	S	T	V	Y	A
2193-E11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	G	I	E	P	N	S	G	A	T	V	F	A
2193-D06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	R	A	I	D	P	H	S	G	S	T	V	Y	A
2193-C02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	T	I	D	P	Q	S	G	S	T	V	Y	A
2193-B03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	R	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	V	S	G	S	T	L	F	A
2193-A02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	H	A	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	S	T	Y	Y	A
2193-E05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	R	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	V	I	D	P	N	G	G	S	T	H	Y	A
2193-A06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	A	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	V	I	D	P	D	S	G	S	T	H	N	A
2193-C04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	T	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	S	T	N	F	A
2193-E08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	E	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	H	S	G	S	T	N	F	A
2193-B10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	A	D	Y	Y	V	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	S	G	G	Y	T	V	K	A
2193-D08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	R	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	S	S	G	G	S	T	N	H	A
2193-B08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	S	P	G	A	T	L	D	A
2193-C05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	H	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	H	N	G	S	T	A	S	A
2193-D10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	V	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	T	I	D	P	N	S	G	F	T	V	H	A
2193-D03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	D	H	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	T	G	S	T	V	N	A
2193-A09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	K	H	H	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	V	I	D	P	K	G	G	S	T	V	Y	A
2193-A10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	G	Y	T	V	A
2193-E07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	K	V	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	S	I	D	P	T	I	G	S	S	T	H	F	A
2193-A07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	A	S	D	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	T	G	T	T	N	Y	A
2193-E03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	A	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	G	G	S	T	R	F	A
2193-C08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	H	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	Y	P	G	S	T	Y	N	A
2193-B11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	S	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	F	T	S	Y	A

图4

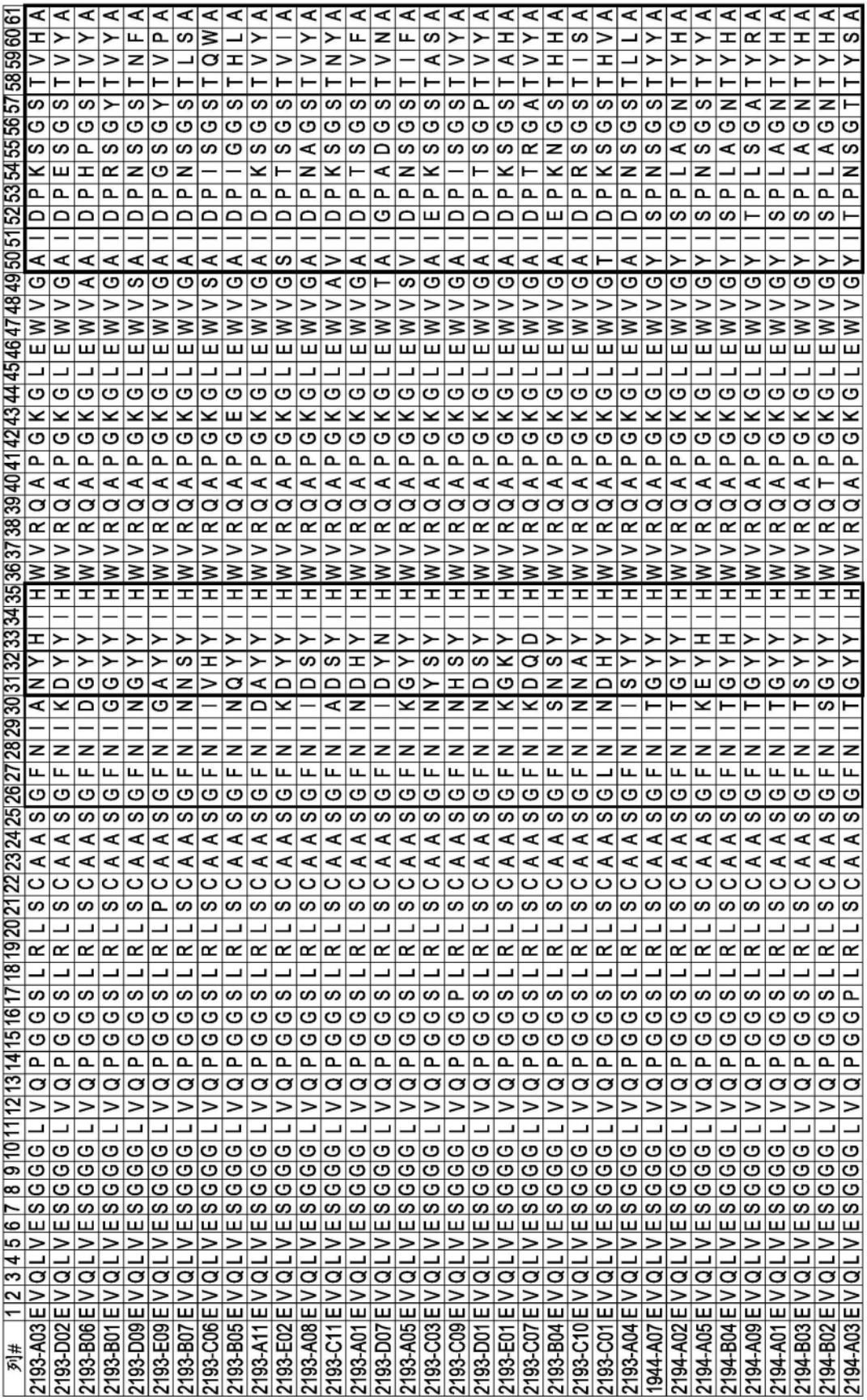


列#	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
2188-F09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-F10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
2188-B05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	Y	-	-	-	-	-	-	-	G	V	F	D	Y
1943-C02	D	S	V	K	G	R	F	A	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-D04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	A	F	D	Y
2193-E10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E06	D	S	V	K	G	R	S	T	I	S	A	D	T	P	K	S	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	R	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	V	L	D	Y
2193-D11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-D05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	G	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	V	F	H	Y
2193-D06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-C02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	E	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	F	V	F	D	Y
2193-B03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	E	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	L	R	V	L	W	S	Y	I	F	D	Y
2193-E05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	L	D	Y
2193-A06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	-	F	D	Y
2193-C04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	A	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	L	D	Y
2193-E08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	L	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	L	R	V	L	W	S	F	V	F	D	Y
2193-D08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	T	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	A	L	D	Y
2193-C05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	H	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	I	D	Y
2193-D10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-D03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	S	R	V	L	W	I	Y	V	F	D	Y
2193-A09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	T	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	S	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	S	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	Q	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-C08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B11	D	S	A	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	F	V	F	D	Y

图4(续1)

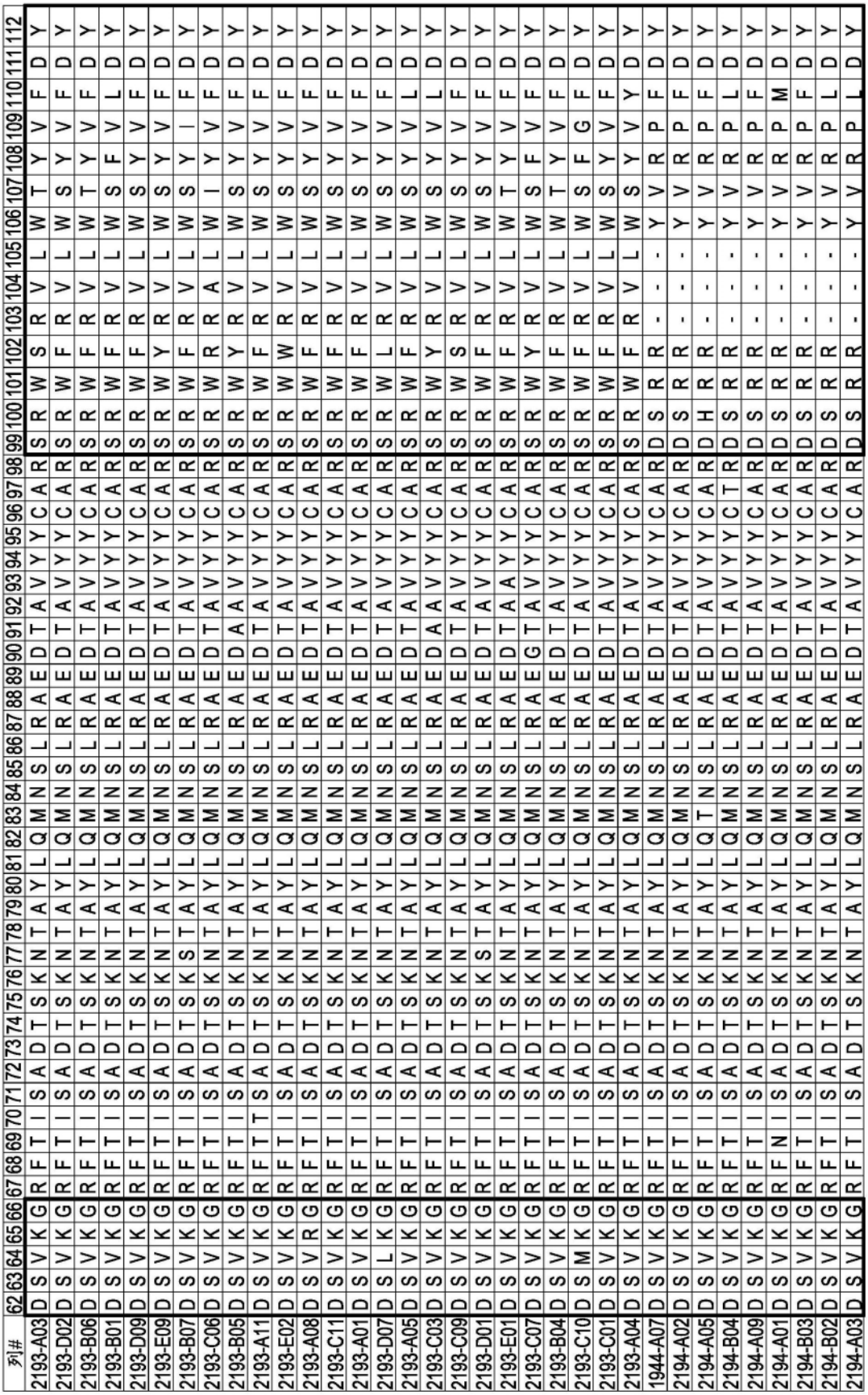
列#	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
2188-F09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-F10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2188-B05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
1943-C02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A10	W	G	R	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

图4(续2)



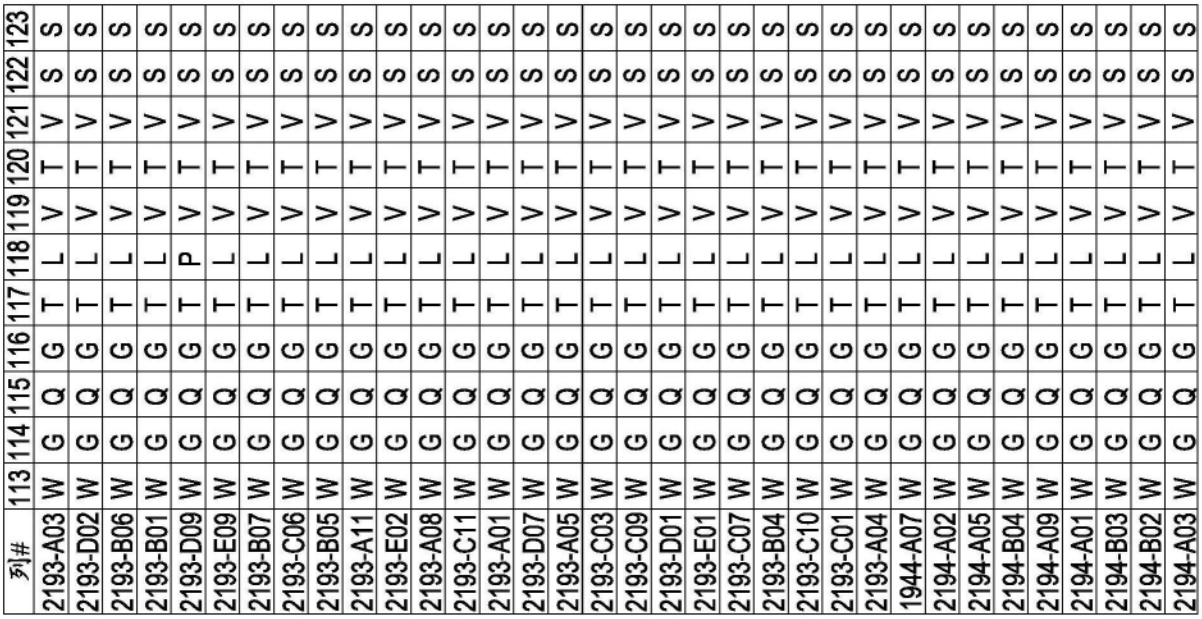
列#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
2193-A03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	A	N	Y	H	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	S	T	V	H	A
2193-D02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	D	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	E	S	G	S	T	V	Y	A
2193-B06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	D	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	A	I	D	P	H	P	G	S	T	V	Y	A
2193-B01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	G	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	R	S	G	Y	T	V	Y	A
2193-D09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	A	I	D	P	N	S	G	S	T	N	F	A
2193-E09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	P	C	A	A	S	G	F	N	I	G	A	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	G	S	G	Y	T	V	P	A
2193-B07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	N	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	S	G	S	T	L	S	A
2193-C06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	I	V	H	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	A	I	D	P	I	S	G	S	T	Q	W	A
2193-B05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	Q	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	I	G	G	S	T	H	L	A
2193-A11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	D	A	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	S	T	V	Y	A
2193-E02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	D	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	S	I	D	P	T	S	G	S	T	V	I	A
2193-A08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	I	D	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	N	A	G	S	T	V	Y	A
2193-C11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	A	D	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	A	V	I	D	P	K	S	G	S	T	N	Y	A
2193-A01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	D	H	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	T	S	G	S	T	V	F	A
2193-D07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	I	D	Y	N	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	T	A	I	G	P	A	D	G	S	T	V	N	A
2193-A05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	S	V	I	D	P	N	S	G	S	T	I	F	A
2193-C03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	Y	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	E	P	K	S	G	S	T	A	S	A
2193-C09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	P	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	H	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	I	S	G	G	S	T	V	Y	A
2193-D01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	D	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	T	S	G	P	T	V	Y	A
2193-E01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	G	K	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	K	S	G	S	T	A	H	A
2193-C07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	D	Q	D	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	T	R	G	A	T	V	Y	A
2193-B04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	N	S	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	E	P	K	N	G	S	T	H	H	A
2193-C10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	N	N	A	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	R	S	G	S	T	I	S	A
2193-C01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	L	N	I	N	D	H	H	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	T	I	D	P	K	S	G	S	T	H	V	A
2193-A04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	I	S	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	A	I	D	P	P	N	S	G	S	T	L	L	A
1944-A07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	I	I	S	P	N	S	G	S	T	Y	Y	A
2194-A02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	A
2194-A05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	K	E	Y	H	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	S	T	Y	Y	A
2194-B04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	H	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	A
2194-A09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	S	G	G	A	T	Y	R	A
2194-A01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	A
2194-B03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	S	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	A
2194-B02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	T	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	A
2194-A03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	G	P	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	T	P	N	S	G	T	T	Y	S	A

图5



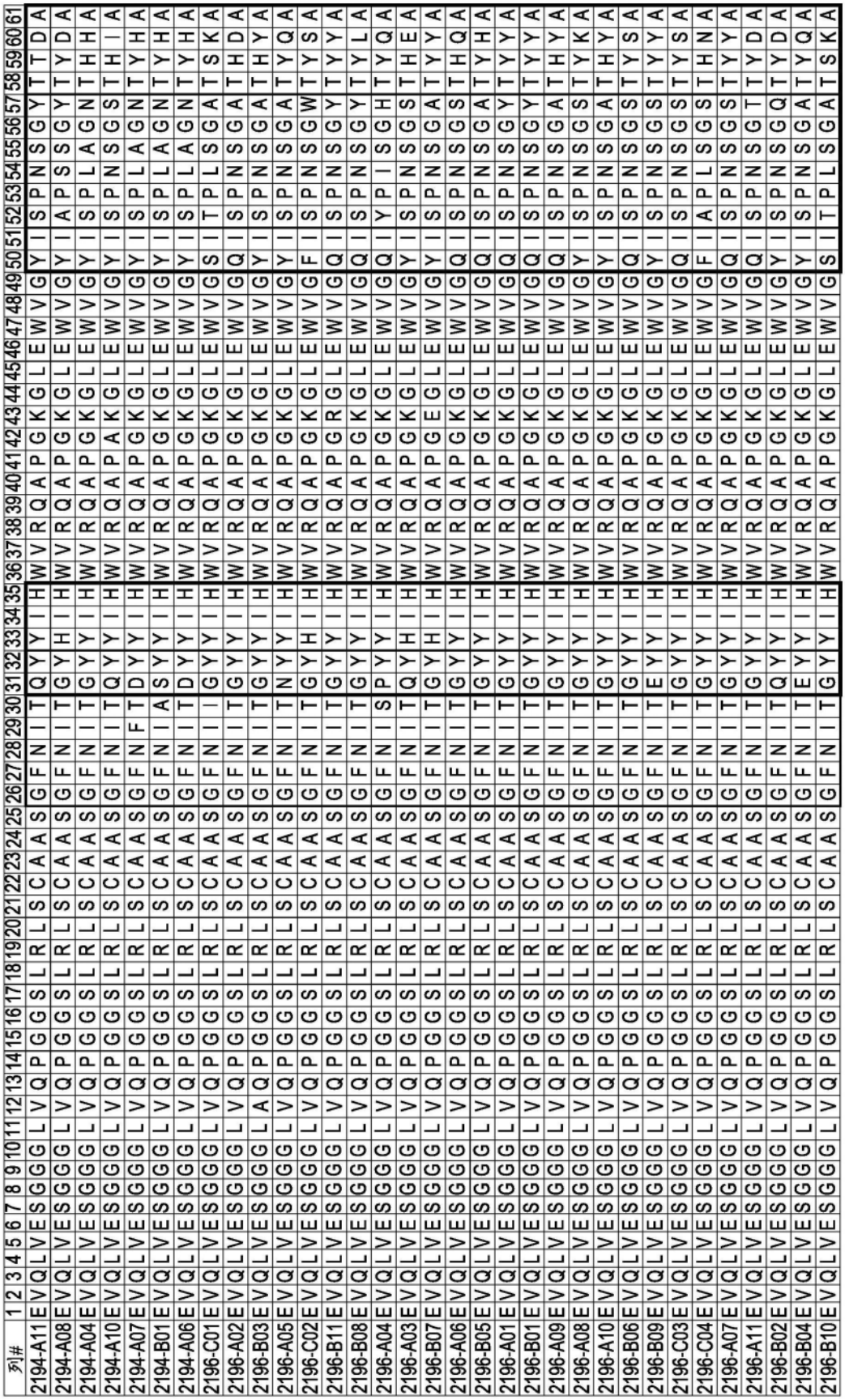
列#	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
2193-A03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	S	R	V	L	W	T	Y	V	F	D	Y
2193-D02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	T	Y	V	F	D	Y
2193-B01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	F	V	L	D	Y
2193-D09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-B07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	S	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	I	F	D	Y
2193-C06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	R	R	A	L	W	I	Y	V	F	D	Y
2193-B05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	A	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A11	D	S	V	K	G	R	F	T	T	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	W	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A08	D	S	V	R	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-C11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-D07	D	S	L	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	L	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	L	D	Y
2193-C03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	A	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	Y	V	L	D	Y
2193-C09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	S	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-D01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	S	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-E01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	T	Y	V	F	D	Y
2193-C07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	G	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	Y	R	V	L	W	S	F	V	F	D	Y
2193-B04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	T	Y	V	F	D	Y
2193-C10	D	S	M	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	F	G	F	D	Y
2193-C01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	F	D	Y
2193-A04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	S	R	W	F	R	V	L	W	S	Y	V	Y	D	Y
1944-A07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	Y	R	P	F	D	Y
2194-A02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	Y	R	P	F	D	Y
2194-A05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	T	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	Y	R	P	F	D	Y
2194-B04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	H	R	R	-	-	L	W	S	Y	R	P	L	D	Y
2194-A09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	Y	R	P	F	D	Y
2194-A01	D	S	V	K	G	R	F	N	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	Y	R	P	M	D	Y
2194-B03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	T	Y	V	R	P	F	D	Y
2194-B02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	F	V	R	P	L	D	Y
2194-A03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	R	-	-	L	W	S	Y	V	R	P	L	D	Y

图5(续1)



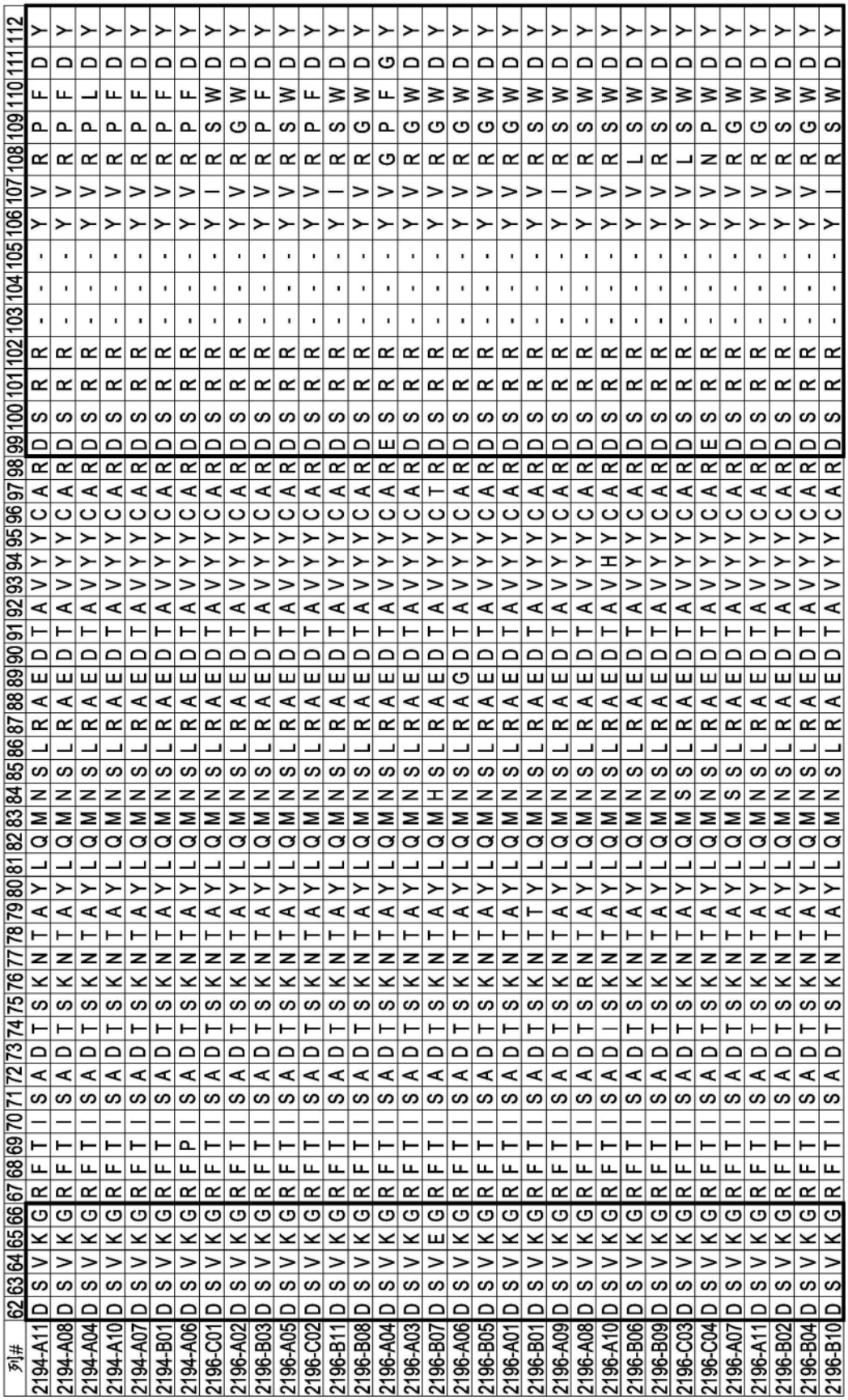
列#	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
2193-A03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D09	W	G	Q	G	T	P	V	T	V	S	S
2193-E09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-D01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-E01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-B04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-C01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2193-A04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
1944-A07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-B04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-B03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-B02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

图5(续2)



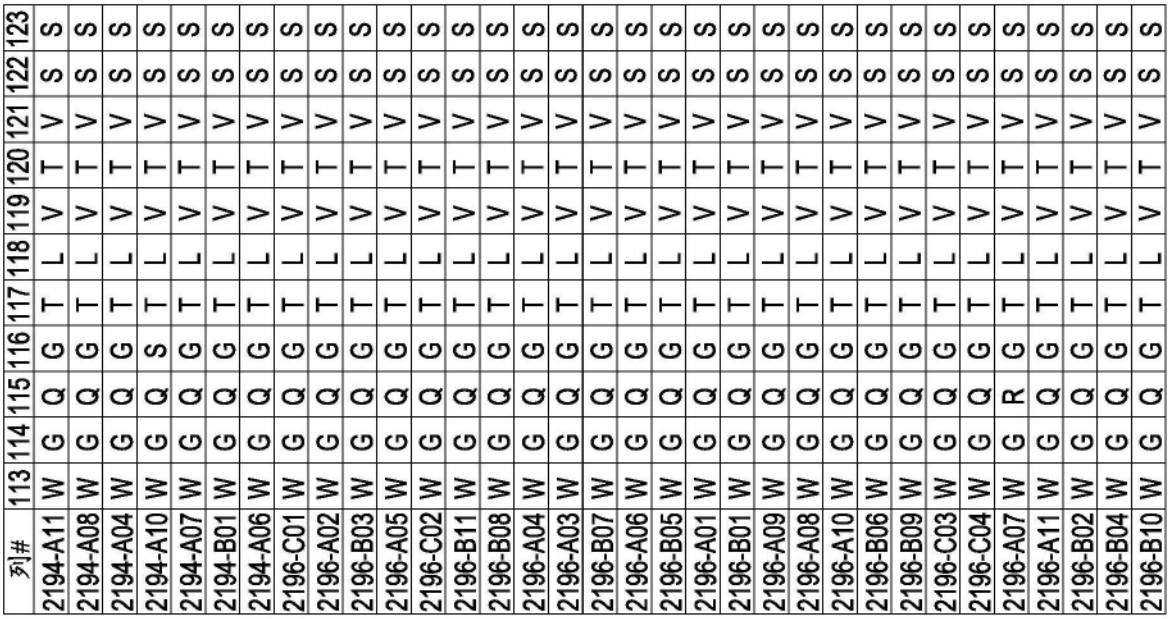
列#	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61
2194-A11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	Q	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	Y	T	T	D	A
2194-A08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	H	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	A	P	S	S	G	Y	T	Y	D	A
2194-A04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	H	A
2194-A10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	Q	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	A	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	S	T	H	I	A
2194-A07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	F	T	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	H	A
2194-B01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	A	S	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	H	A
2194-A06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	D	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	L	A	G	N	T	Y	H	H	A
2196-C01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	—	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	S	I	T	P	L	S	G	A	T	S	K	A
2196-A02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	A	T	H	D	A
2196-B03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	A	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	A	T	H	Y	A
2196-A05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	N	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	A	T	Y	Q	A
2196-C02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	H	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	F	I	S	P	N	S	G	W	T	Y	S	A
2196-B11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	R	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	Y	T	Y	L	A
2196-B08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	Y	T	Y	Q	A
2196-A04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	S	P	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	I	S	G	H	T	Y	Q	A
2196-A03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	Q	Y	H	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	S	T	H	E	A
2196-B07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	H	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	E	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	A	T	Y	Y	A
2196-A06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	S	T	H	Q	A
2196-B05	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	A	T	Y	H	A
2196-A01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	Y	T	Y	Y	A
2196-B01	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	Y	T	Y	Y	A
2196-A09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	I	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	A	T	H	Y	A
2196-A08	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	I	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	S	T	Y	K	A
2196-A10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	A	T	H	Y	A
2196-B06	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	G	S	T	Y	S	A
2196-B09	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	E	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	G	S	T	Y	Y	A
2196-C03	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	Q	Y	I	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	S	T	Y	S	A
2196-C04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	F	I	A	P	L	S	G	G	S	T	H	N	A
2196-A07	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	S	T	Y	Y	A
2196-A11	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Q	I	S	P	N	S	G	T	T	H	D	A
2196-B02	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	Q	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	Q	T	Y	D	A
2196-B04	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	E	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	Y	I	S	P	N	S	G	A	T	Y	Q	A
2196-B10	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	N	I	T	G	Y	Y	I	H	W	V	R	Q	A	P	G	K	G	L	E	W	V	G	S	I	T	P	L	S	G	A	T	S	K	A

图6



列#	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
2194-A11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2194-A08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2194-A04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	L	D	Y
2194-A10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2194-A07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2194-B01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2194-A06	D	S	V	K	G	R	F	P	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2196-C01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	I	R	S	W	D	Y
2196-A02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-B03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2196-A05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	S	W	D	Y
2196-C02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	P	F	D	Y
2196-B11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	I	R	S	W	D	Y
2196-B08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-A04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	R	-	-	-	Y	V	G	P	F	G	Y
2196-A03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	H	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	T	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-B07	D	S	V	E	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-A06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	G	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-B05	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-A01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-B01	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	T	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	S	W	D	Y
2196-A09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	I	R	S	W	D	Y
2196-A08	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	R	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	S	W	D	Y
2196-A10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	-	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	H	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	S	W	D	Y
2196-B06	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	L	S	W	D	Y
2196-B09	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	S	W	D	Y
2196-C03	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	S	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	L	S	W	D	Y
2196-C04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	E	S	R	-	-	-	Y	V	N	P	W	D	Y
2196-A07	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	S	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-A11	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-B02	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	S	W	D	Y
2196-B04	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	V	R	G	W	D	Y
2196-B10	D	S	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	D	S	R	-	-	-	Y	I	R	S	W	D	Y

图6(续1)



列#	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123
2194-A11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A10	W	G	Q	S	T	L	V	T	V	S	S
2194-A07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-B01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2194-A06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-C01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-C02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B07	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B05	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B01	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A08	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B06	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B09	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-C03	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-C04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A07	W	G	R	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-A11	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B02	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B04	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
2196-B10	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

图6(续2)

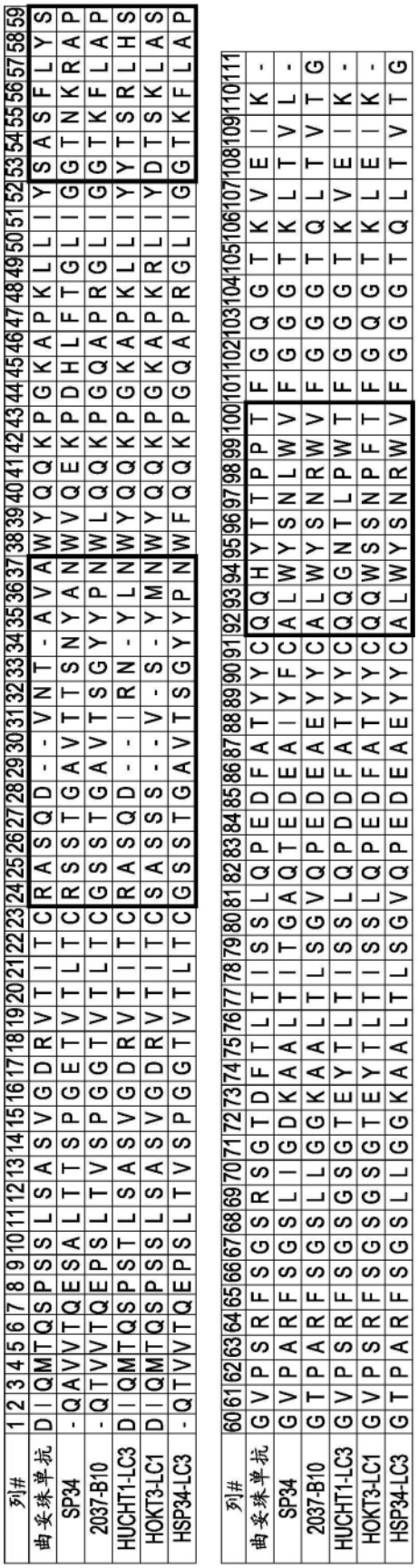

列#
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59
60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111
曲妥珠单抗
SP34
2037-B10
HUCHT1-LC3
HOKT3-LC1
HSP34-LC3

图7

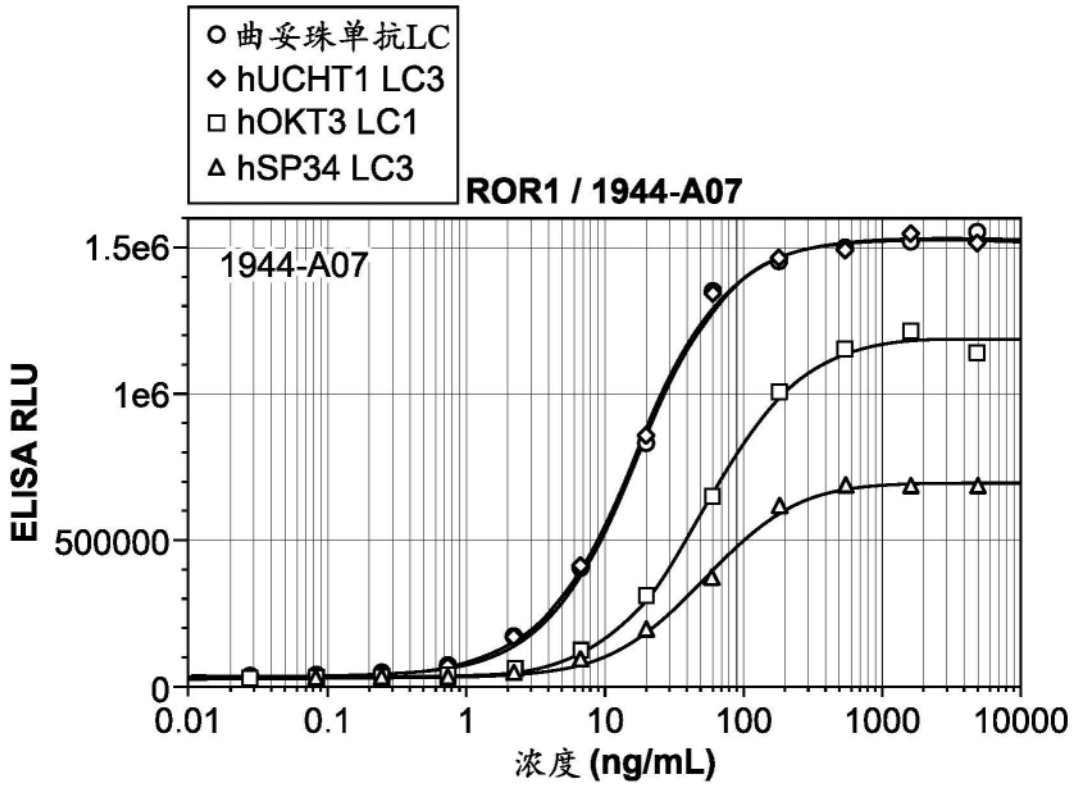

曲妥珠单抗LC
hUCHT1 LC3
hOKT3 LC1
hSP34 LC3
ROR1 / 1944-A07
1944-A07
ELISA RLU
1.5e6
1e6
500000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
浓度 (ng/mL)

图8A

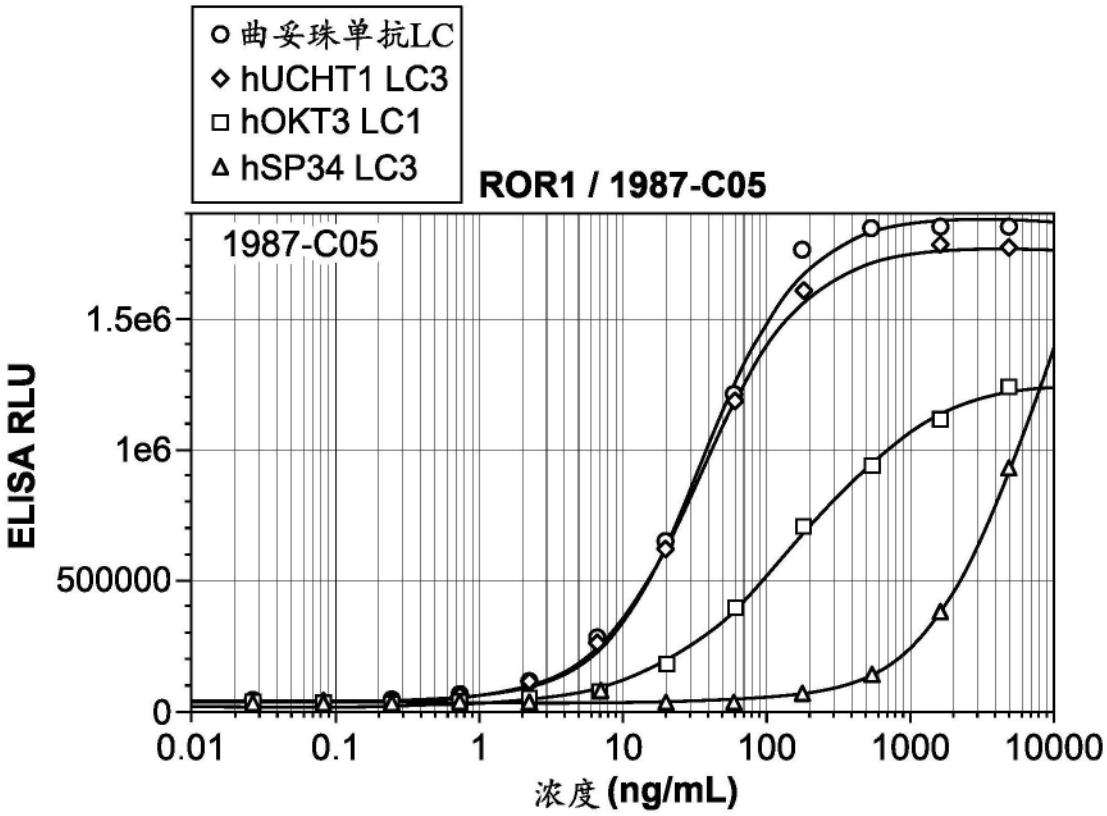

曲妥珠单抗LC
hUCHT1 LC3
hOKT3 LC1
hSP34 LC3
ROR1 / 1987-C05
1987-C05
ELISA RLU
1.5e6
1e6
500000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
浓度 (ng/mL)

图8B

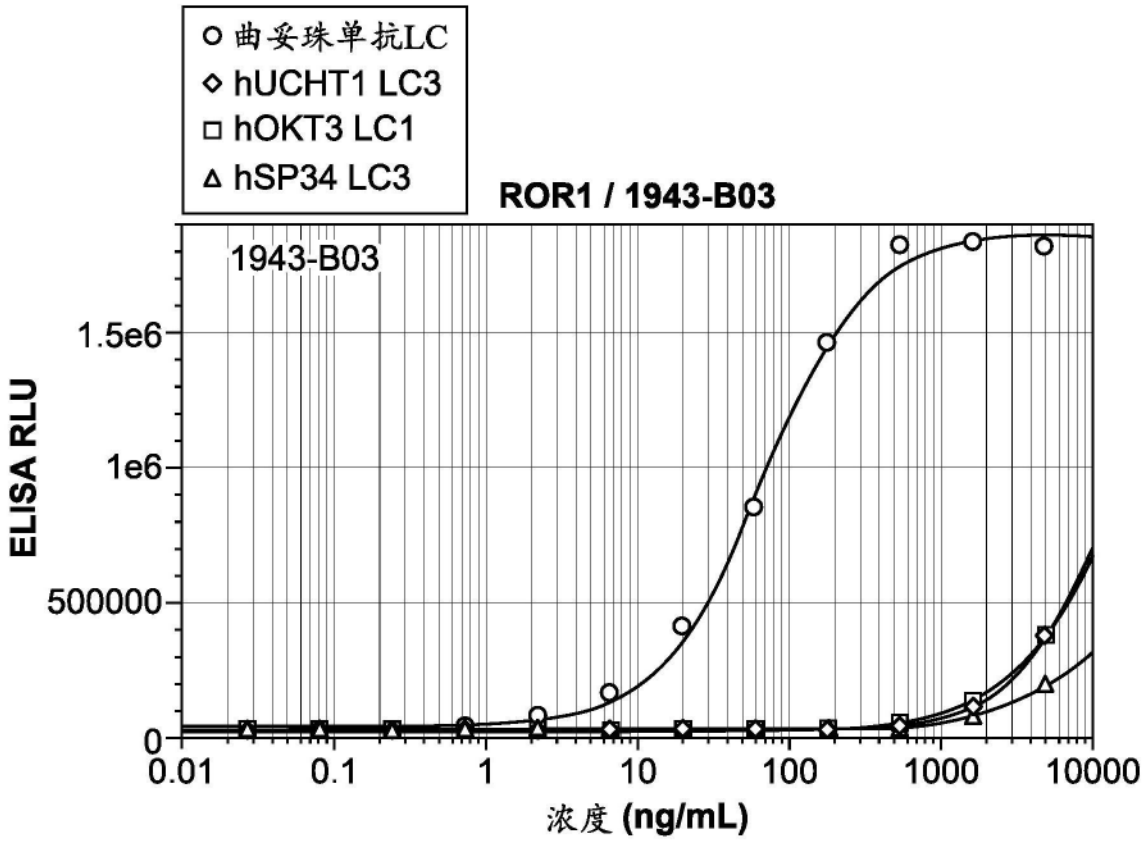

曲妥珠单抗LC
hUCHT1 LC3
hOKT3 LC1
hSP34 LC3
ROR1 / 1943-B03
1943-B03
ELISA RLU
1.5e6
1e6
500000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
浓度 (ng/mL)

图8C

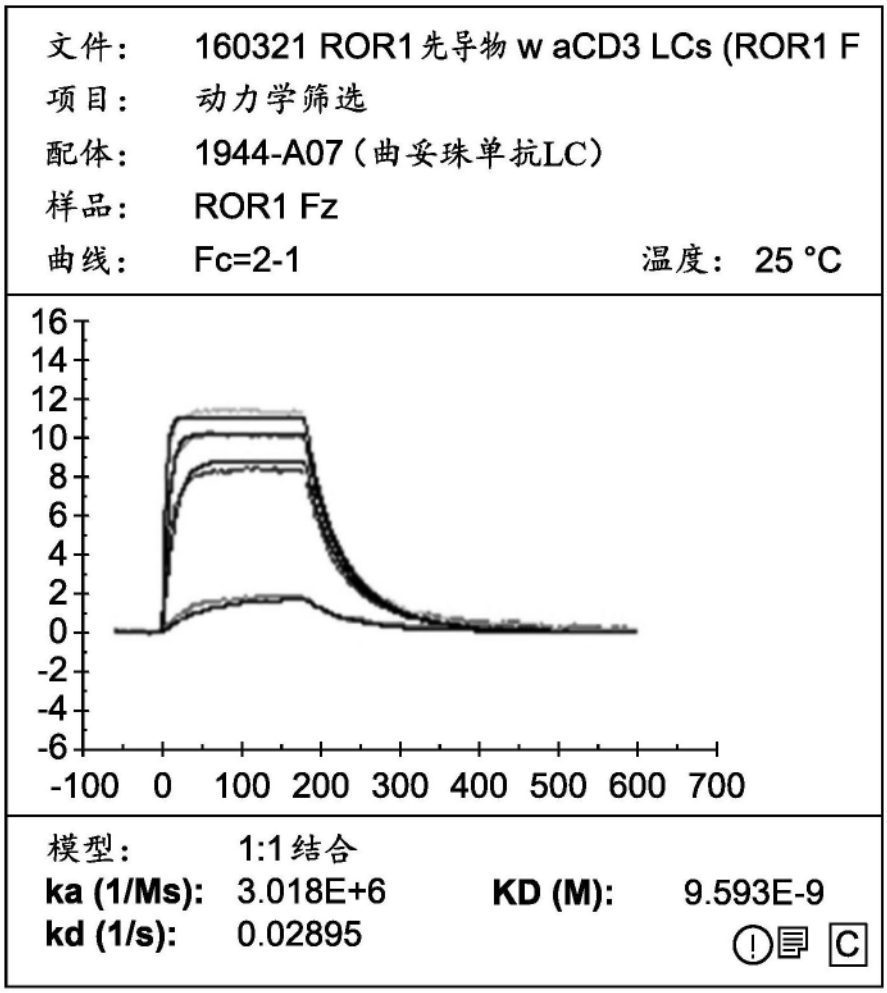

文件: 160321 ROR1先导物 w aCD3 LCs (ROR1 F
项目: 动力学筛选
配体: 1944-A07（曲妥珠单抗LC）
样品: ROR1 Fz
曲线: Fc=2-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1结合
ka (1/Ms): 3.018E+6
KD (M): 9.593E-9
kd (1/s): 0.02895
C

图9A

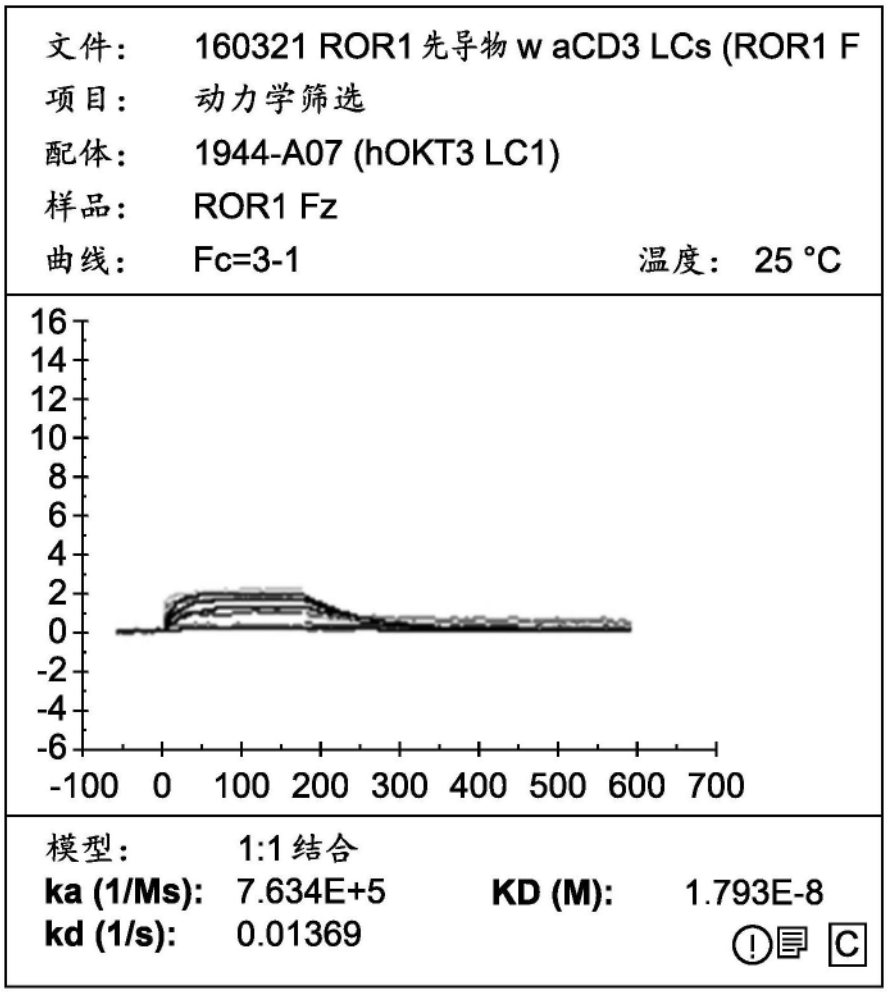

文件: 160321 ROR1先导物w aCD3 LCs (ROR1 F
项目: 动力学筛选
配体: 1944-A07 (hOKT3 LC1)
样品: ROR1 Fz
曲线: Fc=3-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1结合
ka (1/Ms): 7.634E+5
KD (M): 1.793E-8
kd (1/s): 0.01369

图9B

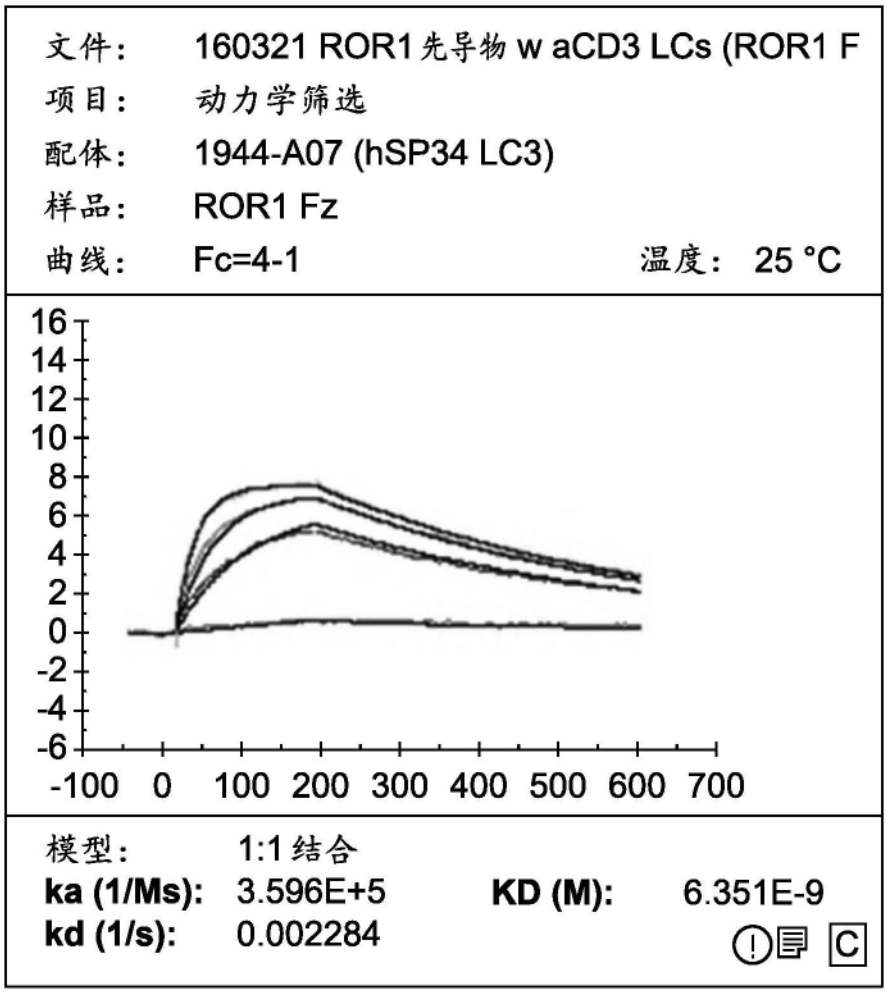

文件: 160321 ROR1先导物 w aCD3 LCs (ROR1 F
项目: 动力学筛选
配体: 1944-A07 (hSP34 LC3)
样品: ROR1 Fz
曲线: Fc=4-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1结合
ka (1/Ms): 3.596E+5
KD (M): 6.351E-9
kd (1/s): 0.002284

图9C

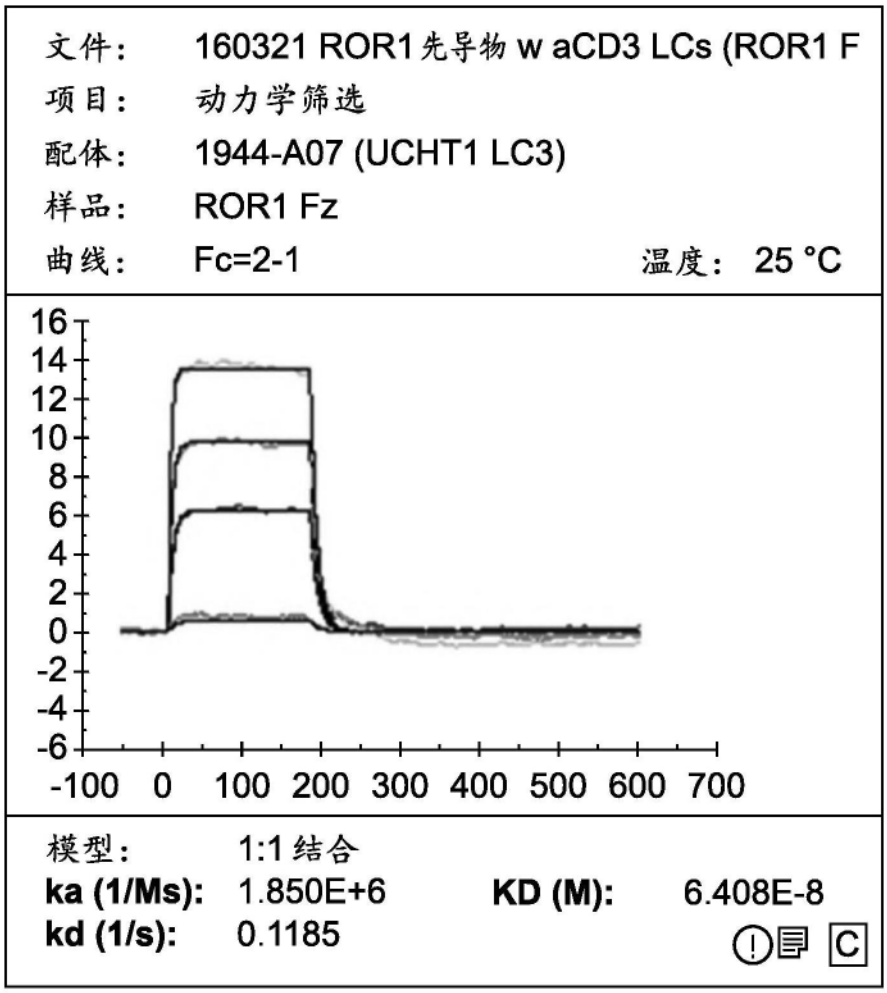

文件: 160321 ROR1先导物 w aCD3 LCs (ROR1 F
项目: 动力学筛选
配体: 1944-A07 (UCHT1 LC3)
样品: ROR1 Fz
曲线: Fc=2-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1 结合
ka (1/Ms): 1.850E+6
KD (M): 6.408E-8
kd (1/s): 0.1185
C

图9D

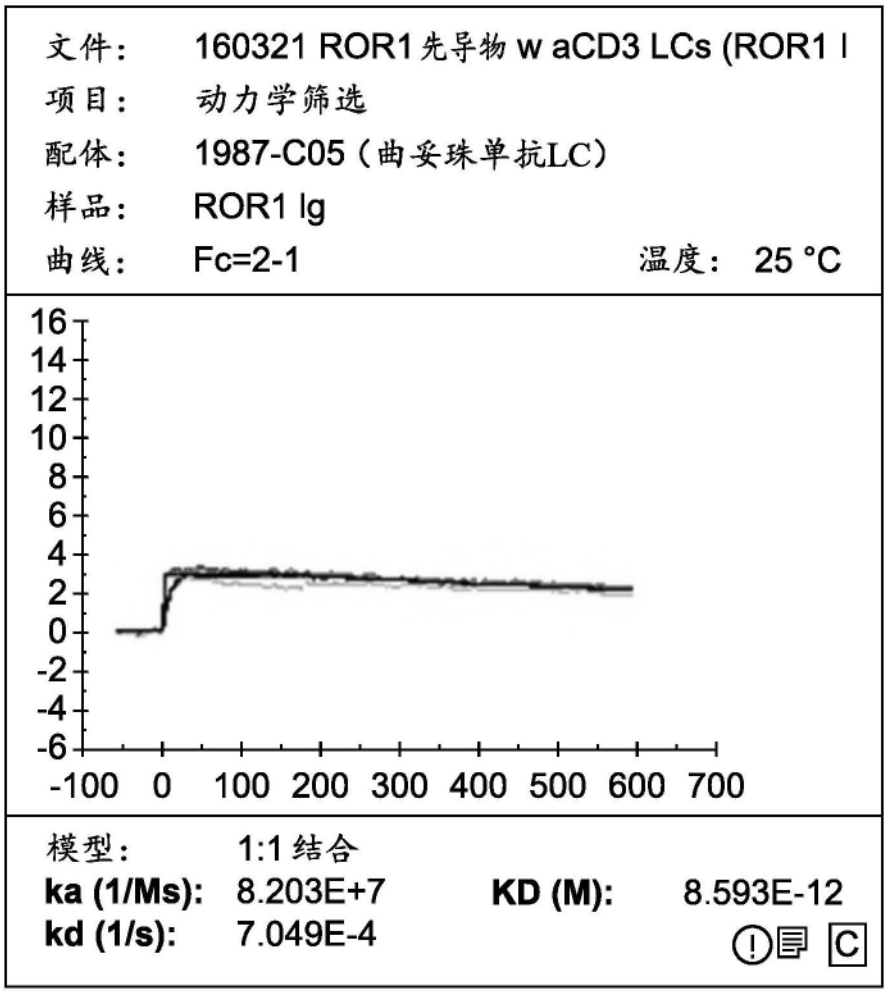

文件: 160321 ROR1先导物 w aCD3 LCs (ROR1 I
项目: 动力学筛选
配体: 1987-C05（曲妥珠单抗LC）
样品: ROR1 Ig
曲线: Fc=2-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1 结合
ka (1/Ms): 8.203E+7
KD (M): 8.593E-12
kd (1/s): 7.049E-4
C

图9E

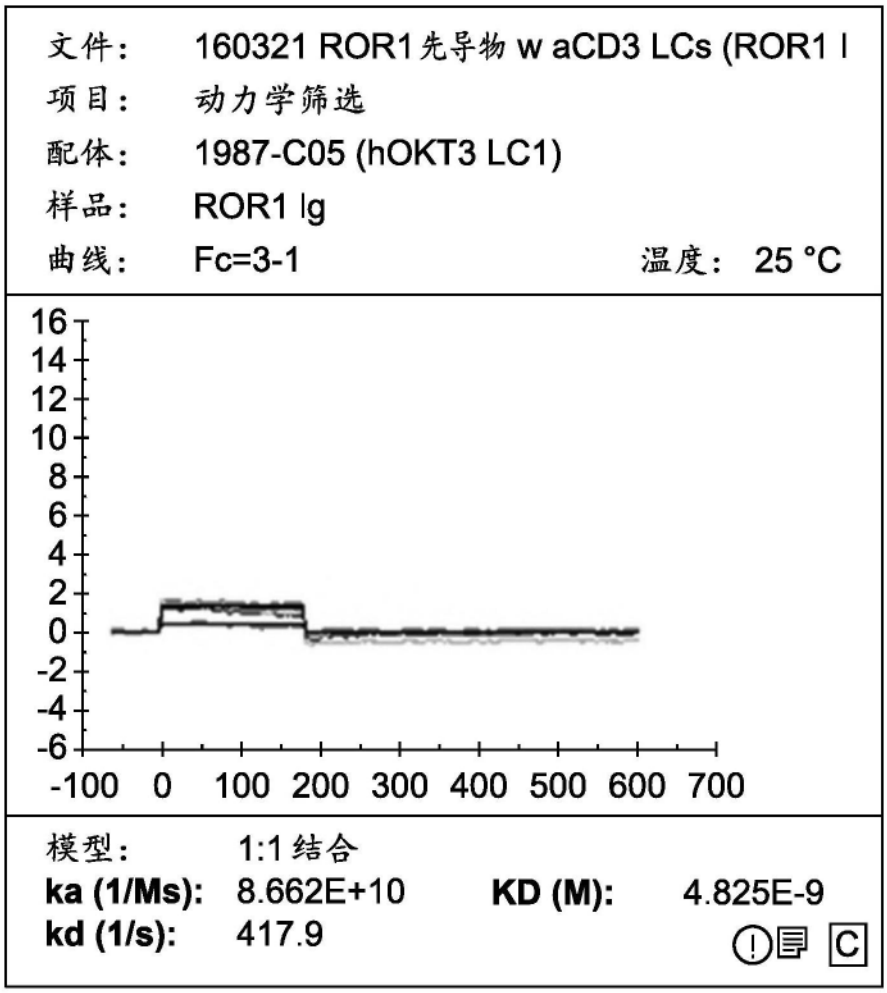

文件: 160321 ROR1先导物 w aCD3 LCs (ROR1 I
项目: 动力学筛选
配体: 1987-C05 (hOKT3 LC1)
样品: ROR1 Ig
曲线: Fc=3-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1 结合
ka (1/Ms): 8.662E+10
KD (M): 4.825E-9
kd (1/s): 417.9
C

图9F

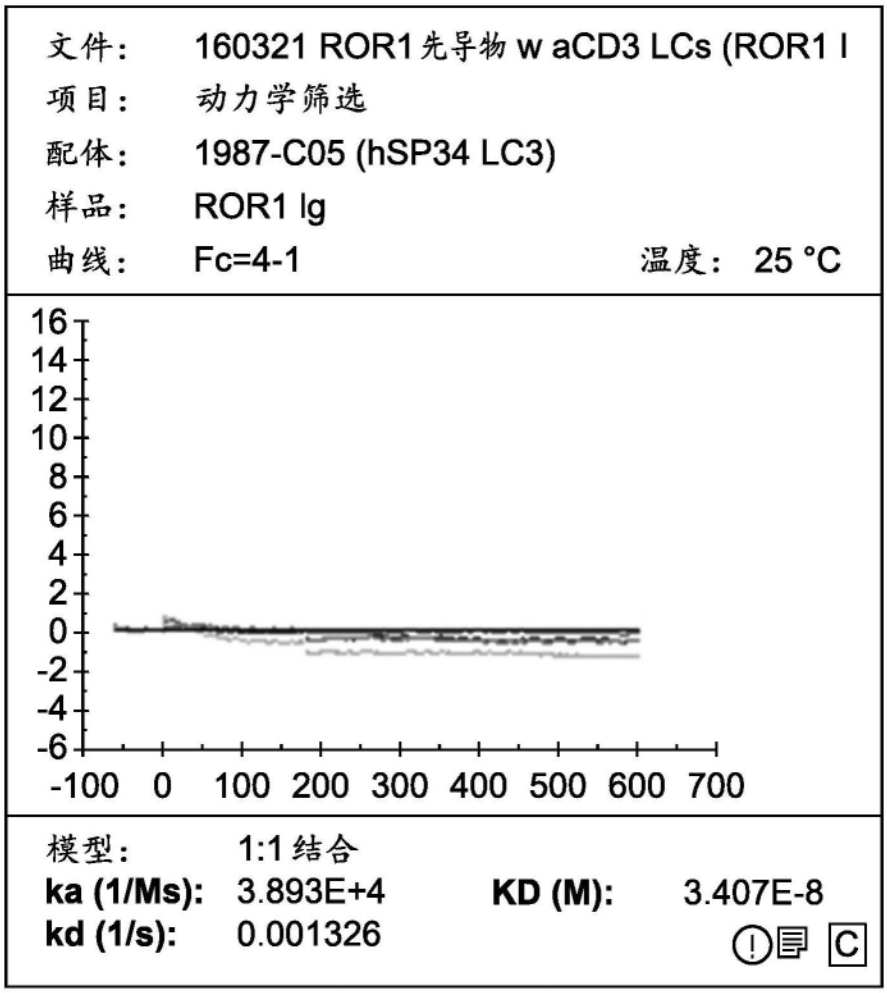

文件: 160321 ROR1先导物 w aCD3 LCs (ROR1 I
项目: 动力学筛选
配体: 1987-C05 (hSP34 LC3)
样品: ROR1 Ig
曲线: Fc=4-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1 结合
ka (1/Ms): 3.893E+4
KD (M): 3.407E-8
kd (1/s): 0.001326
C

图9G

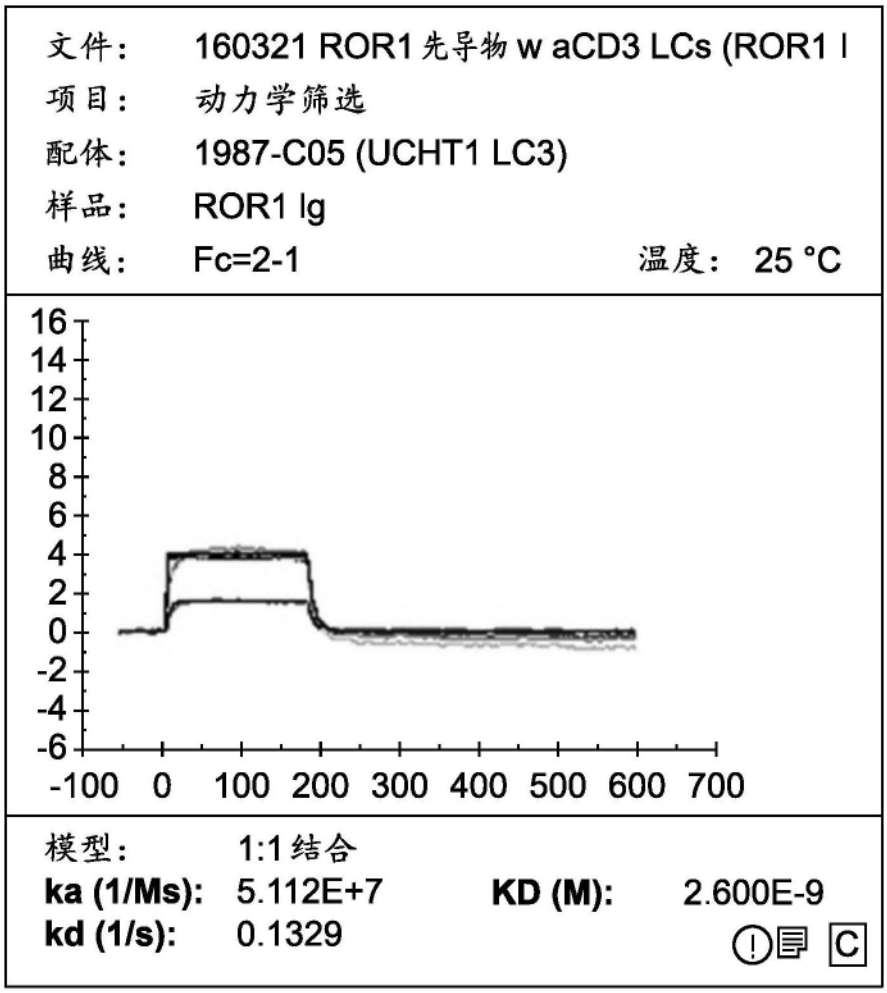

文件: 160321 ROR1 先导物 w aCD3 LCs (ROR1 I
项目: 动力学筛选
配体: 1987-C05 (UCHT1 LC3)
样品: ROR1 Ig
曲线: Fc=2-1
温度: 25 °C
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-100 0 100 200 300 400 500 600 700
模型: 1:1 结合
ka (1/Ms): 5.112E+7
KD (M): 2.600E-9
kd (1/s): 0.1329
C

图9H

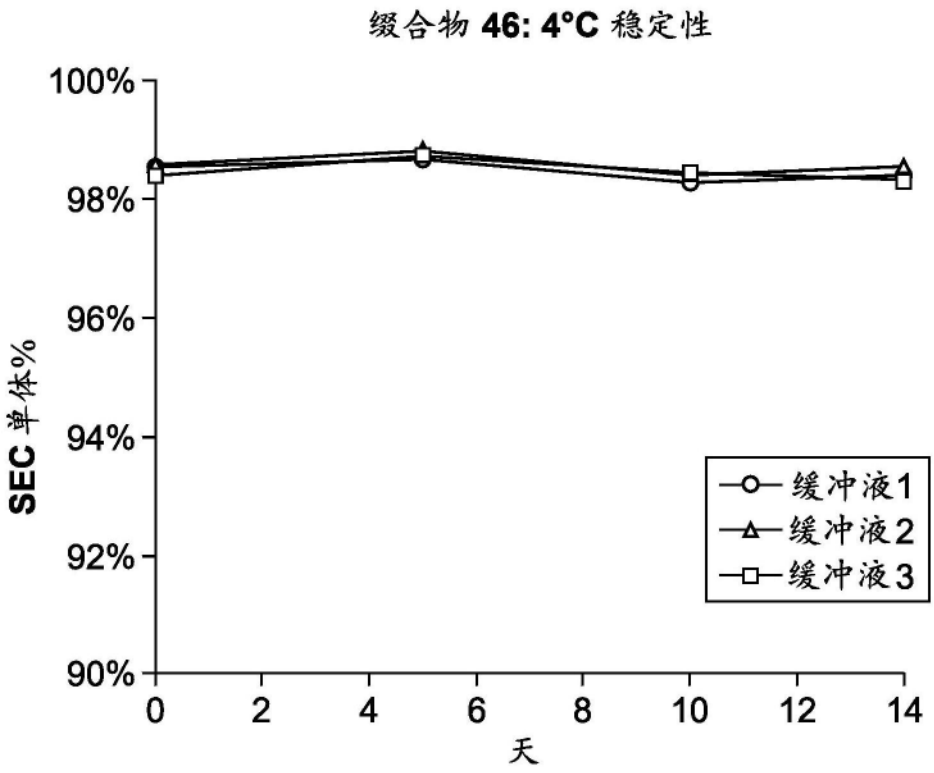

缀合物 46: 4°C 稳定性
100%
98%
96%
94%
92%
90%
SEC 单体%
0
2
4
6
8
10
12
14
天
缓冲液1
缓冲液2
缓冲液3

图10A

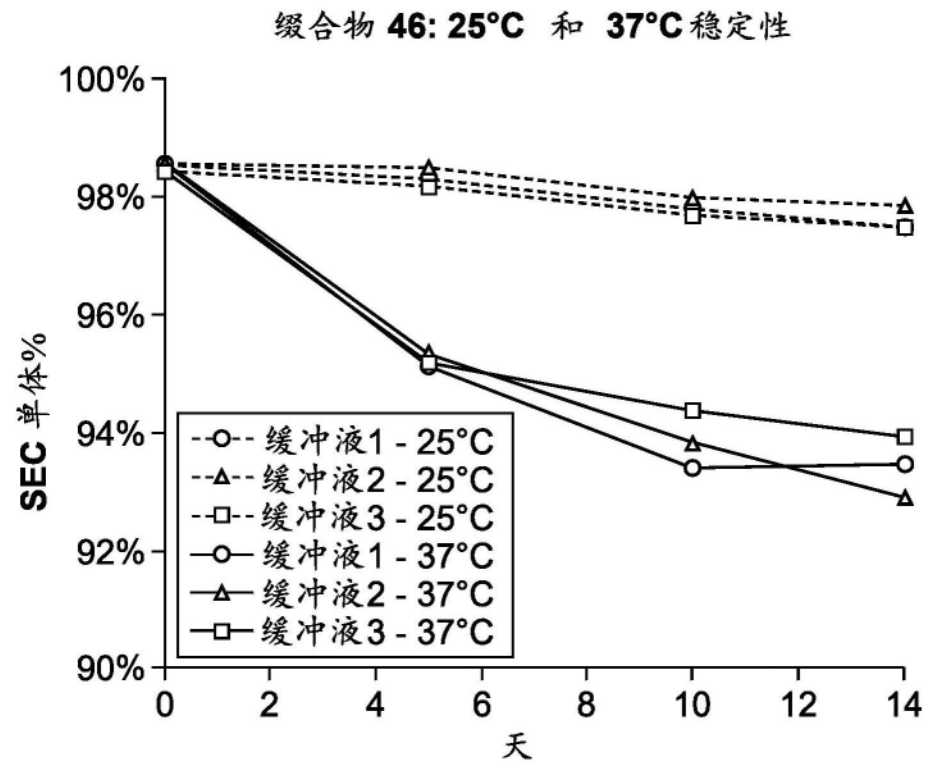

缀合物 46: 25°C 和 37°C 稳定性
100%
98%
96%
94%
92%
90%
SEC 单体%
0
2
4
6
8
10
12
14
天
缓冲液1 - 25°C
缓冲液2 - 25°C
缓冲液3 - 25°C
缓冲液1 - 37°C
缓冲液2 - 37°C
缓冲液3 - 37°C

图10B

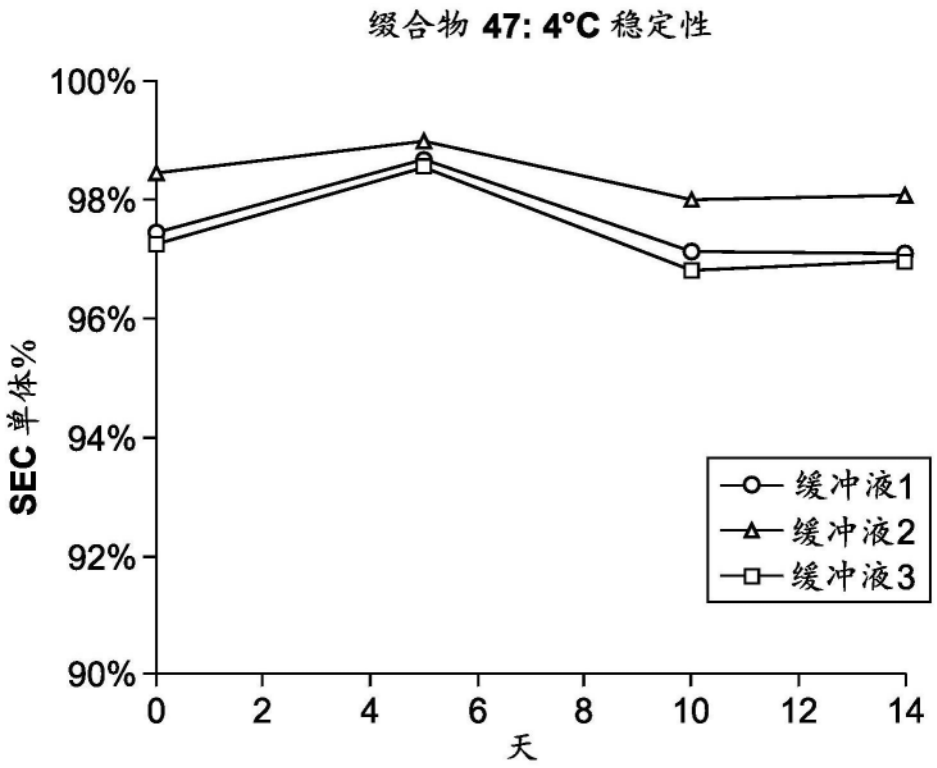

缀合物 47: 4°C 稳定性
100%
98%
96%
94%
92%
90%
SEC 单体%
0
2
4
6
8
10
12
14
天
缓冲液1
缓冲液2
缓冲液3

图10C

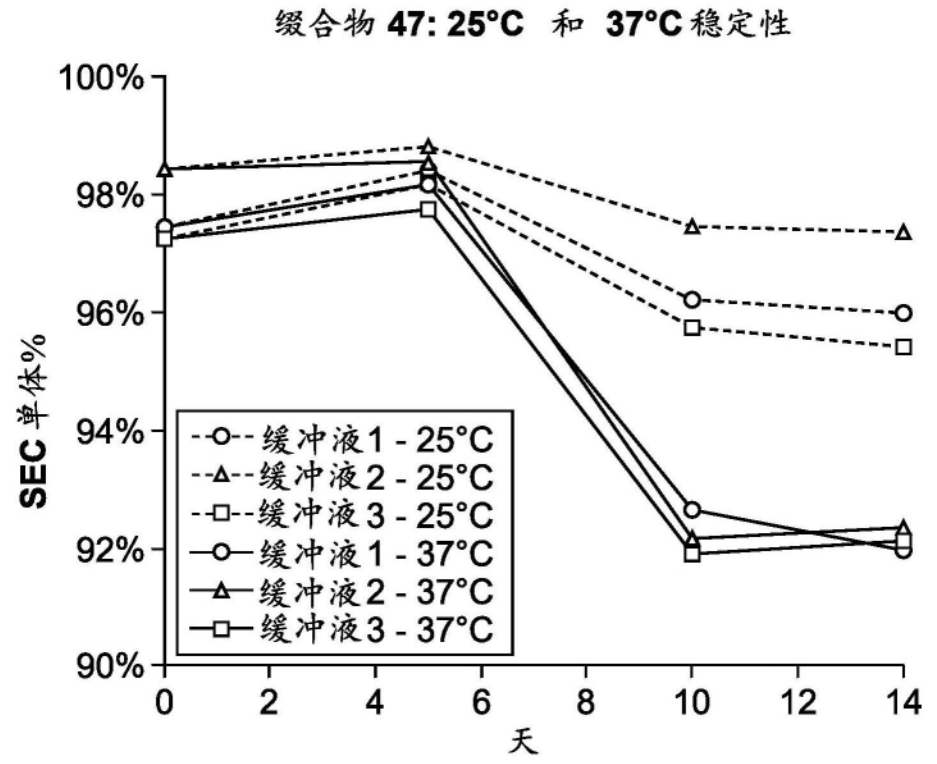

缀合物 47: 25°C 和 37°C 稳定性
100%
98%
96%
94%
92%
90%
SEC 单体%
0
2
4
6
8
10
12
14
天
缓冲液1 - 25°C
缓冲液2 - 25°C
缓冲液3 - 25°C
缓冲液1 - 37°C
缓冲液2 - 37°C
缓冲液3 - 37°C

图10D

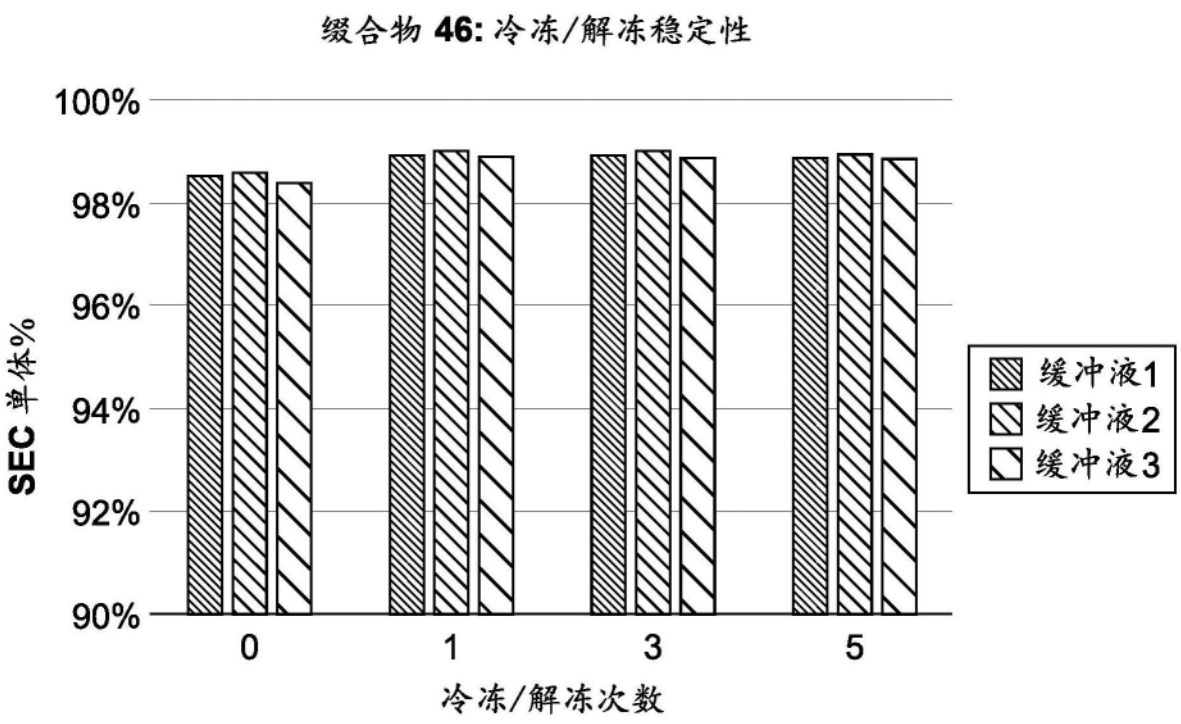

缀合物 46: 冷冻/解冻稳定性
100%
98%
96%
94%
92%
90%
SEC 单体%
0
1
3
5
冷冻/解冻次数
缓冲液1
缓冲液2
缓冲液3

图10E

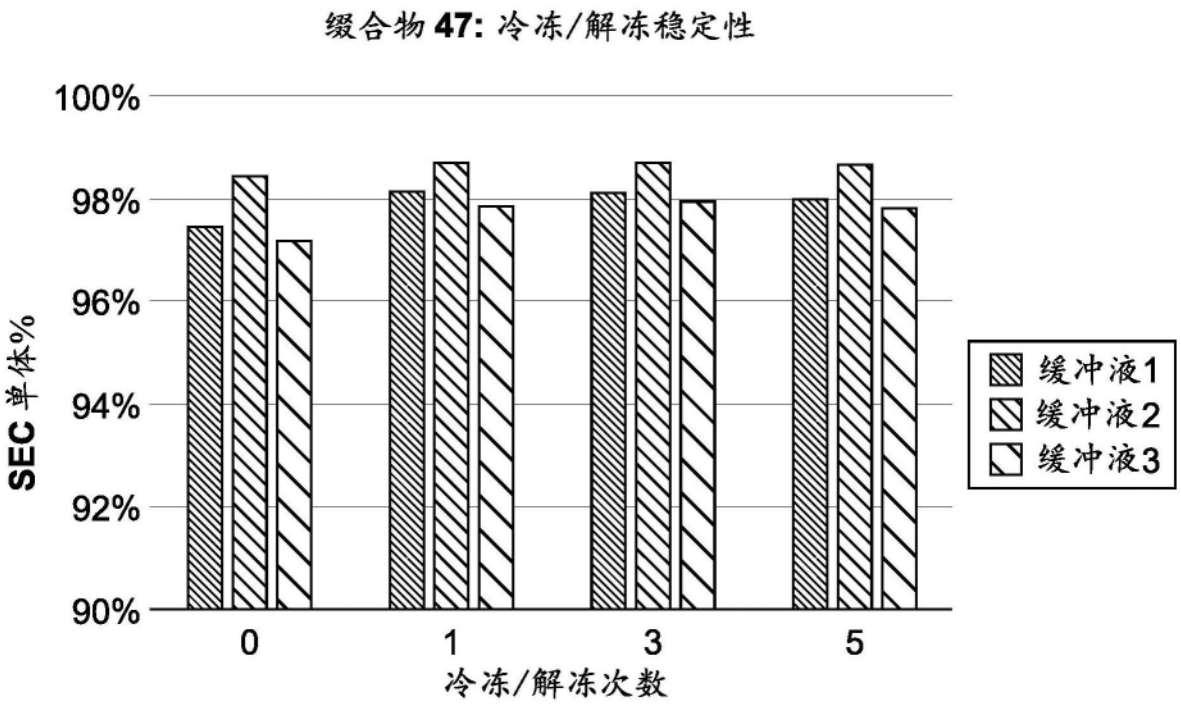

缀合物 47: 冷冻/解冻稳定性
100%
98%
96%
94%
92%
90%
SEC 单体%
0
1
3
5
冷冻/解冻次数
缓冲液1
缓冲液2
缓冲液3

图10F

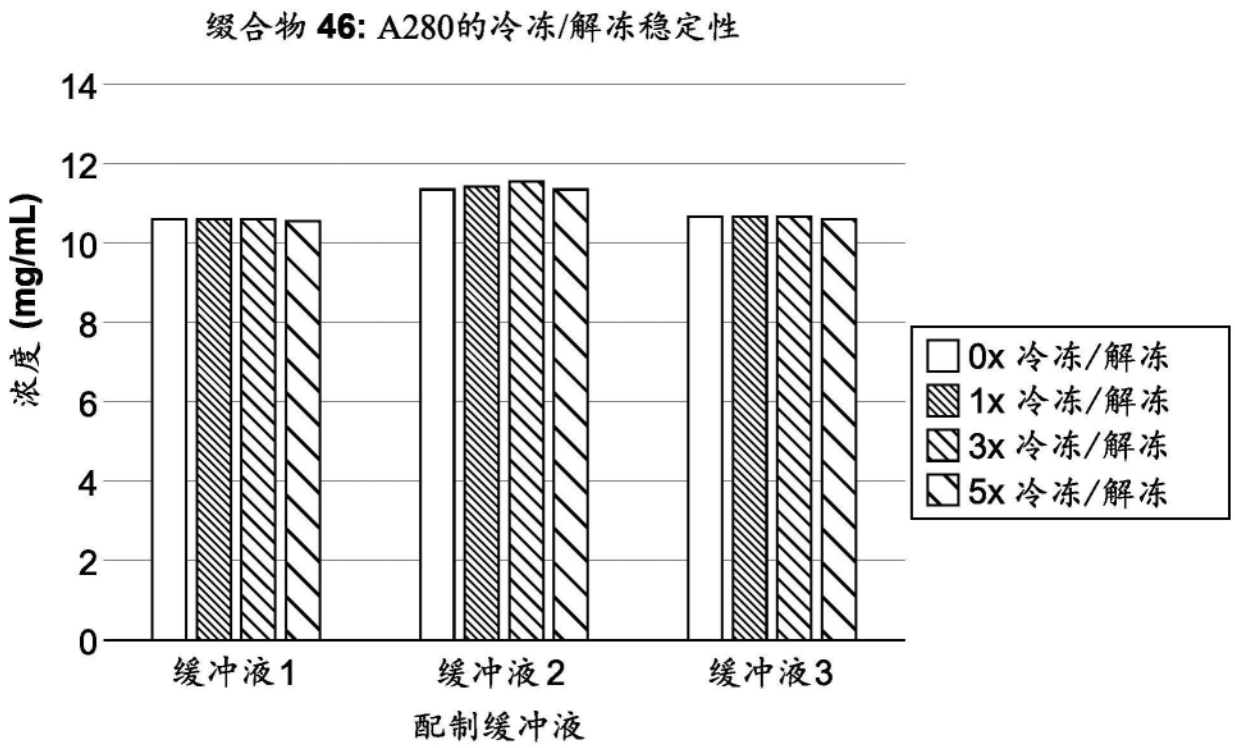

缀合物 46: A280的冷冻/解冻稳定性
浓度 (mg/mL)
14
12
10
8
6
4
2
0
缓冲液1
缓冲液2
缓冲液3
配制缓冲液
0x 冷冻/解冻
1x 冷冻/解冻
3x 冷冻/解冻
5x 冷冻/解冻

图10G

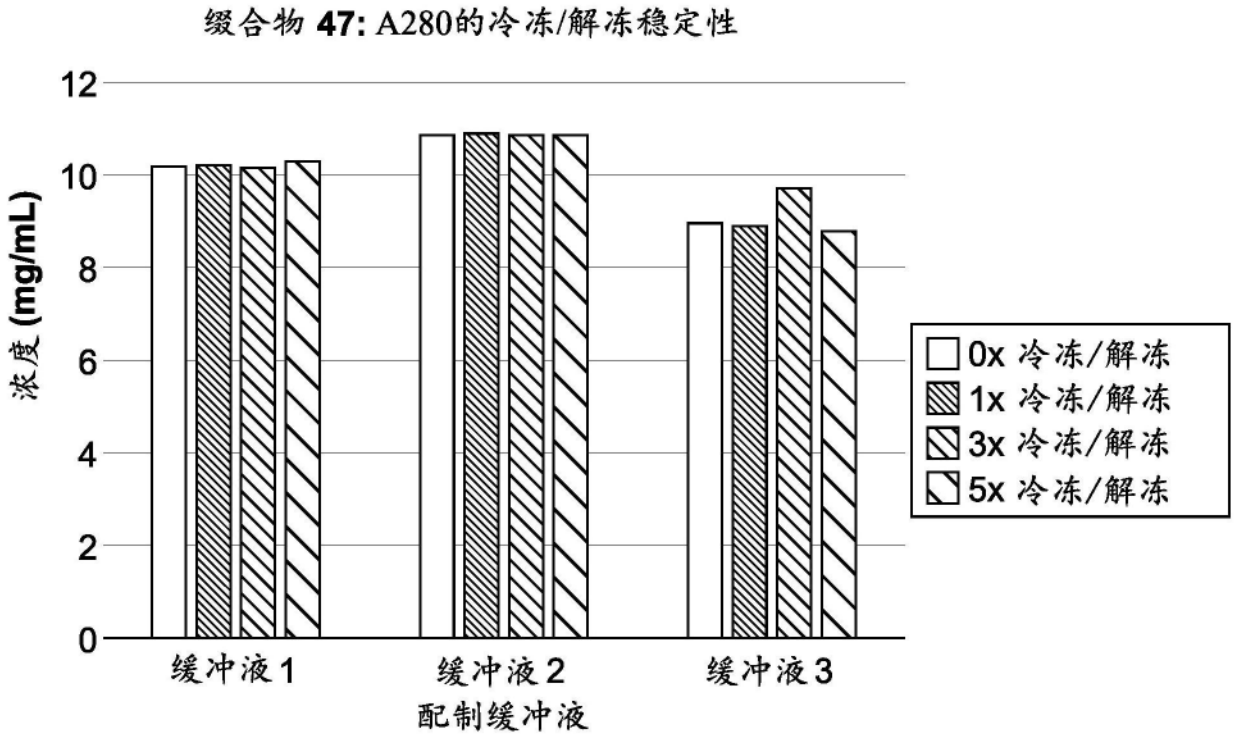

缀合物 47: A280的冷冻/解冻稳定性
浓度 (mg/mL)
12
10
8
6
4
2
0
缓冲液1
缓冲液2
缓冲液3
配制缓冲液
0x 冷冻/解冻
1x 冷冻/解冻
3x 冷冻/解冻
5x 冷冻/解冻

图10H

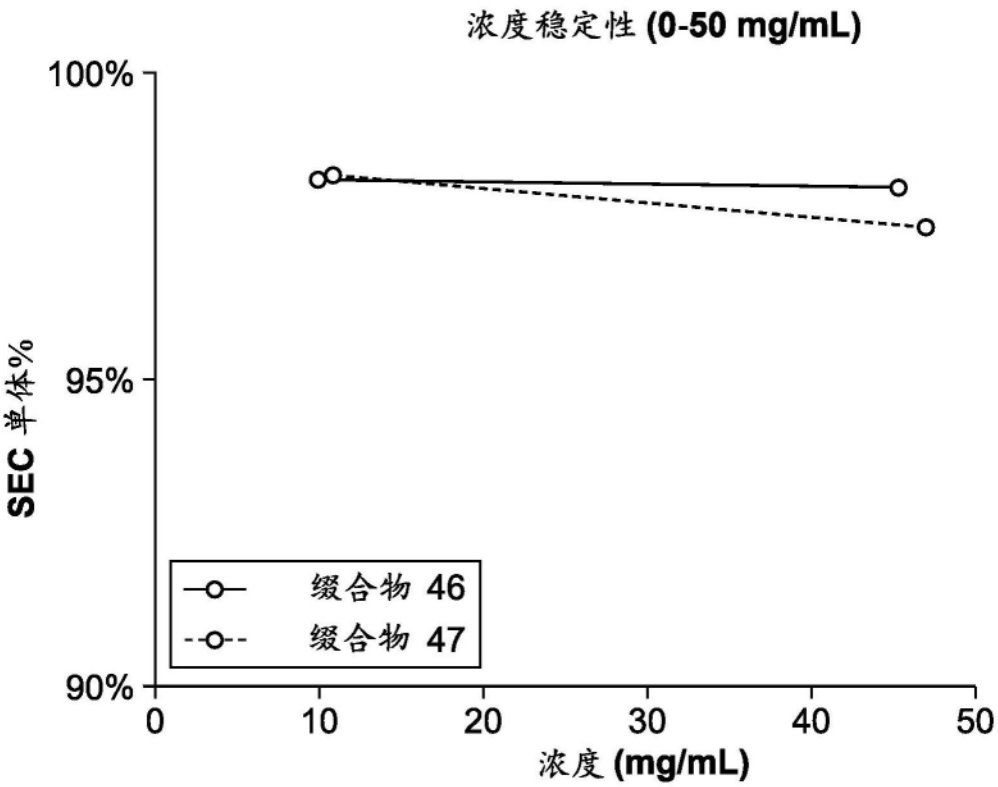

浓度稳定性 (0-50 mg/mL)
100%
95%
90%
SEC 单体%
缀合物 46
缀合物 47
0
10
20
30
40
50
浓度 (mg/mL)

图10I

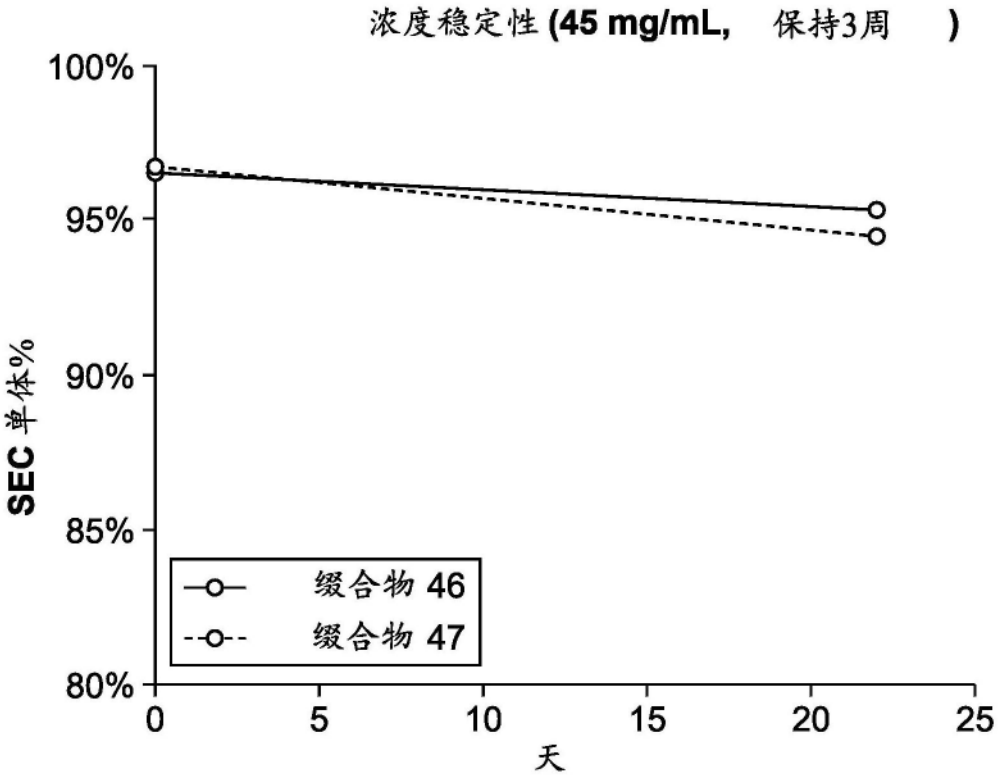

浓度稳定性 (45 mg/mL, 保持3周)
100%
95%
90%
85%
80%
SEC 单体%
缀合物 46
缀合物 47
0
5
10
15
20
25
天

图10J

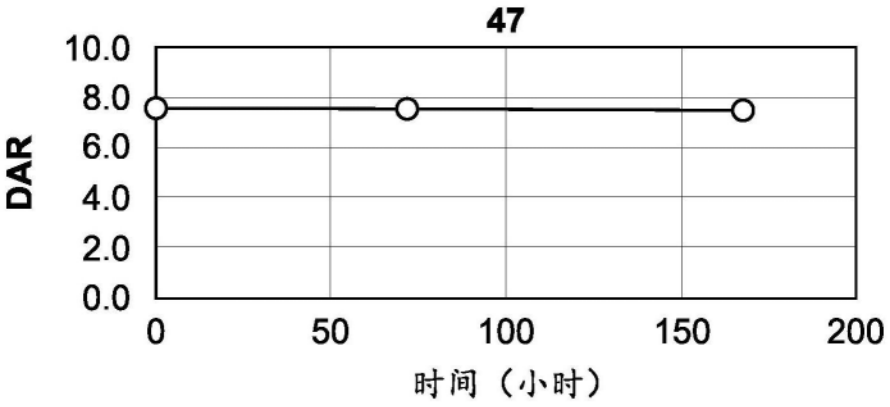


图11A

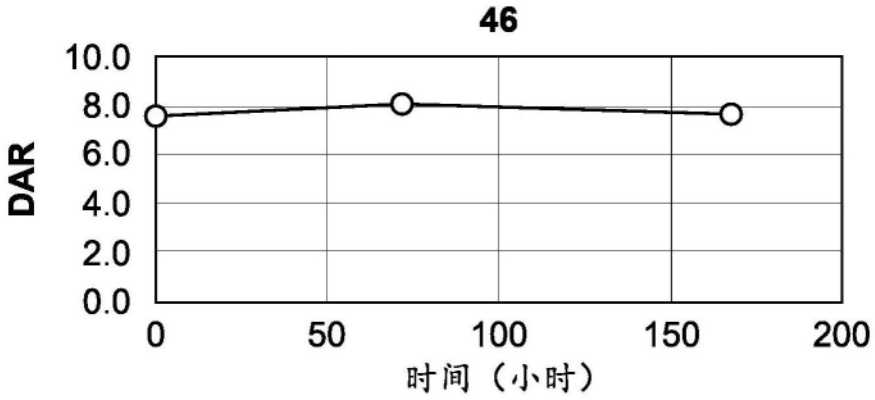


图11B

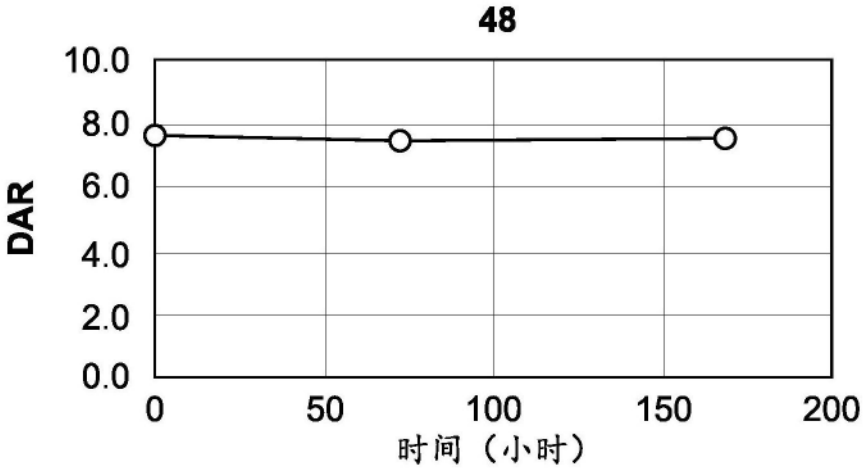


图11C

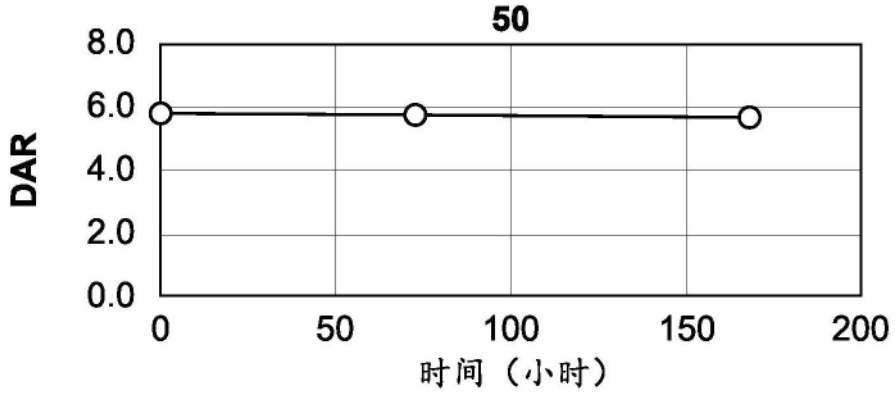


图11D

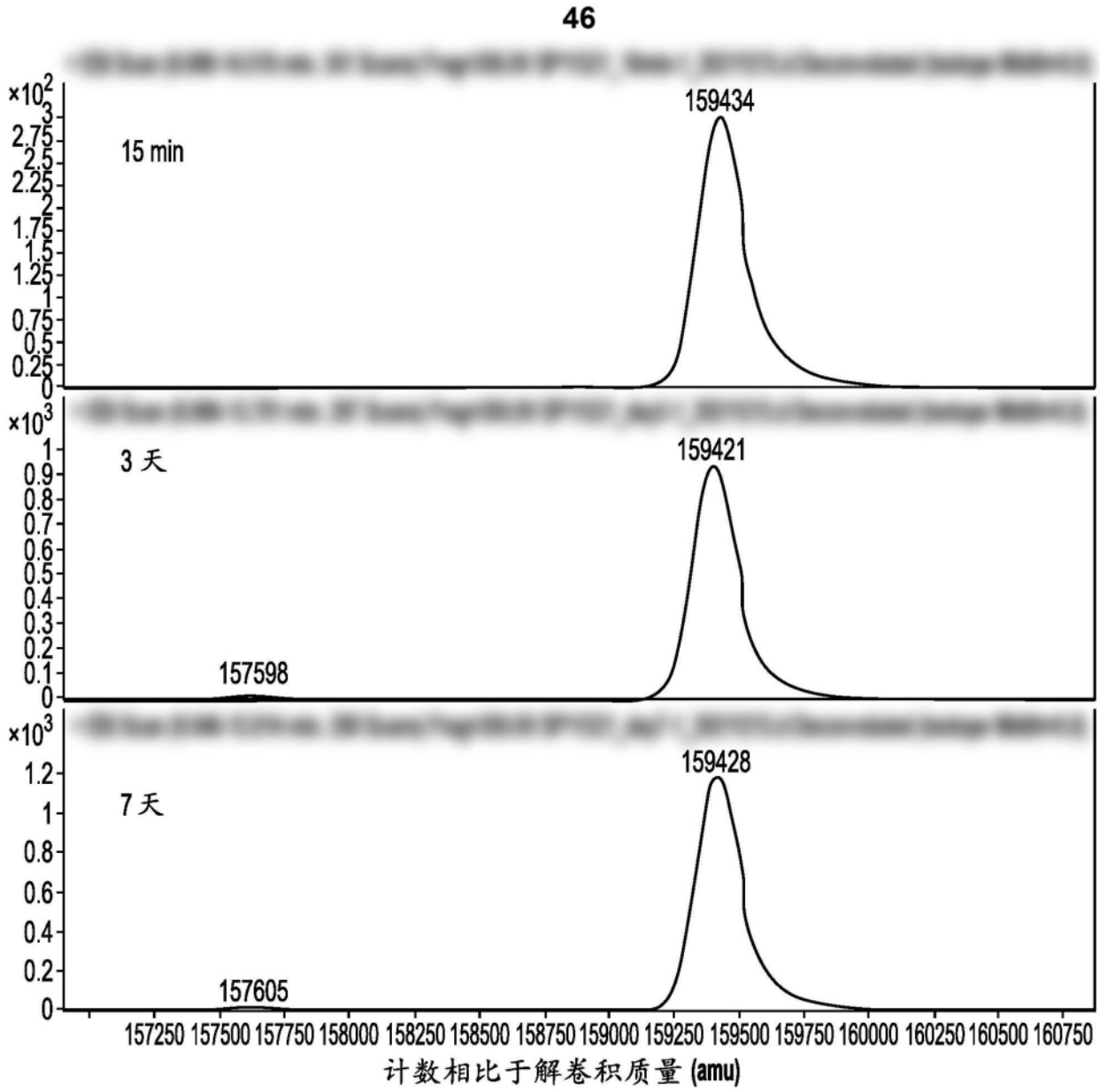

46
×10^2
15 min
159434
×10^3
3 天
159421
157598
×10^3
7 天
159428
157605
157250 157500 157750 158000 158250 158500 158750 159000 159250 159500 159750 160000 160250 160500 160750
计数相比于解卷积质量 (amu)

图11E

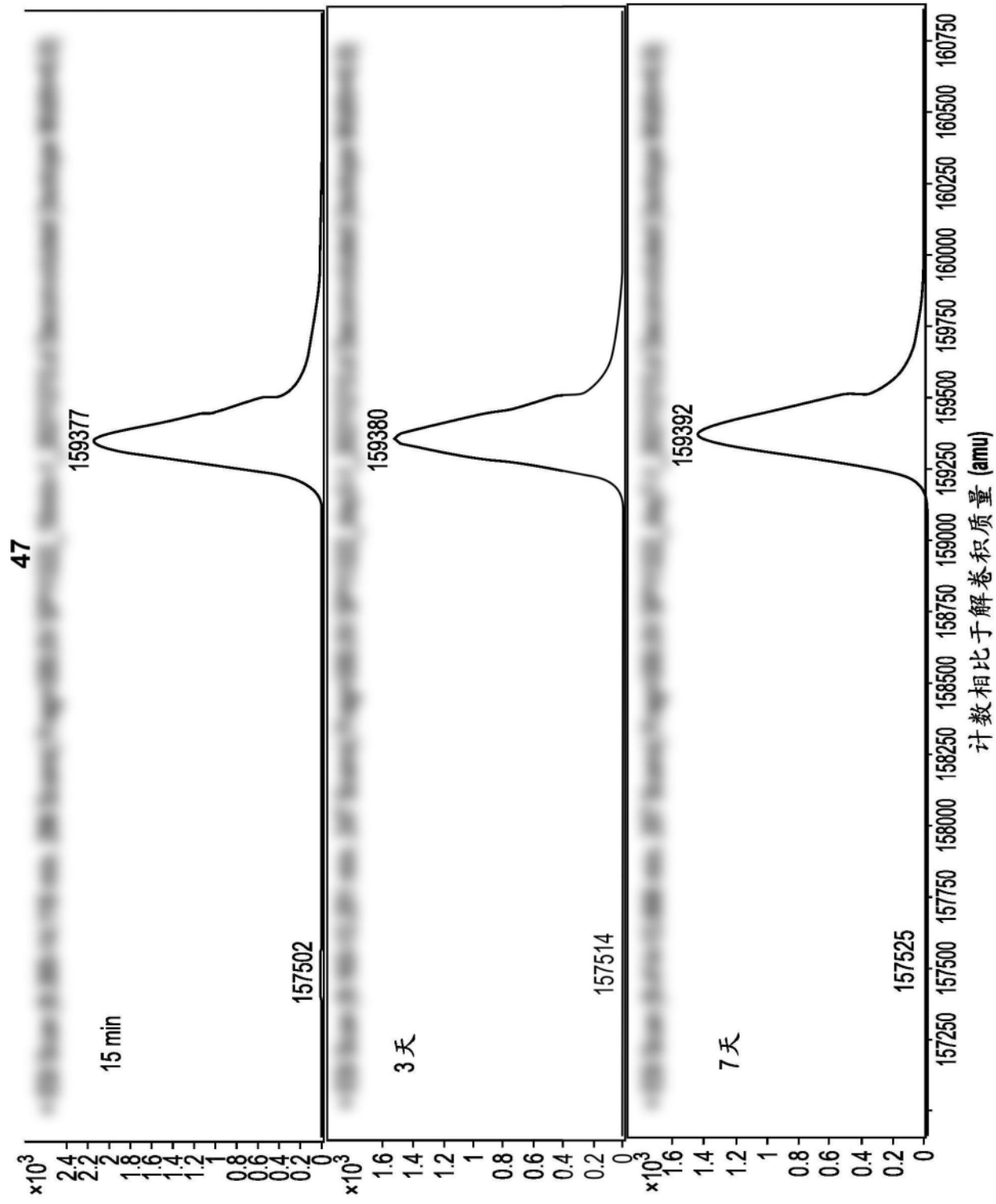

47
15 min
157502
159377
3 天
157514
159380
7 天
157525
159392
计数相比于解卷积质量 (amu)

图11F

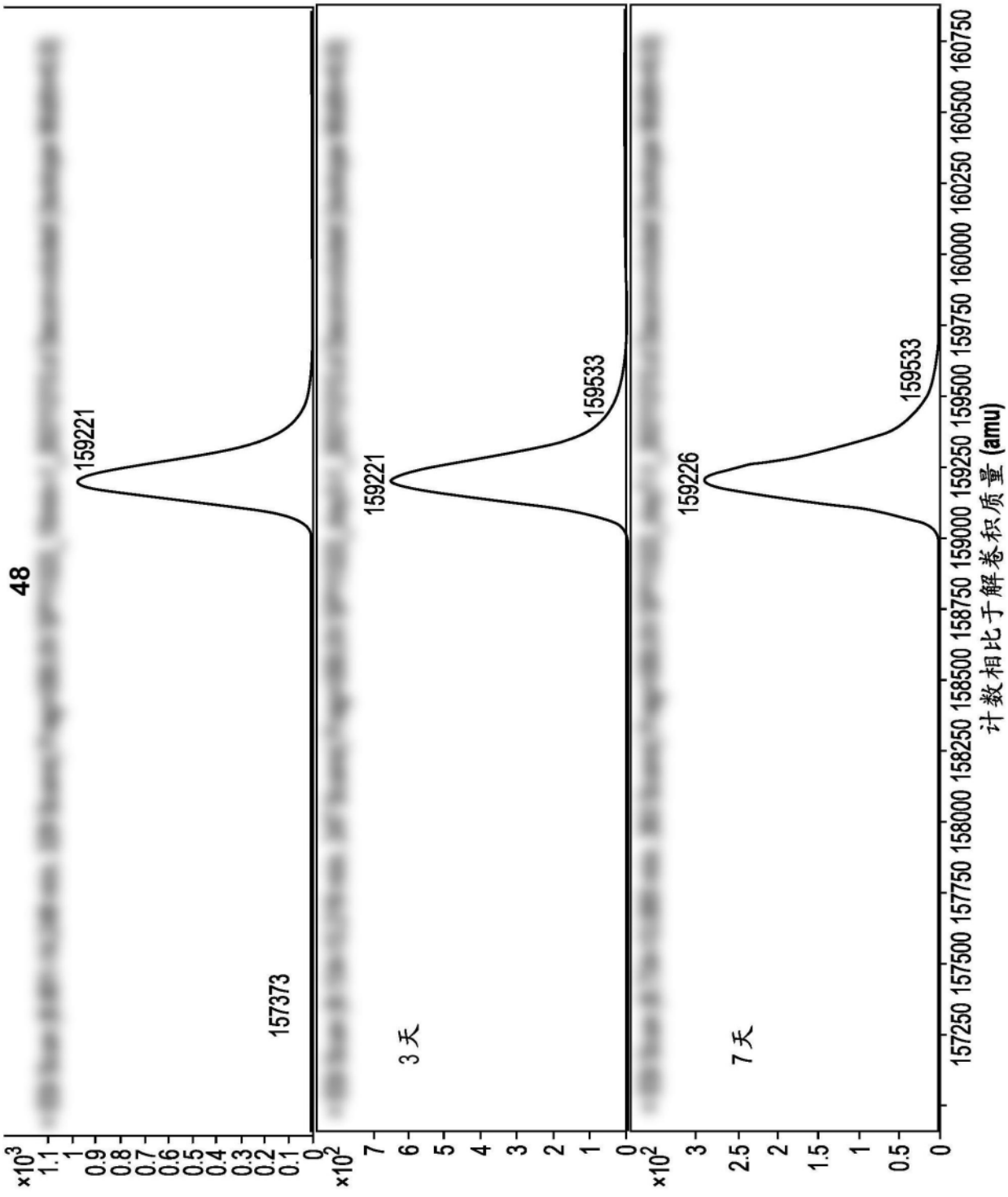

48
159221
157373
3 天
159221
159533
7 天
159226
159533
计数相比于解卷积质量 (amu)

图11G

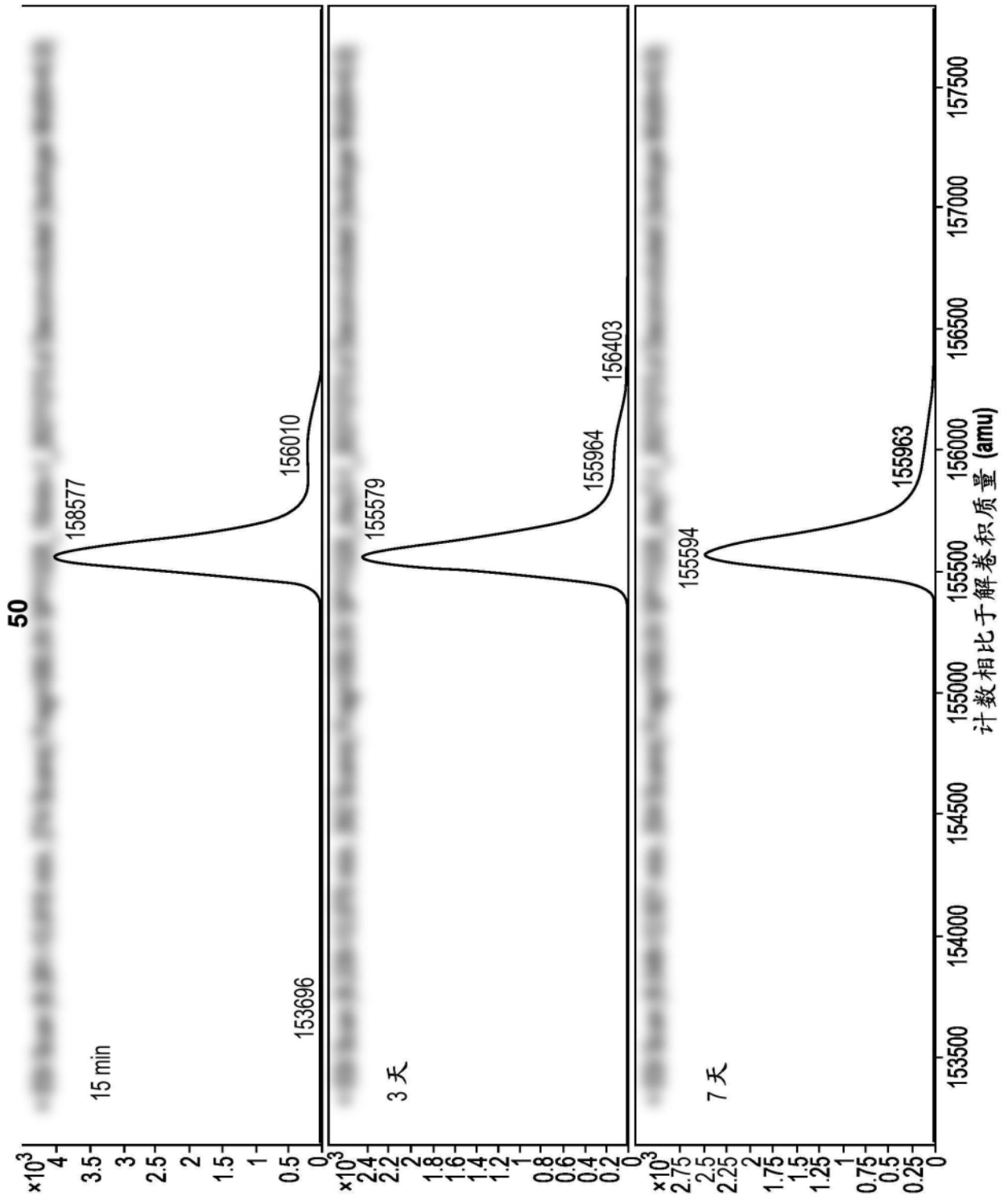

50
15 min
153696
158577
156010
3 天
155579
155964
156403
7 天
155594
155963
计数相比于解卷积质量 (amu)

图11H

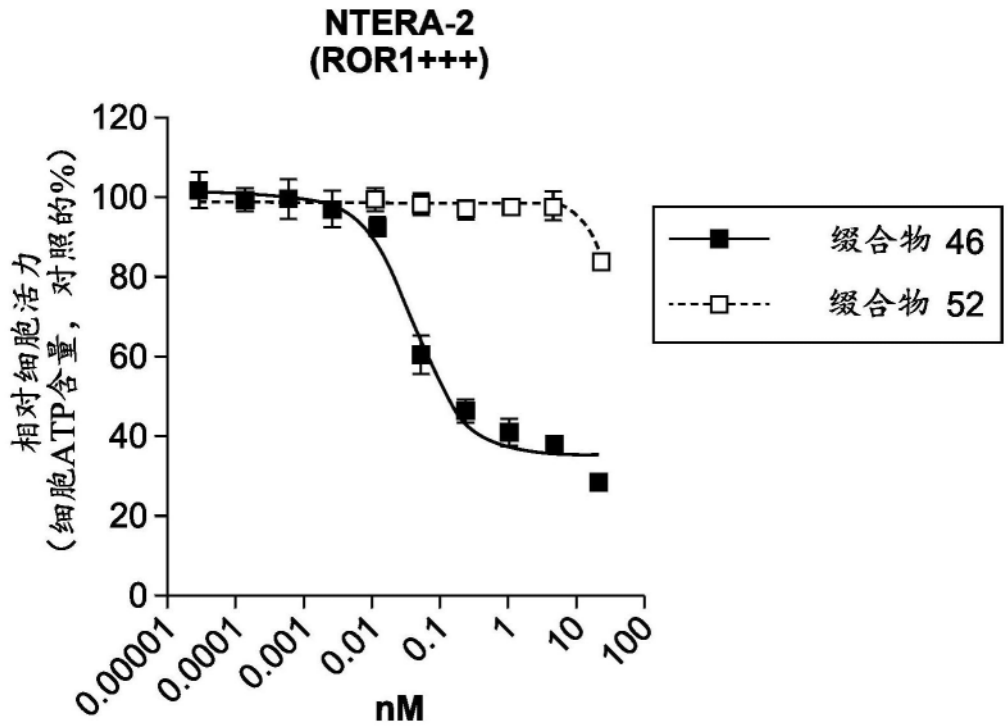

NTERA-2
(ROR1+++)
相对细胞活力
(细胞ATP含量，对照的%)
120
100
80
60
40
20
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
缀合物 46
缀合物 52

图12A

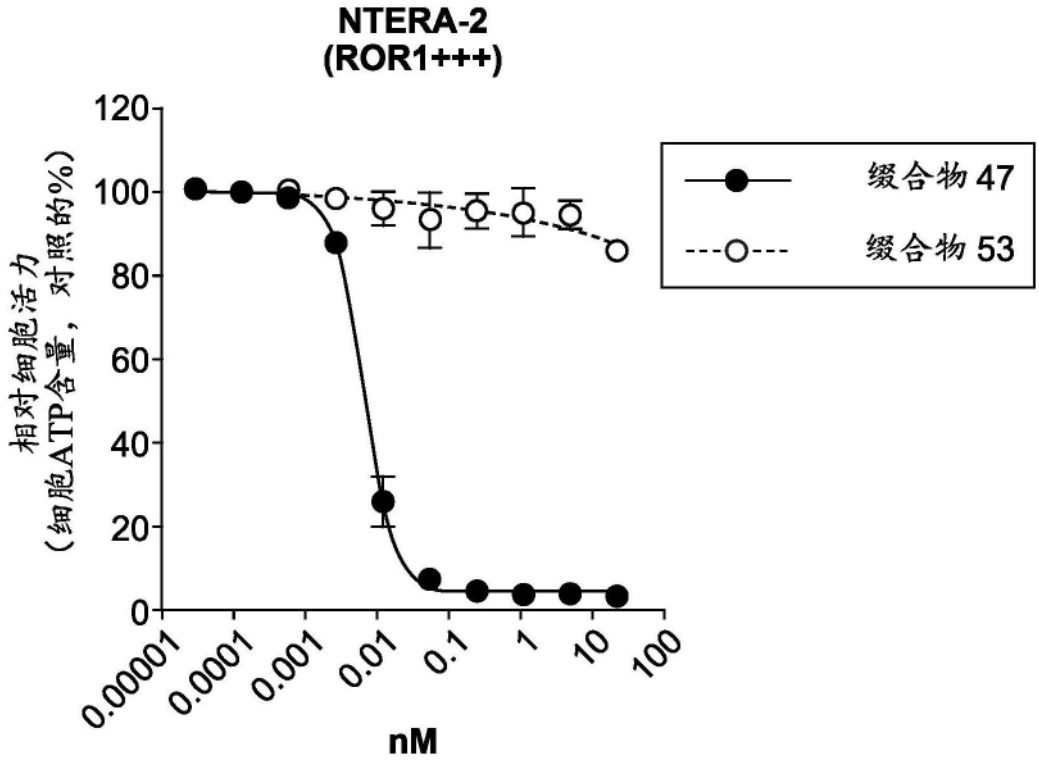

NTERA-2
(ROR1+++)
相对细胞活力
(细胞ATP含量，对照的%)
120
100
80
60
40
20
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
缀合物 47
缀合物 53

图12B

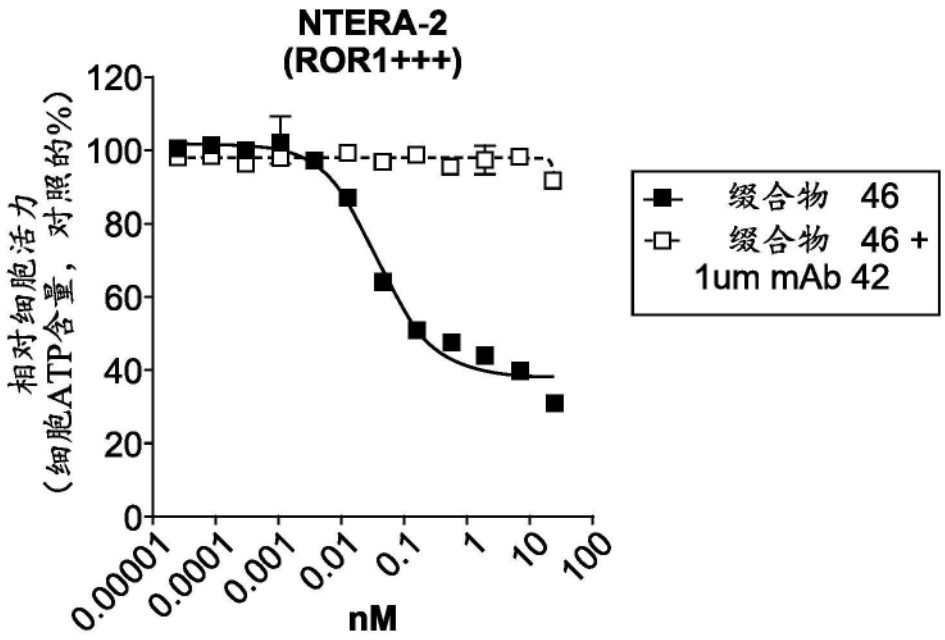

NTERA-2
(ROR1+++)
相对细胞活力
（细胞ATP含量，对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
缀合物 46
缀合物 46 +
1um mAb 42

图12C

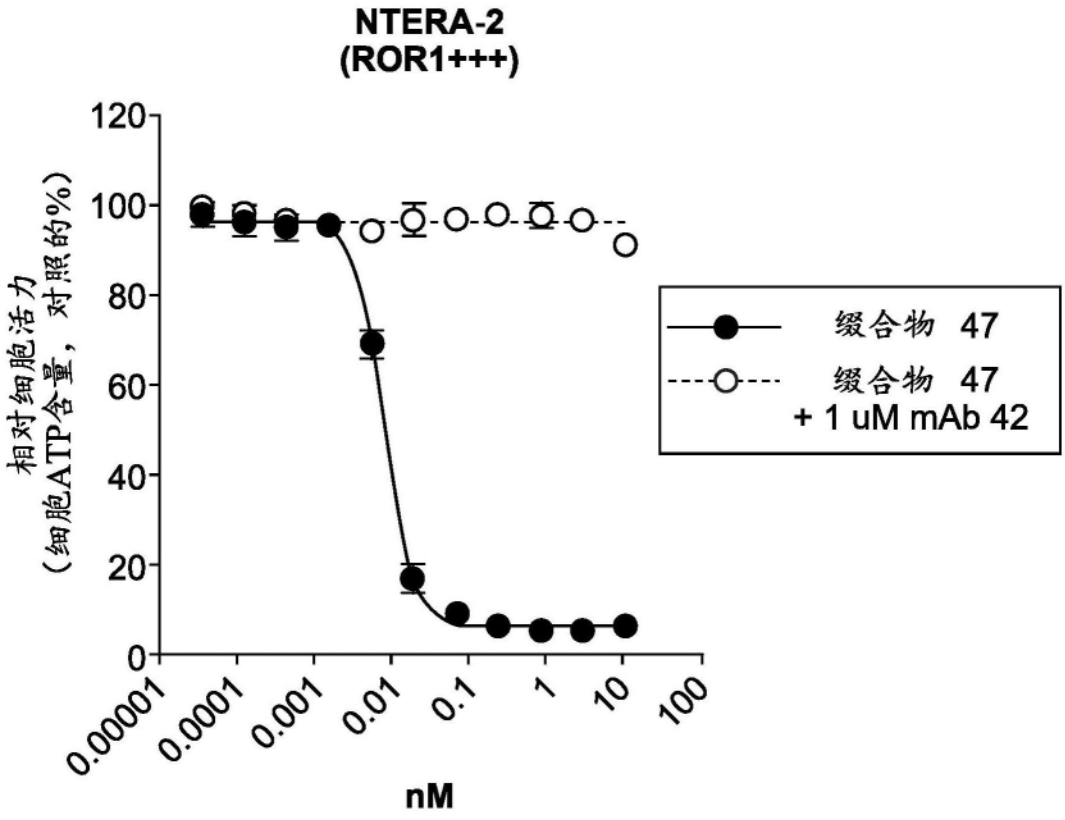

NTERA-2
(ROR1+++)
相对细胞活力
（细胞ATP含量，对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
nM
缀合物 47
缀合物 47
+ 1 uM mAb 42

图12D

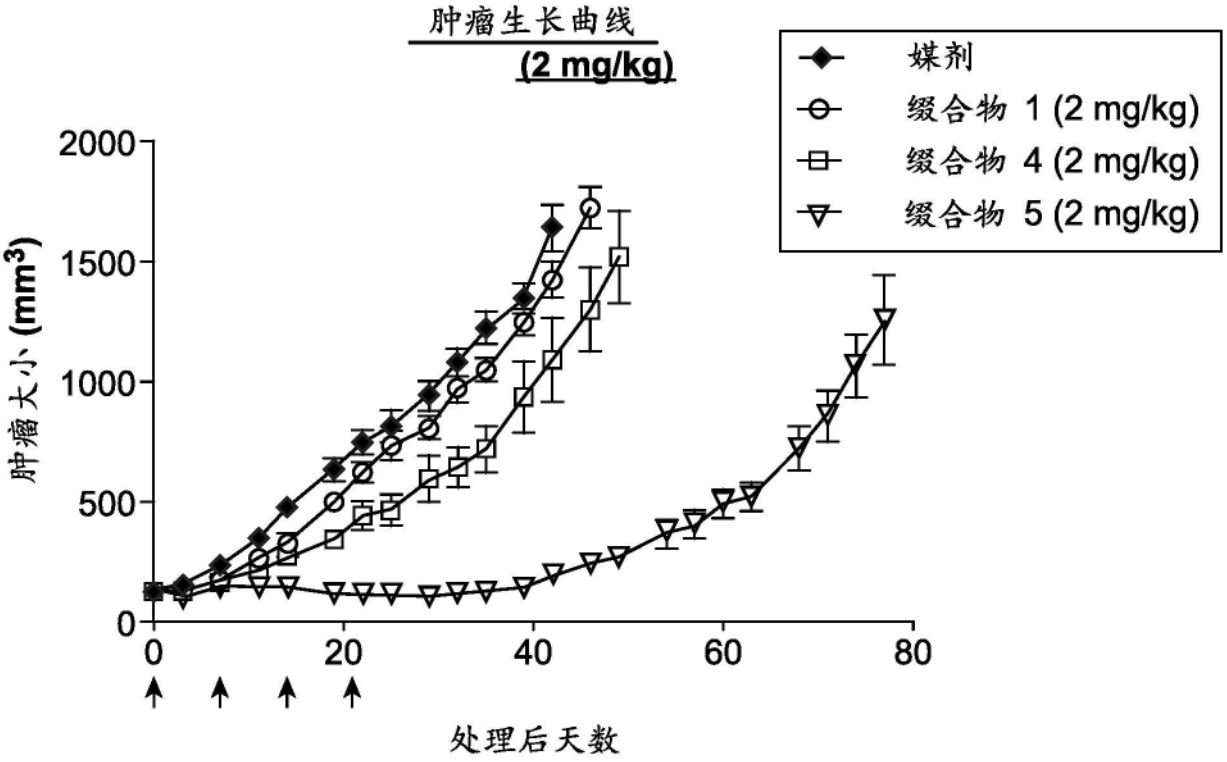

肿瘤生长曲线
(2 mg/kg)
媒剂
缀合物 1 (2 mg/kg)
缀合物 4 (2 mg/kg)
缀合物 5 (2 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
处理后天数

图13A

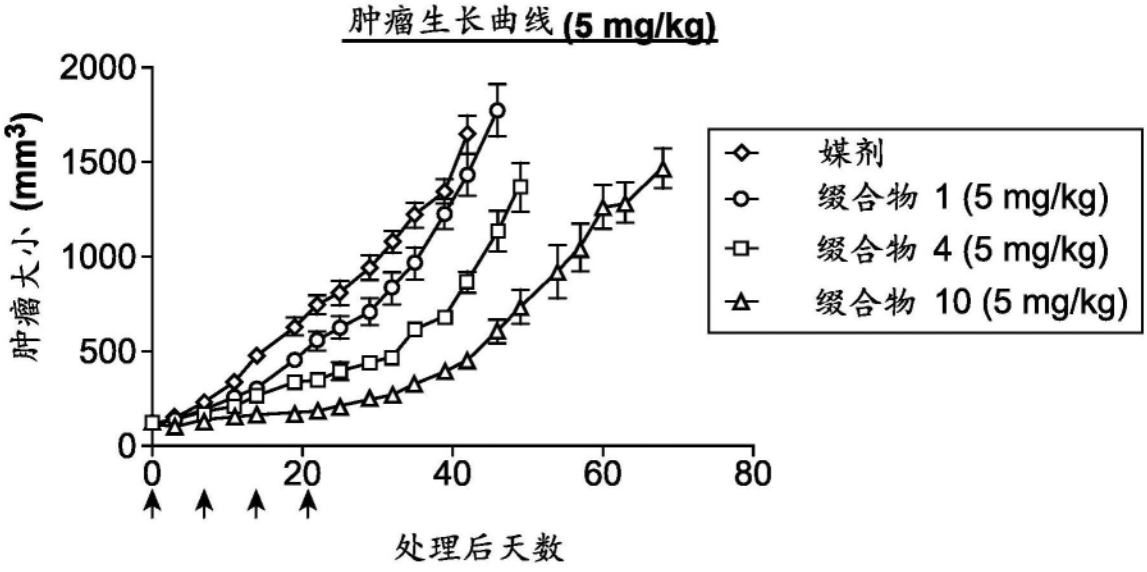

肿瘤生长曲线 (5 mg/kg)
媒剂
缀合物 1 (5 mg/kg)
缀合物 4 (5 mg/kg)
缀合物 10 (5 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
处理后天数

图13B

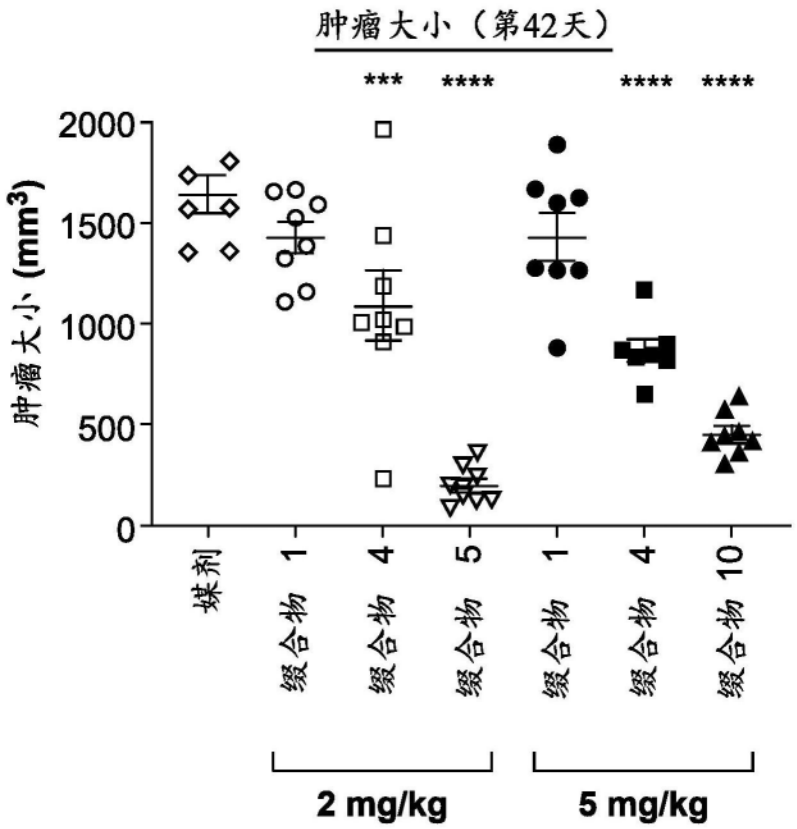

肿瘤大小（第42天）
***
****
****
****
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
媒剂
缀合物 1
缀合物 4
缀合物 5
缀合物 1
缀合物 4
缀合物 10
2 mg/kg
5 mg/kg

图13C

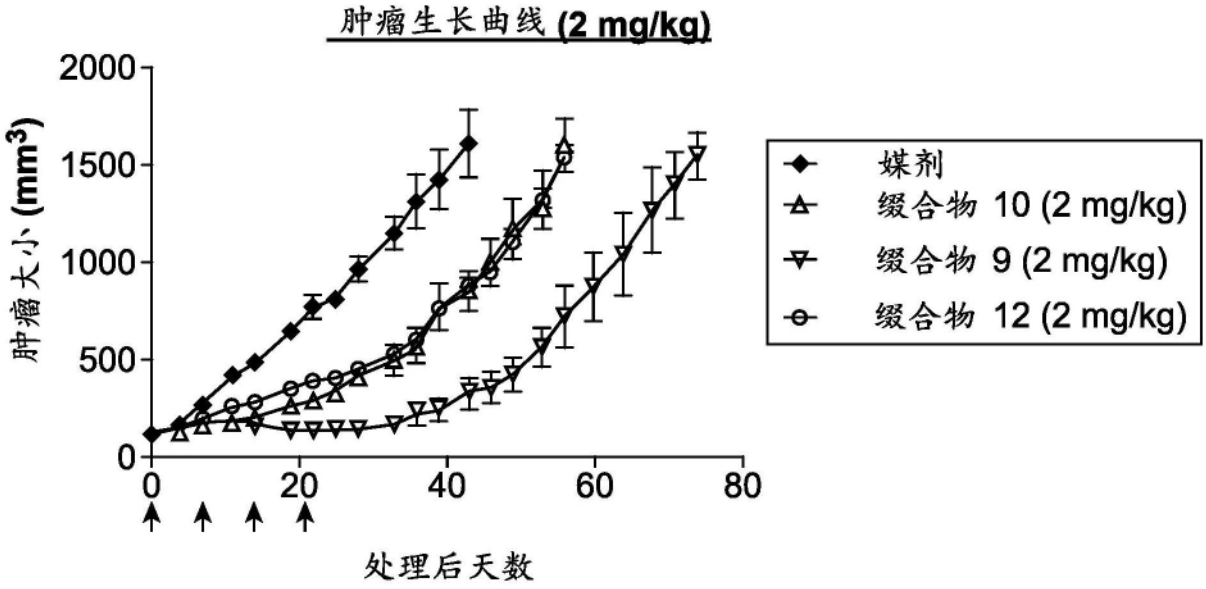

肿瘤生长曲线 (2 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
处理后天数
媒剂
缀合物 10 (2 mg/kg)
缀合物 9 (2 mg/kg)
缀合物 12 (2 mg/kg)

图14A

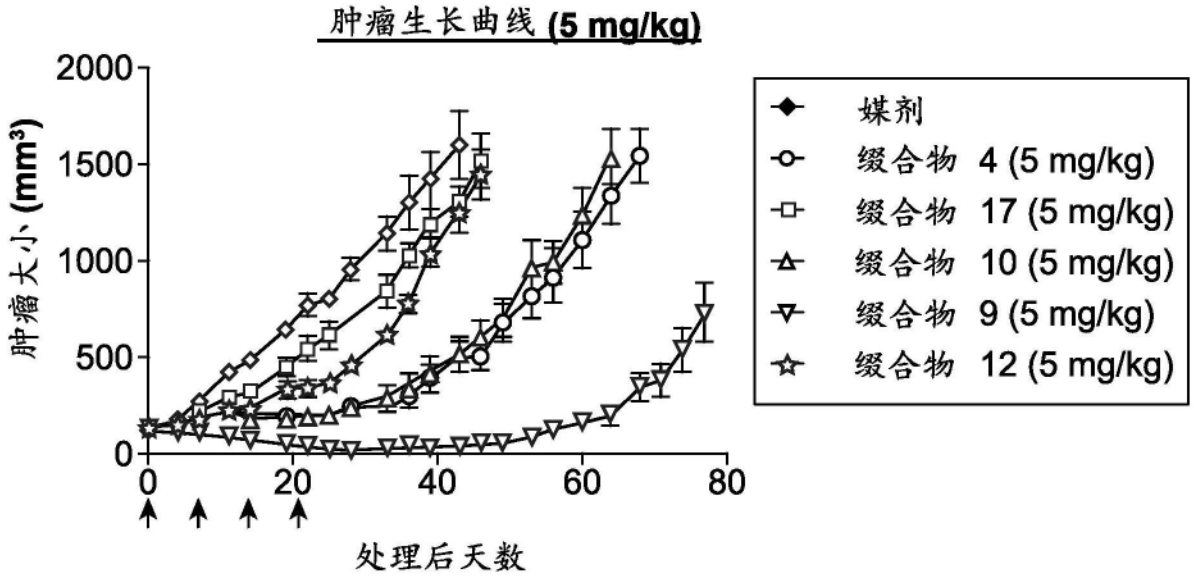

肿瘤生长曲线 (5 mg/kg)
肿瘤大小 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
处理后天数
媒剂
缀合物 4 (5 mg/kg)
缀合物 17 (5 mg/kg)
缀合物 10 (5 mg/kg)
缀合物 9 (5 mg/kg)
缀合物 12 (5 mg/kg)

图14B

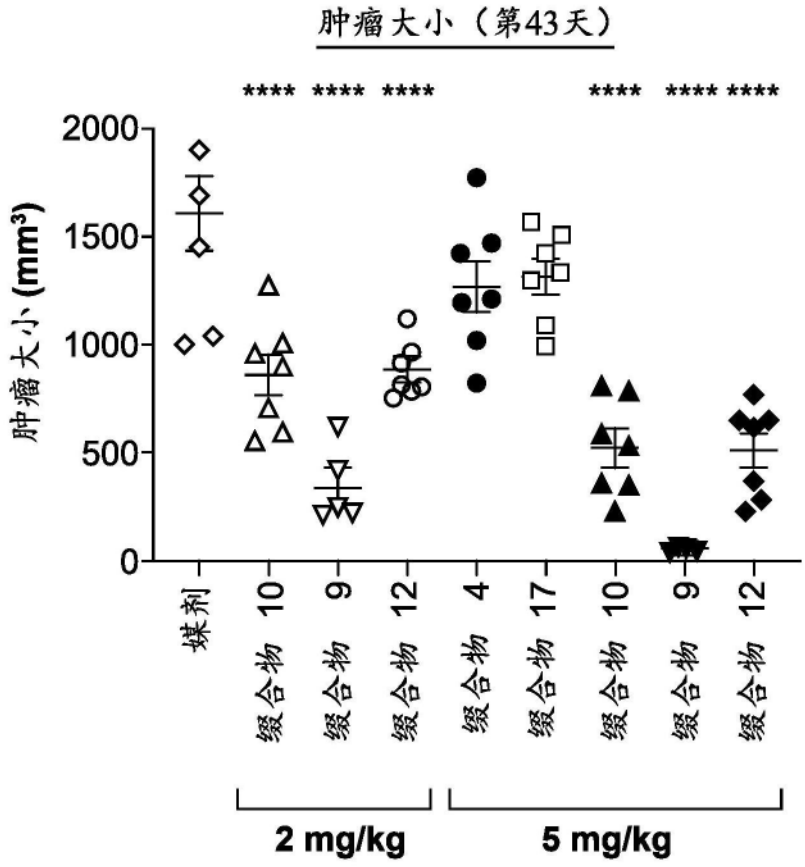

肿瘤大小（第43天）
**** **** **** **** **** ****
肿瘤大小 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
媒剂
缀合物 10
缀合物 9
缀合物 12
缀合物 4
缀合物 17
缀合物 10
缀合物 9
缀合物 12
2 mg/kg
5 mg/kg

图14C

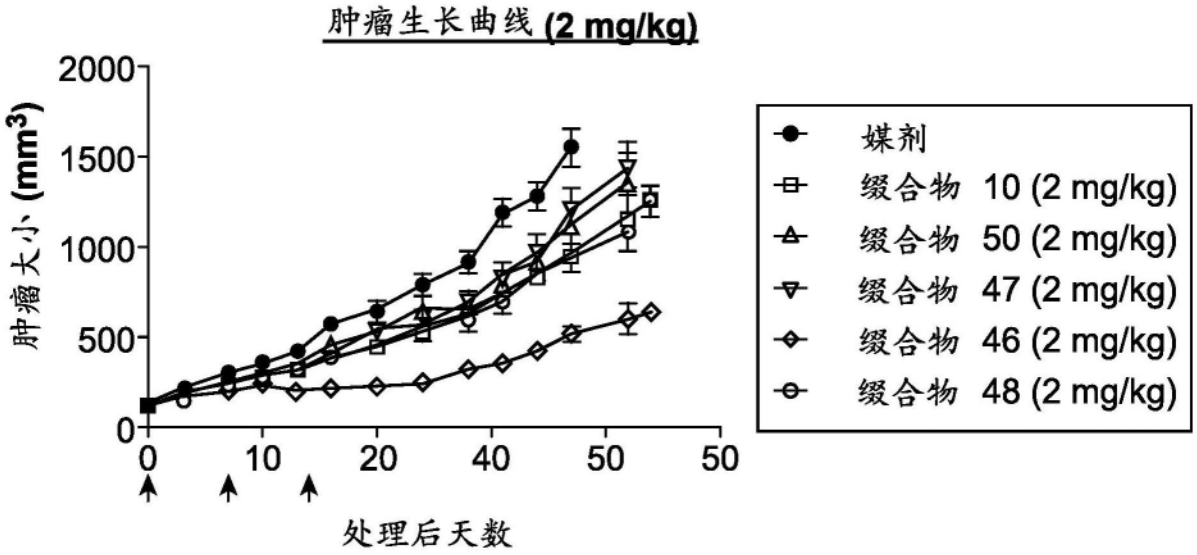

肿瘤生长曲线 (2 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
40
50
50
处理后天数
媒剂
缀合物 10 (2 mg/kg)
缀合物 50 (2 mg/kg)
缀合物 47 (2 mg/kg)
缀合物 46 (2 mg/kg)
缀合物 48 (2 mg/kg)

图15A

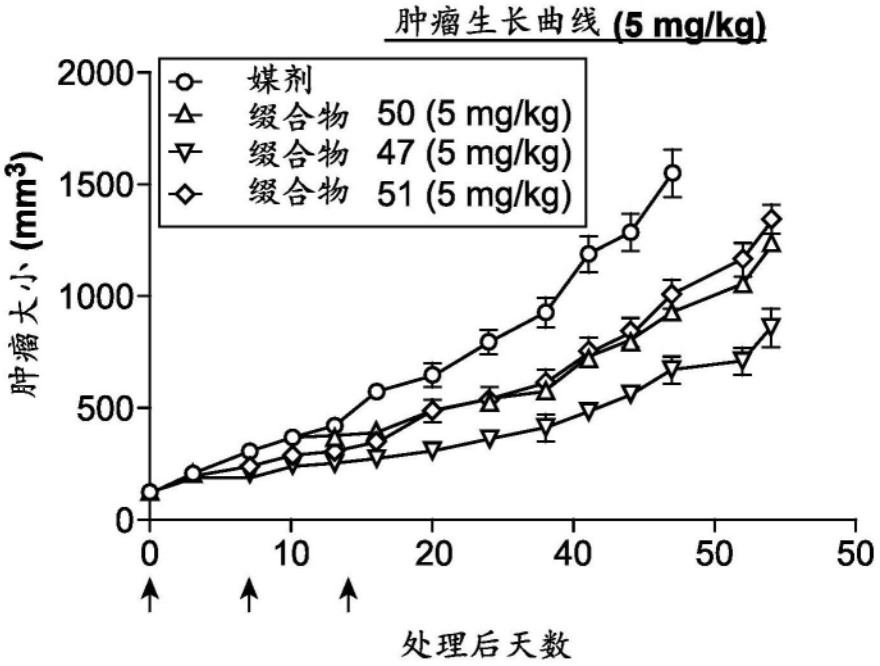

肿瘤生长曲线 (5 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
40
50
50
处理后天数
媒剂
缀合物 50 (5 mg/kg)
缀合物 47 (5 mg/kg)
缀合物 51 (5 mg/kg)

图15B

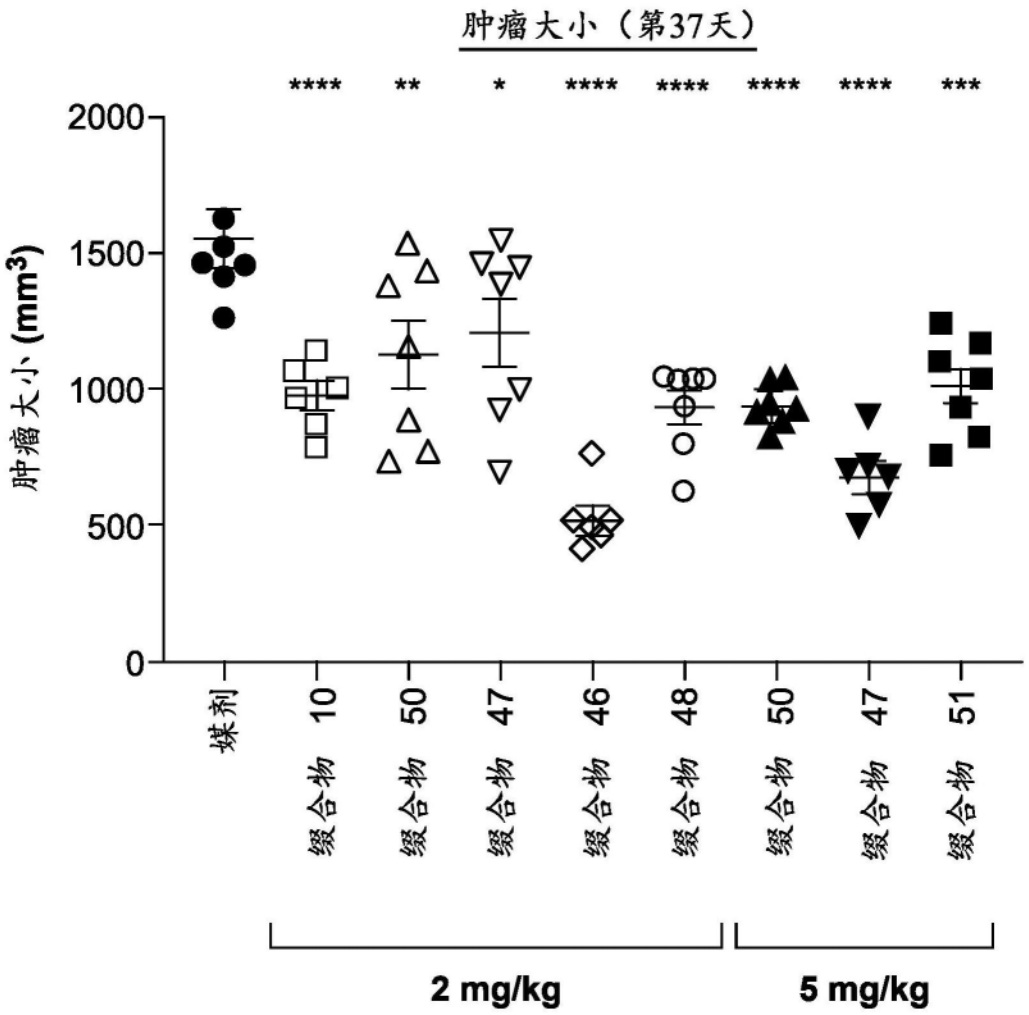

肿瘤大小（第37天）
肿瘤大小 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
**** ** * **** **** **** **** ***
媒剂
缀合物 10
缀合物 50
缀合物 47
缀合物 46
缀合物 48
缀合物 50
缀合物 47
缀合物 51
2 mg/kg
5 mg/kg

图15C

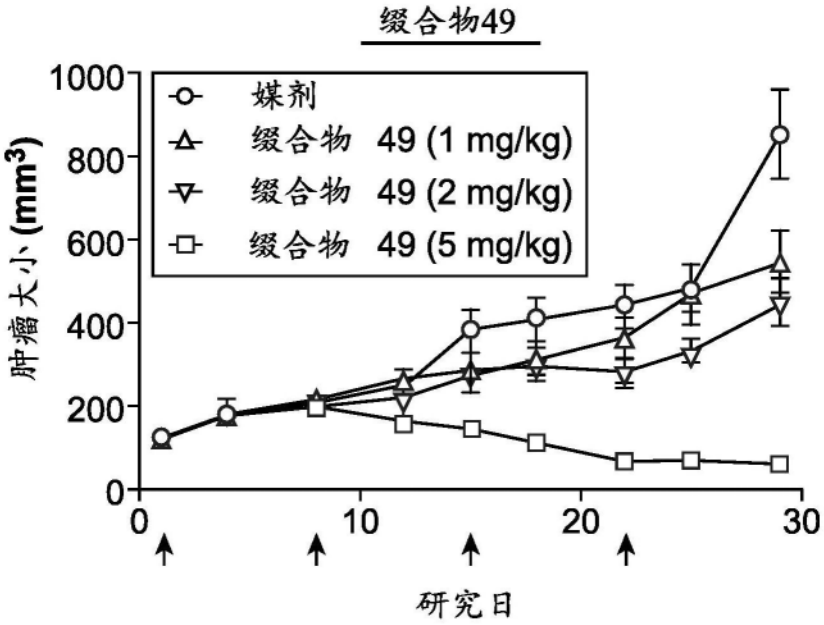

缀合物49
媒剂
缀合物 49 (1 mg/kg)
缀合物 49 (2 mg/kg)
缀合物 49 (5 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
研究日

图16A

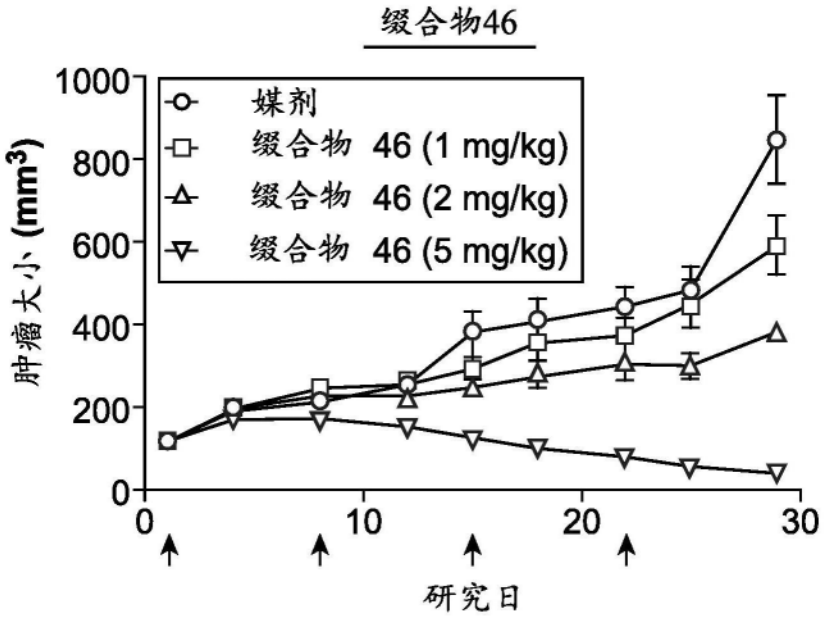

缀合物46
媒剂
缀合物 46 (1 mg/kg)
缀合物 46 (2 mg/kg)
缀合物 46 (5 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
研究日

图16B

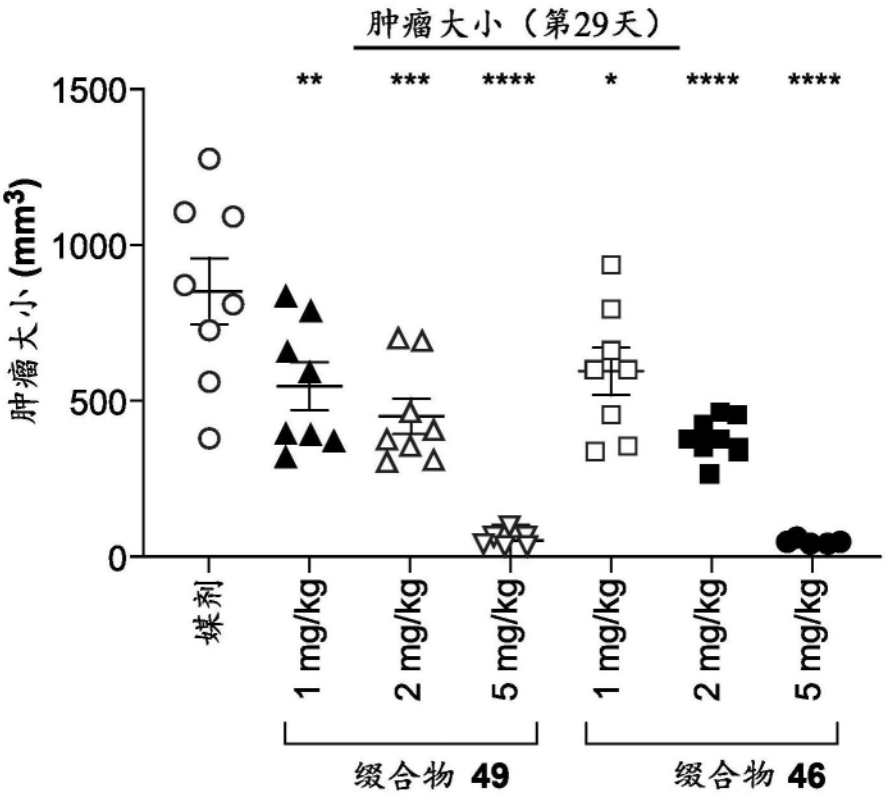

肿瘤大小（第29天）
**
***
****
*
****
****
1500
1000
500
0
肿瘤大小 (mm3)
媒剂
1 mg/kg
2 mg/kg
5 mg/kg
1 mg/kg
2 mg/kg
5 mg/kg
缀合物 49
缀合物 46

图16C

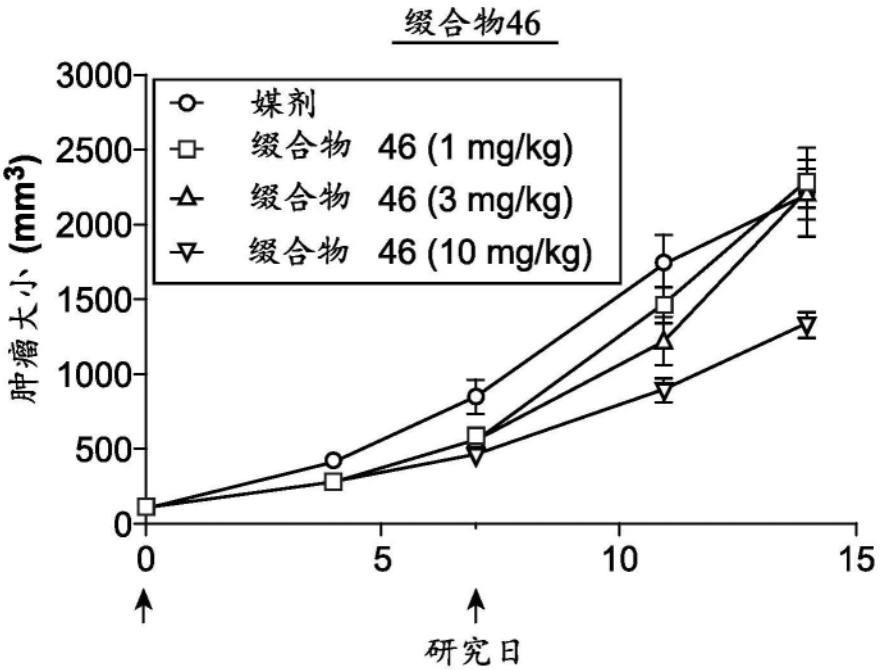

缀合物46
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
肿瘤大小 (mm3)
媒剂
缀合物 46 (1 mg/kg)
缀合物 46 (3 mg/kg)
缀合物 46 (10 mg/kg)
0
5
10
15
研究日

图17A

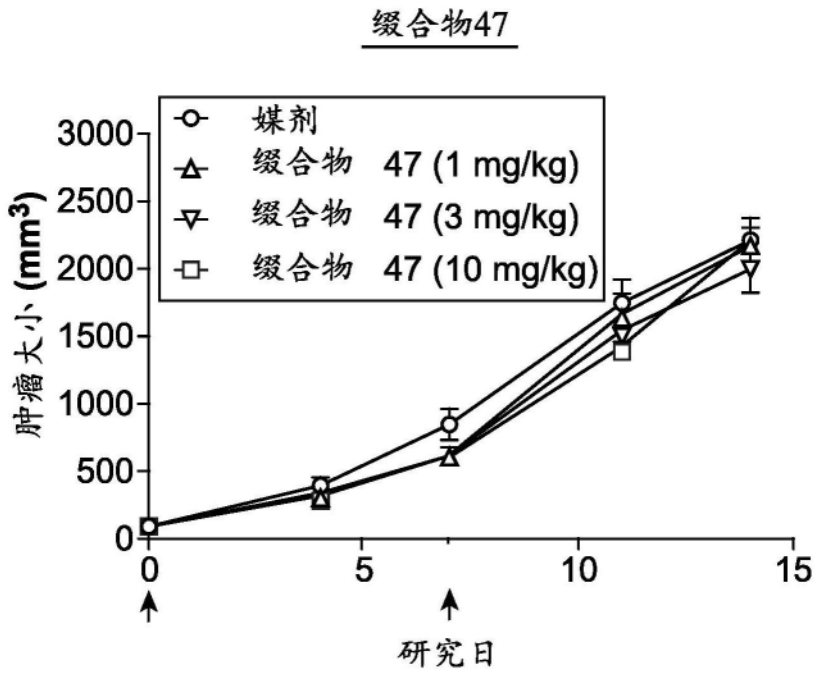

缀合物47
媒剂
缀合物 47 (1 mg/kg)
缀合物 47 (3 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
研究日

图17B

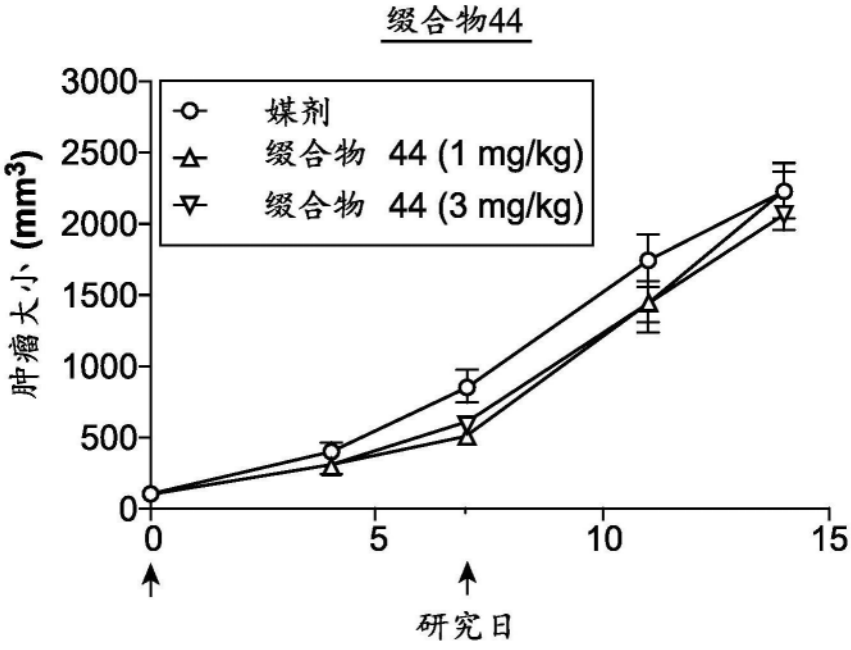

缀合物44
媒剂
缀合物 44 (1 mg/kg)
缀合物 44 (3 mg/kg)
肿瘤大小 (mm3)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
研究日

图17C

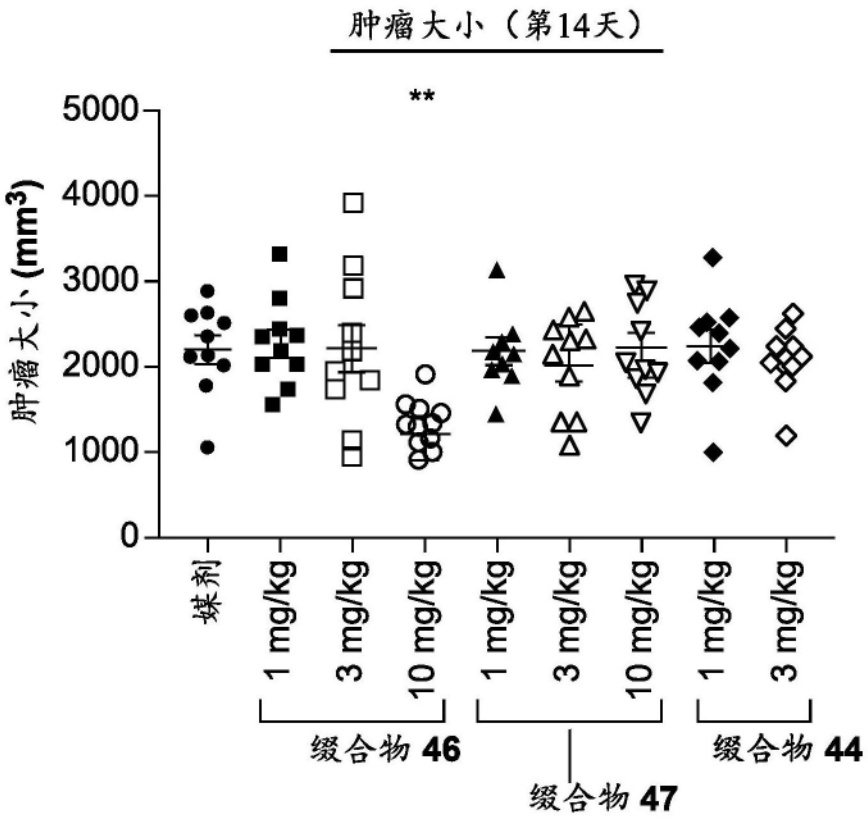

肿瘤大小（第14天）
**
肿瘤大小 (mm3)
5000
4000
3000
2000
1000
0
媒剂
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
10 mg/kg
1 mg/kg
3 mg/kg
缀合物 46
缀合物 47
缀合物 44

图17D

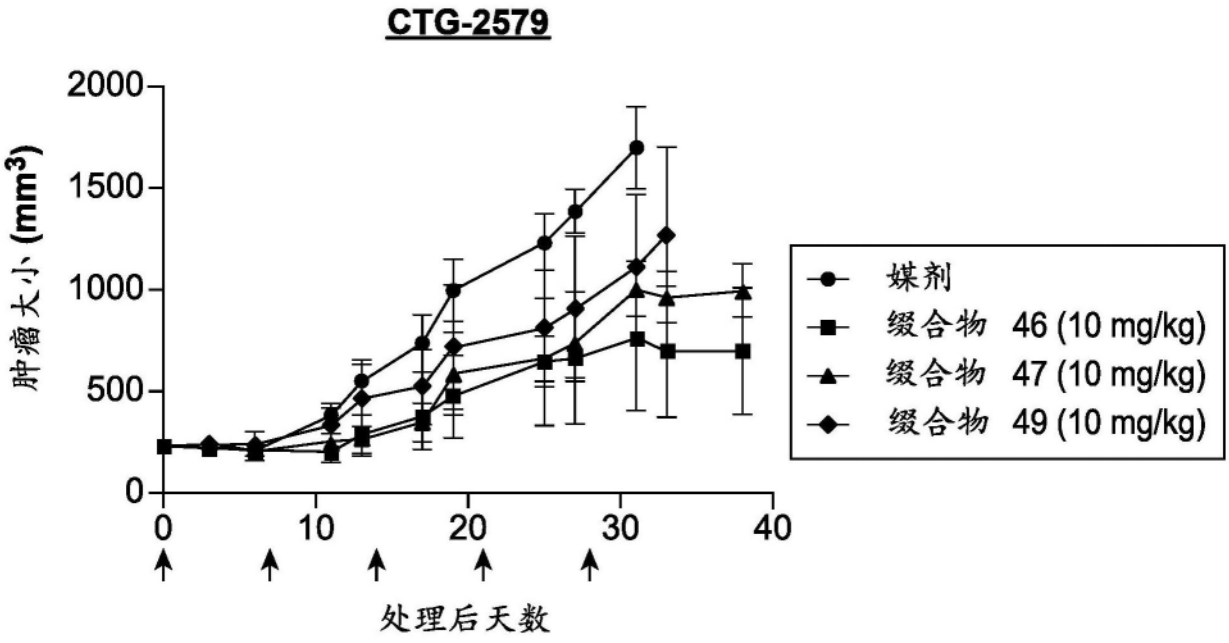

CTG-2579
肿瘤大小 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)
缀合物 49 (10 mg/kg)

图18A

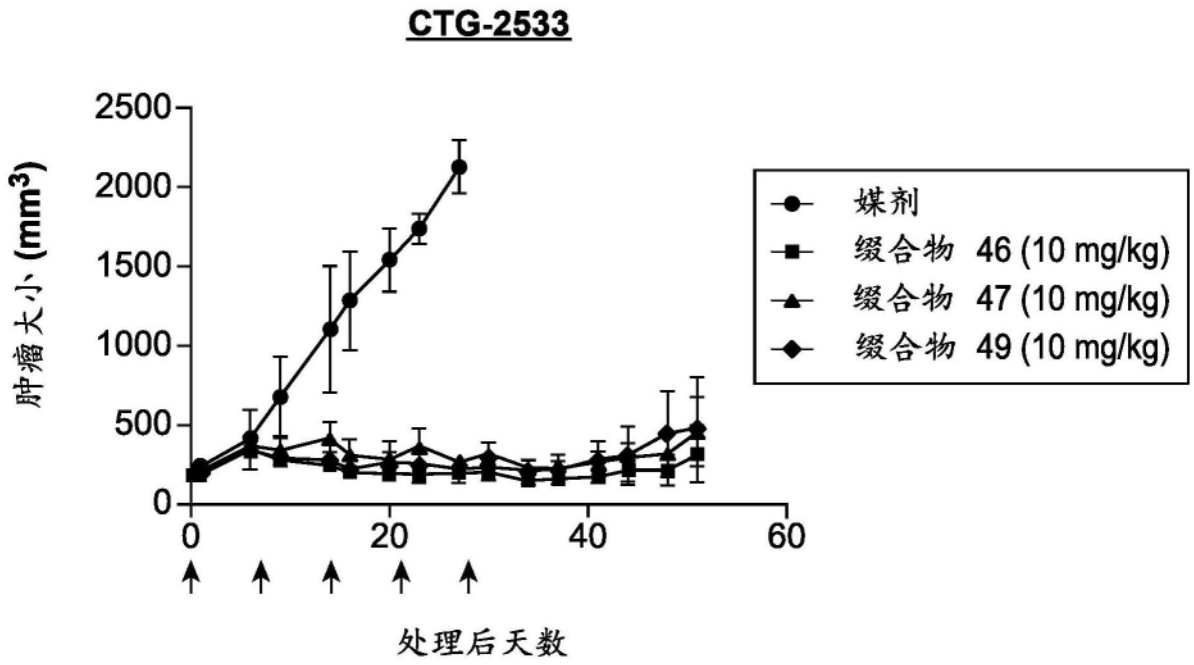

CTG-2533
肿瘤大小 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)
缀合物 49 (10 mg/kg)

图18B

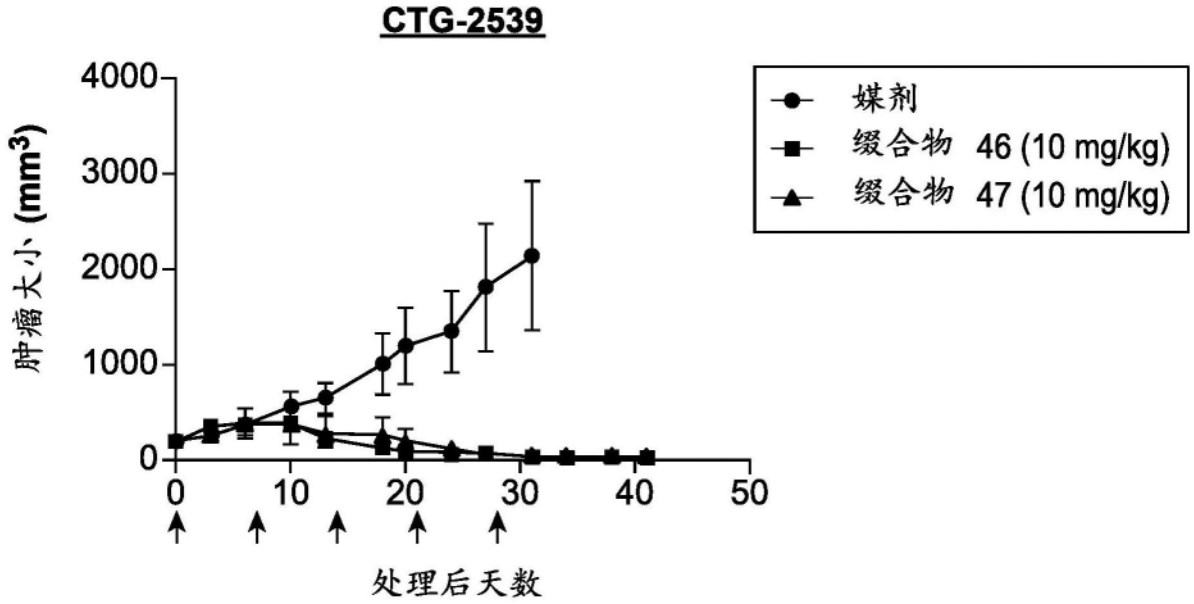

CTG-2539
肿瘤大小 (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)

图18C

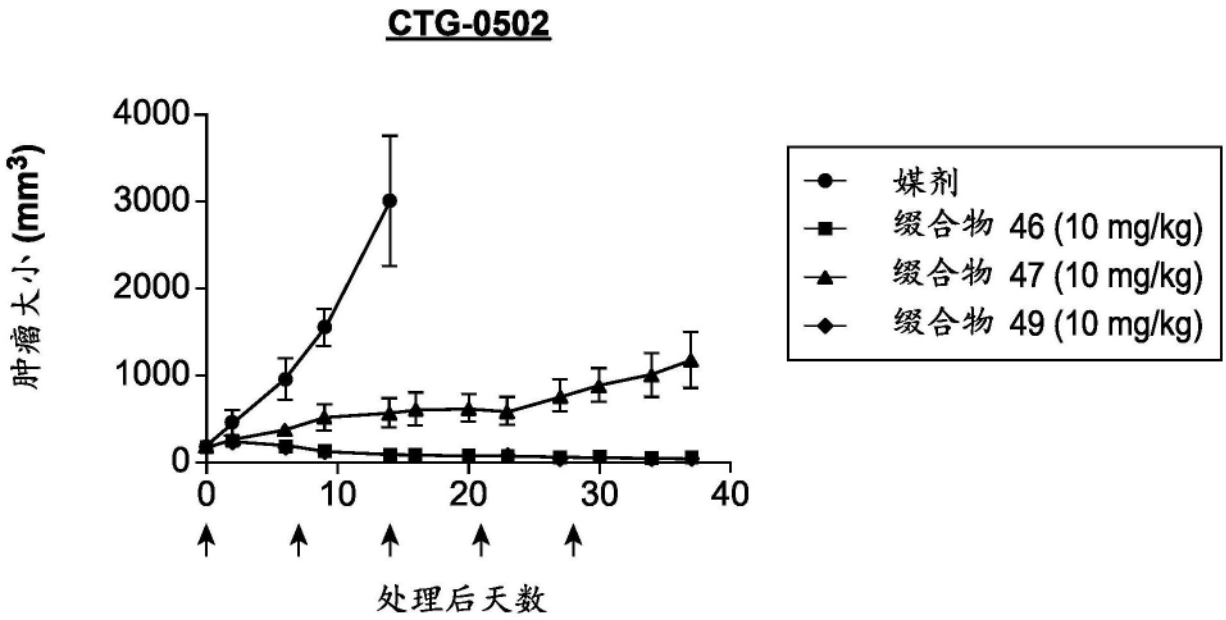

CTG-0502
肿瘤大小 (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)
缀合物 49 (10 mg/kg)

图18D

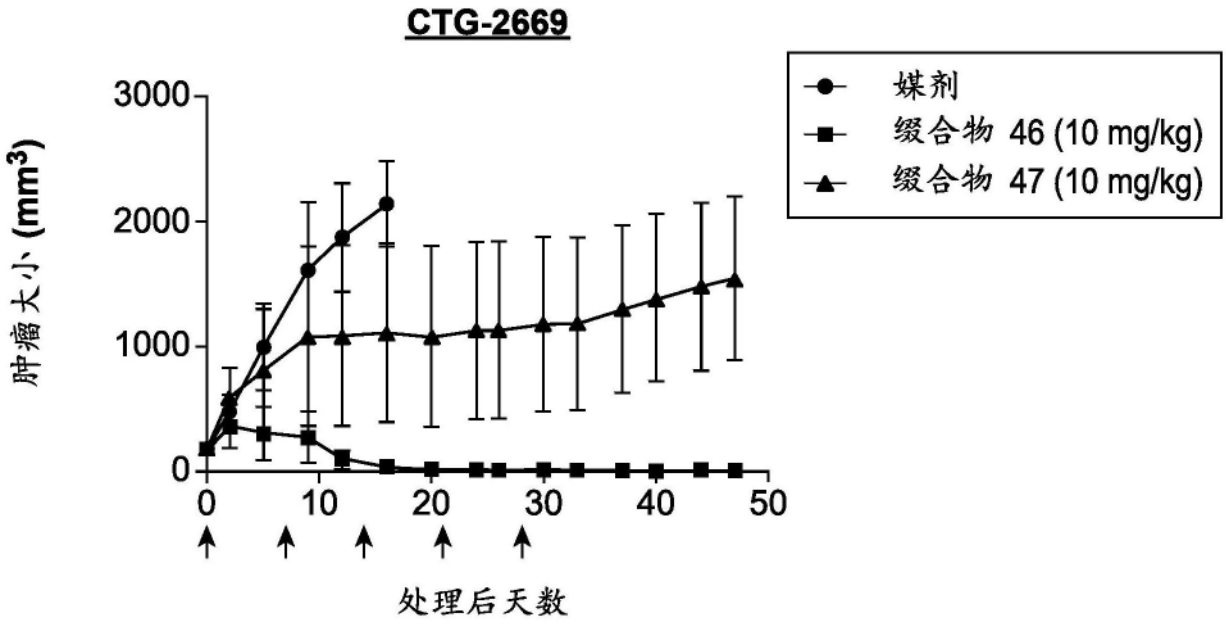

CTG-2669
肿瘤大小 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)

图18E

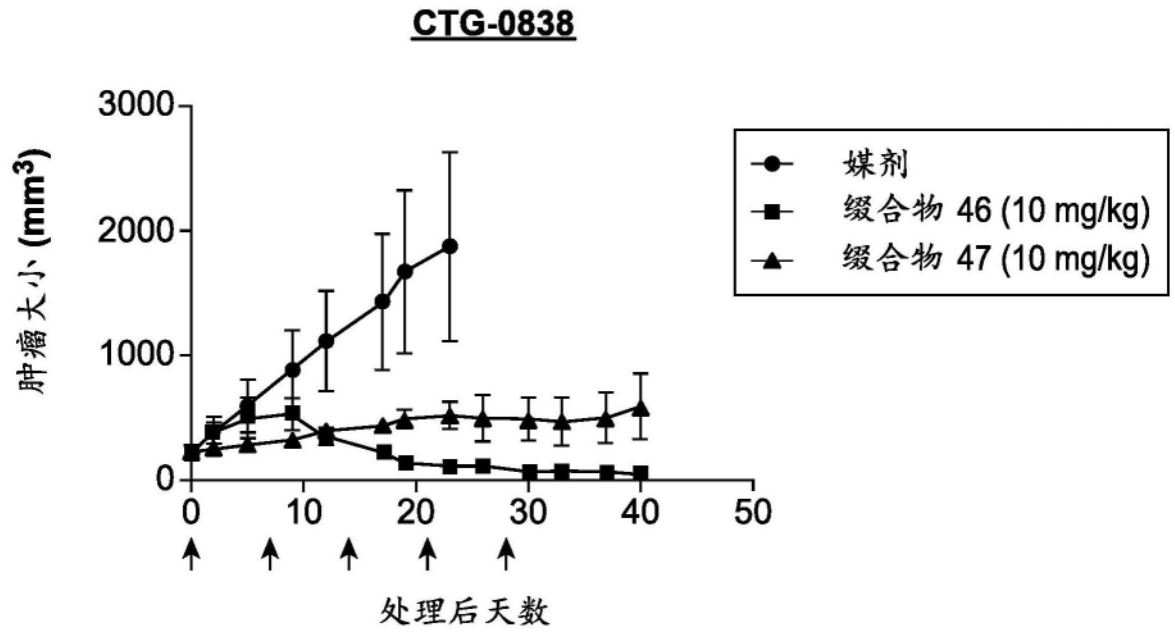

CTG-0838
肿瘤大小 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)

图18F

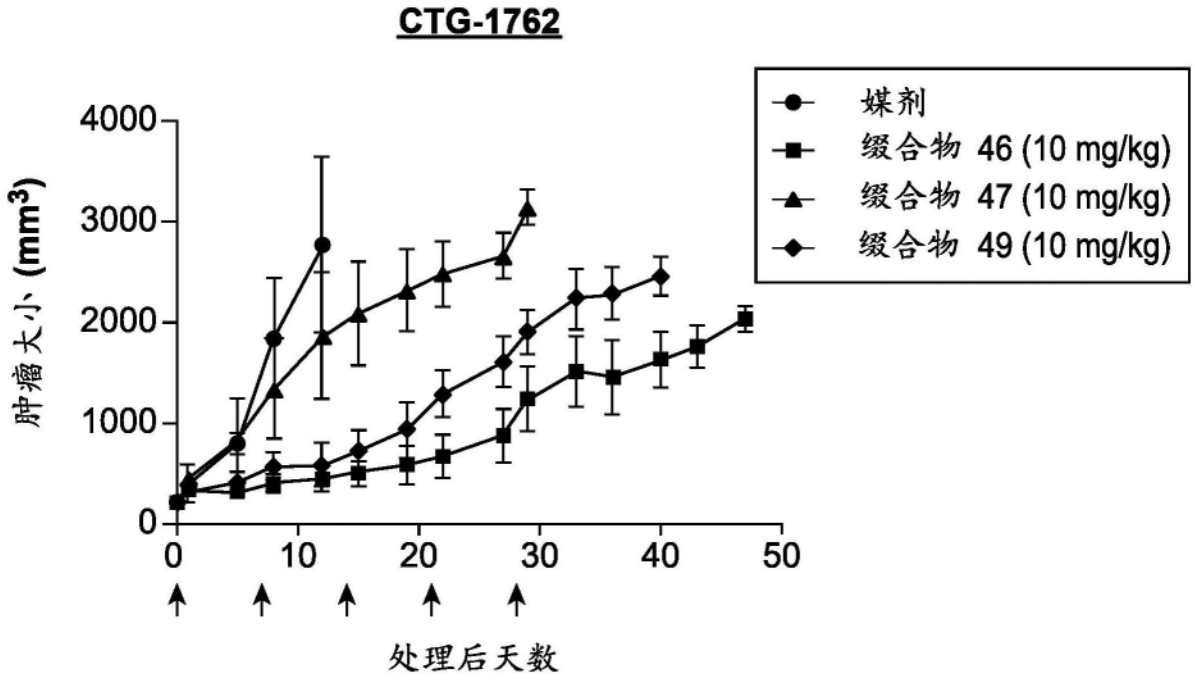

CTG-1762
肿瘤大小 (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
50
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)
缀合物 49 (10 mg/kg)

图18G

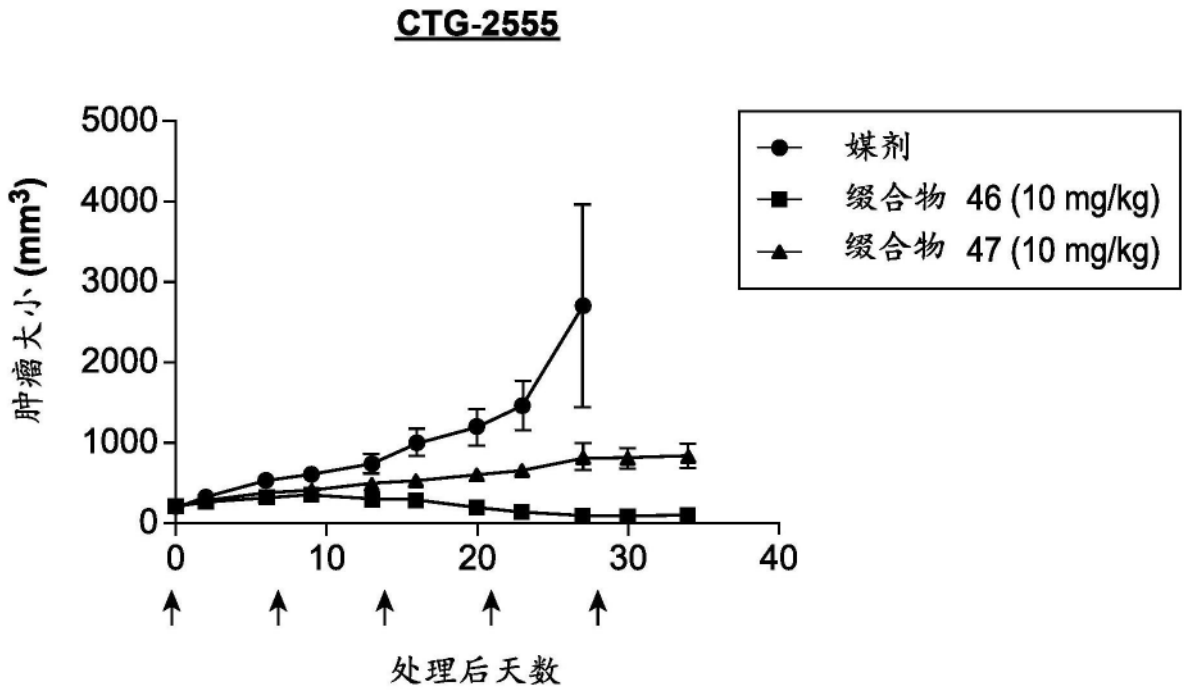

CTG-2555
肿瘤大小 (mm3)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)

图18H

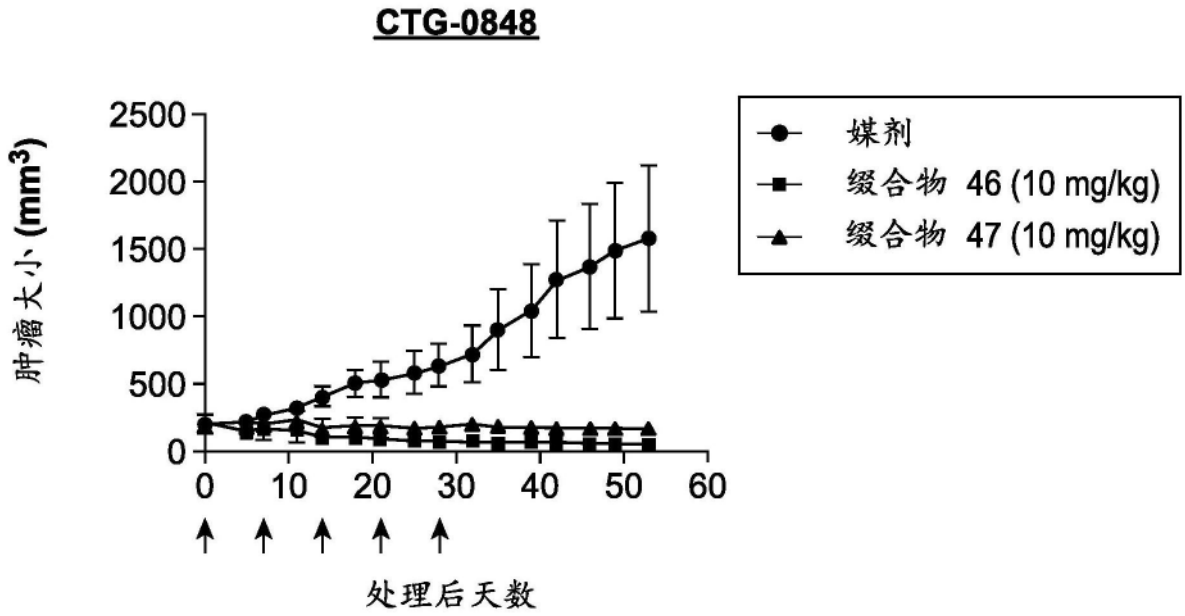

CTG-0848
肿瘤大小 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (10 mg/kg)
缀合物 47 (10 mg/kg)

图18I

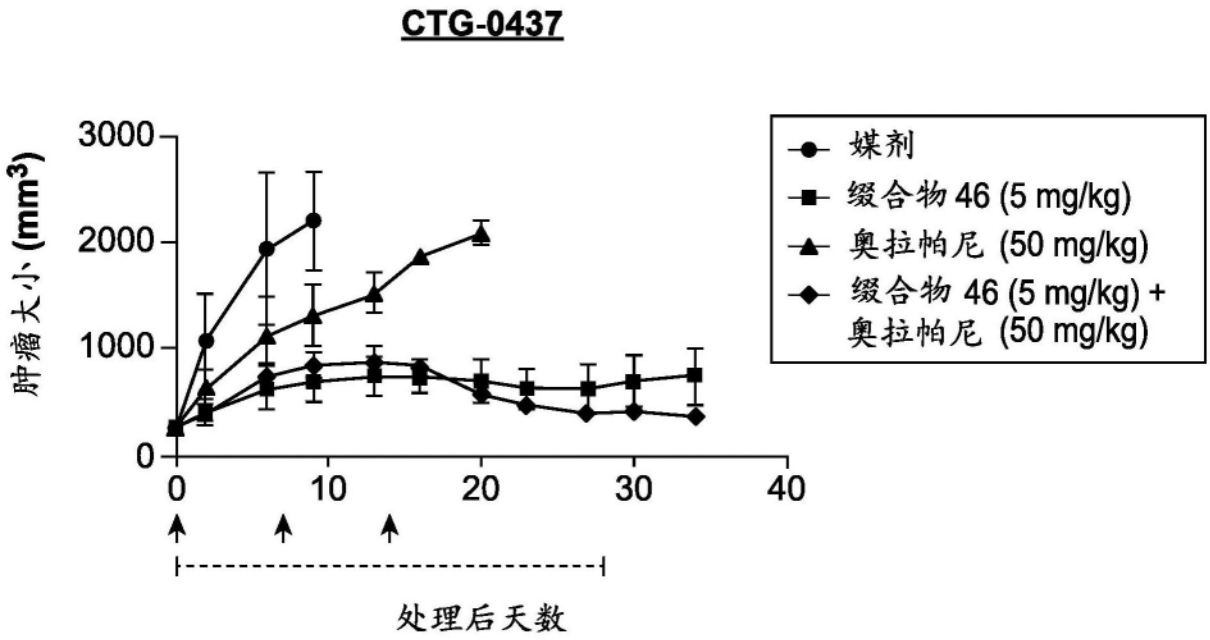

CTG-0437
肿瘤大小 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (5 mg/kg)
奥拉帕尼 (50 mg/kg)
缀合物 46 (5 mg/kg) +
奥拉帕尼 (50 mg/kg)

图19A

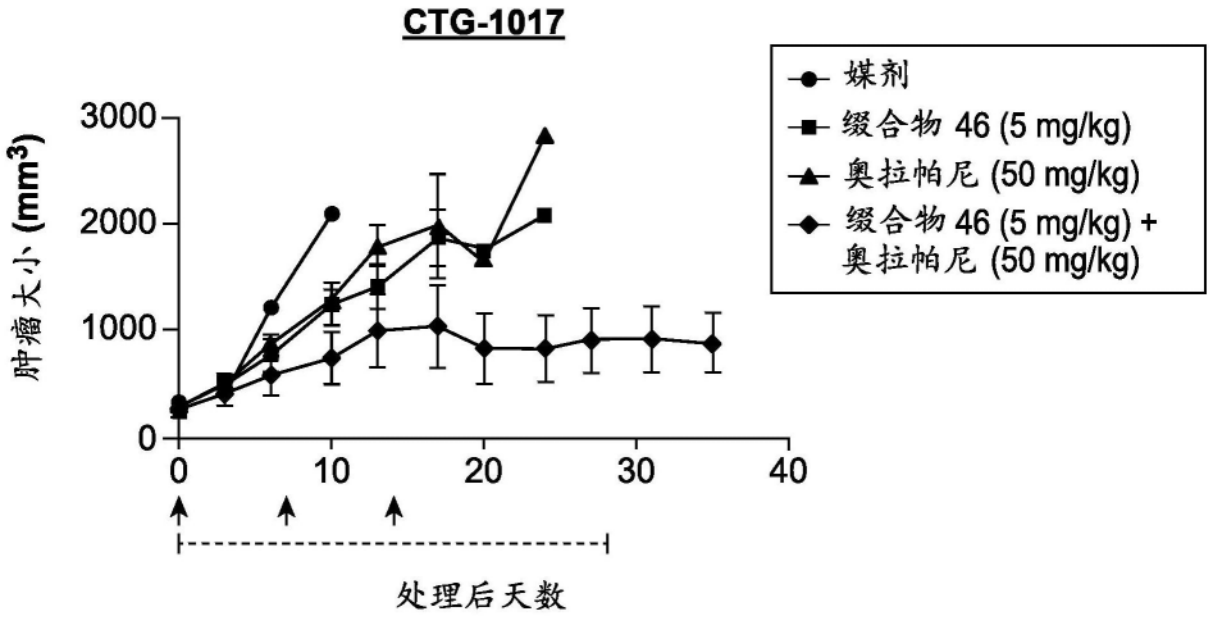

CTG-1017
肿瘤大小 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (5 mg/kg)
奥拉帕尼 (50 mg/kg)
缀合物 46 (5 mg/kg) +
奥拉帕尼 (50 mg/kg)

图19B

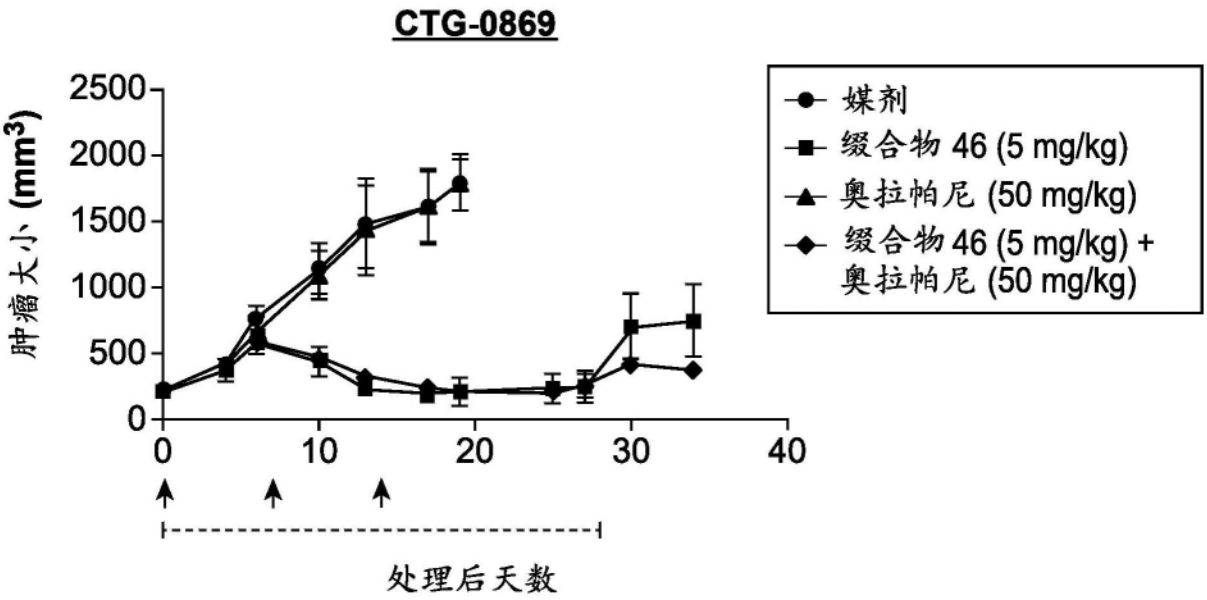

CTG-0869
肿瘤大小 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (5 mg/kg)
奥拉帕尼 (50 mg/kg)
缀合物 46 (5 mg/kg) +
奥拉帕尼 (50 mg/kg)

图19C

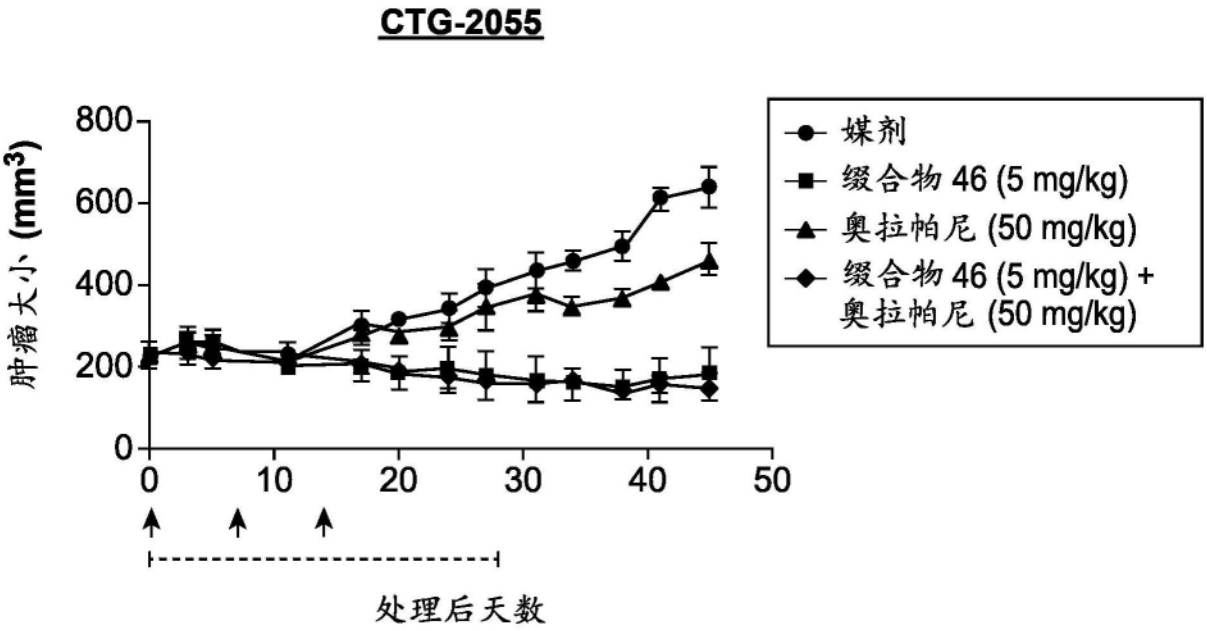

CTG-2055
肿瘤大小 (mm³)
800
600
400
200
0
0
10
20
30
40
50
处理后天数
媒剂
缀合物 46 (5 mg/kg)
奥拉帕尼 (50 mg/kg)
缀合物 46 (5 mg/kg) +
奥拉帕尼 (50 mg/kg)

图19D

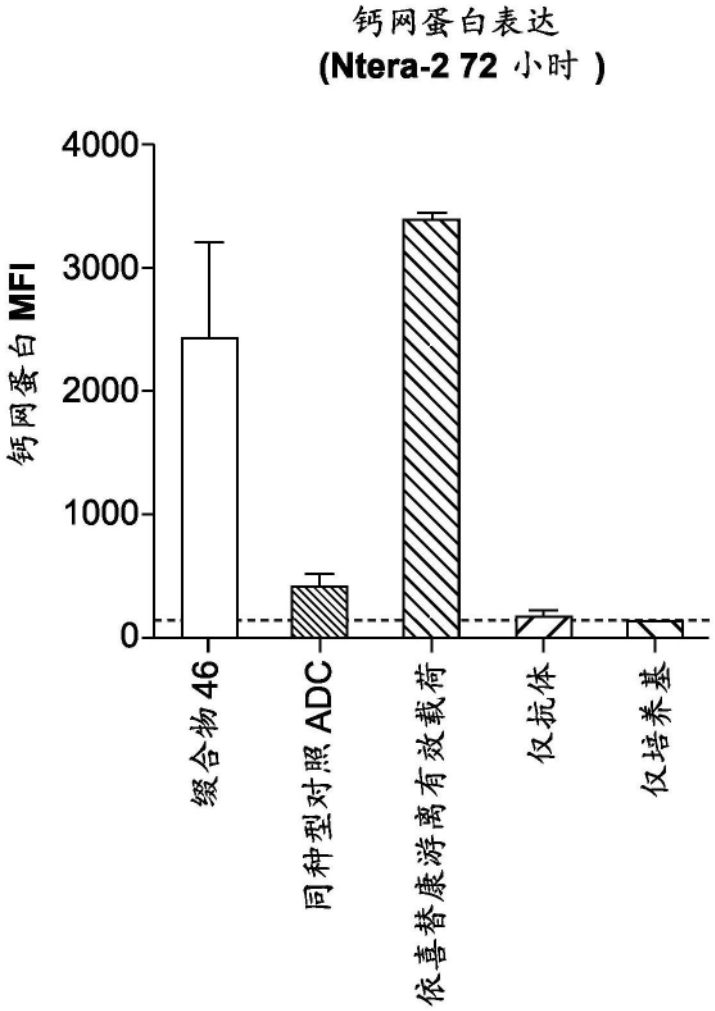

钙网蛋白表达
(Ntera-2 72 小时)
钙网蛋白 MFI
4000
3000
2000
1000
0
缀合物 46
同种型对照 ADC
依喜替康游离有效载荷
仅抗体
仅培养基

图20A

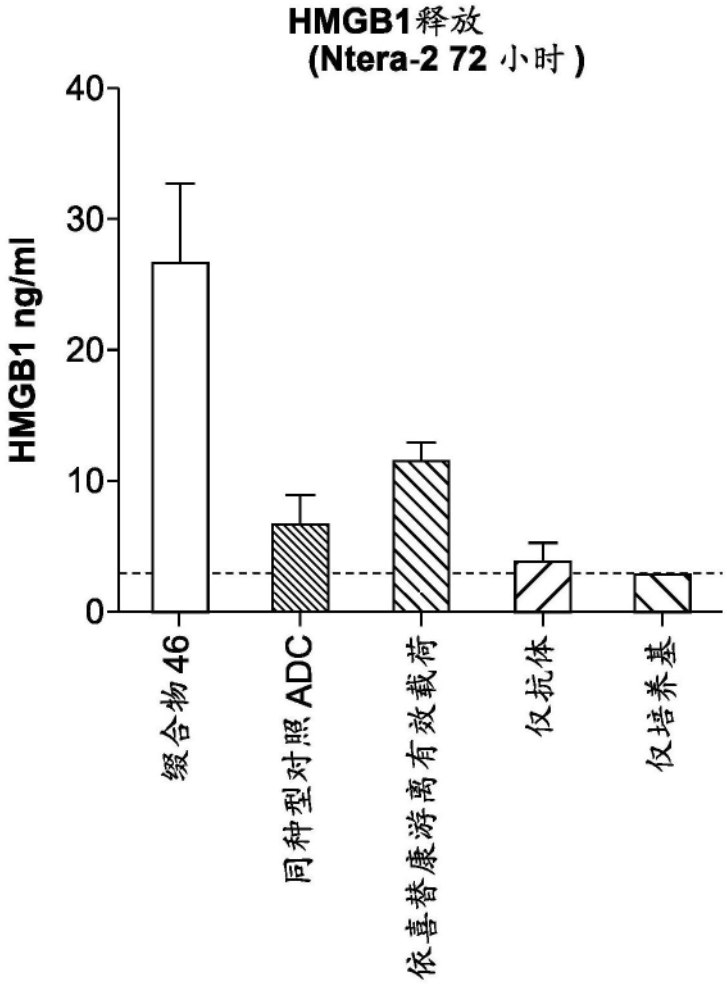

HMGB1释放
(Ntera-2 72 小时)
HMGB1 ng/ml
40
30
20
10
0
缀合物 46
同种型对照 ADC
依喜替康游离有效载荷
仅抗体
仅培养基

图20B

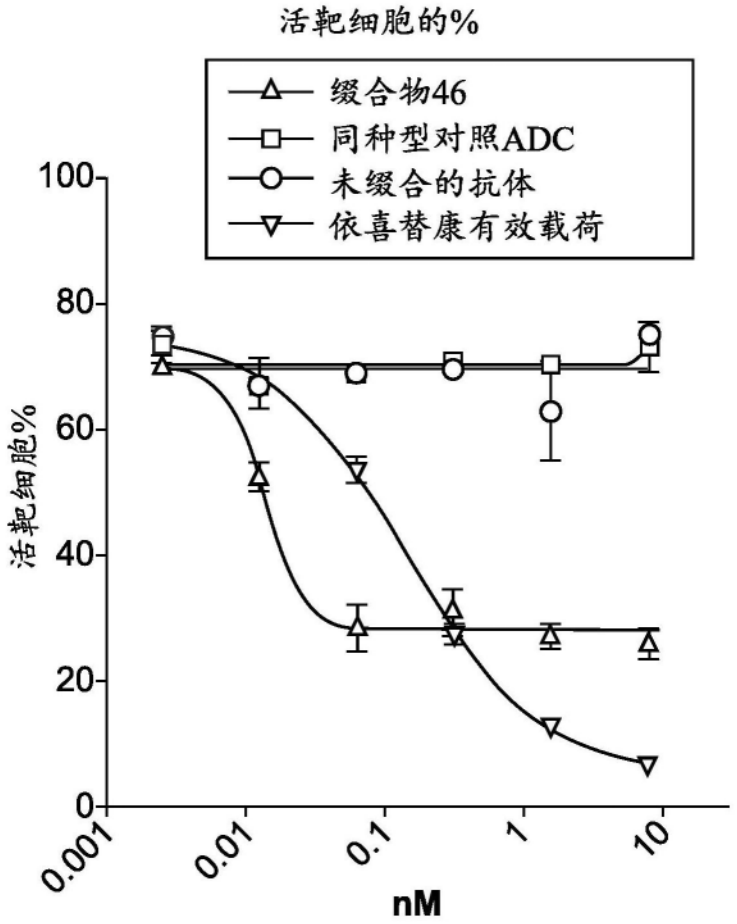

活靶细胞的%
缀合物46
同种型对照ADC
未缀合的抗体
依喜替康有效载荷
100
80
60
40
20
0
活靶细胞%
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

图21A

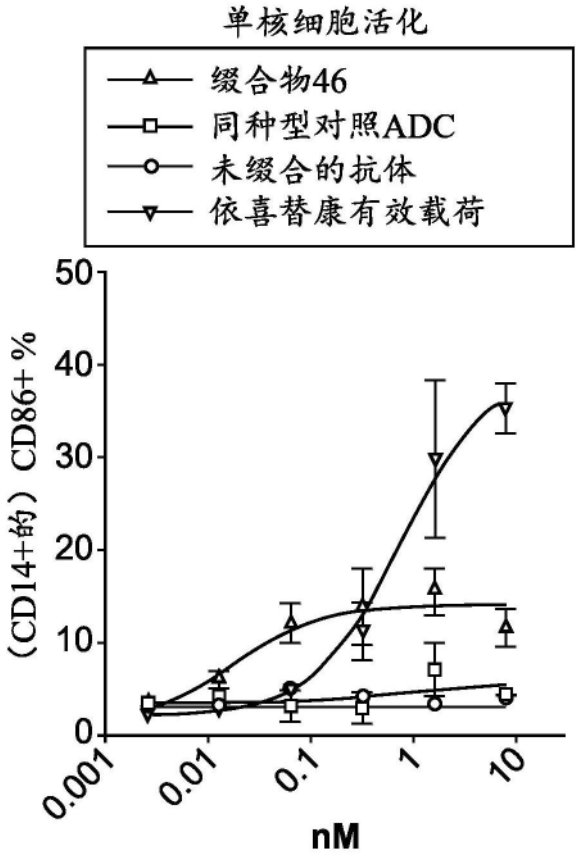

单核细胞活化
缀合物46
同种型对照ADC
未缀合的抗体
依喜替康有效载荷
(CD14+的) CD86+ %
50
40
30
20
10
0
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

图21B

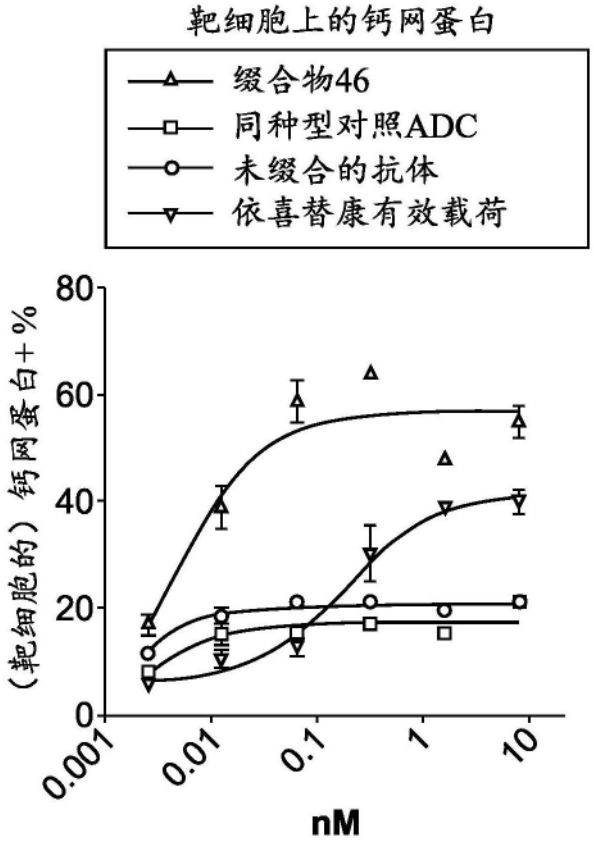

靶细胞上的钙网蛋白
缀合物46
同种型对照ADC
未缀合的抗体
依喜替康有效载荷
(靶细胞的）钙网蛋白+%
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
nM

图21C

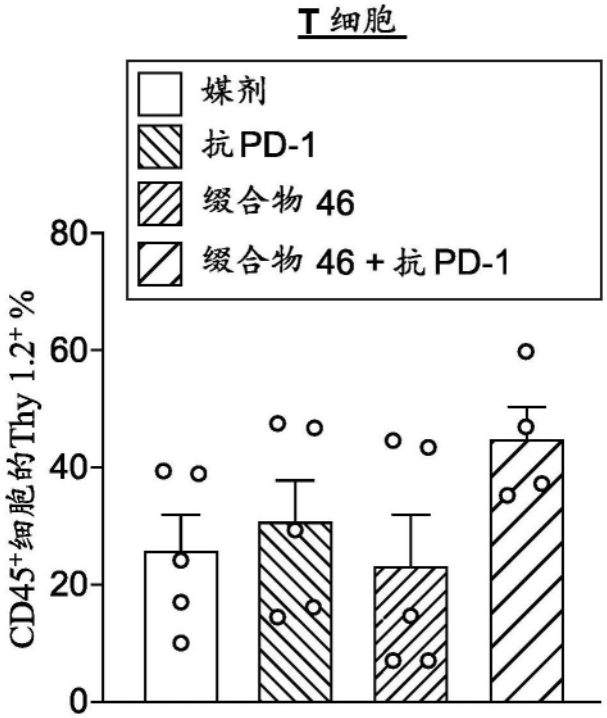

T 细胞
媒剂
抗PD-1
缀合物 46
缀合物 46 + 抗 PD-1
CD45+细胞的Thy 1.2+ %
80
60
40
20
0

图22A

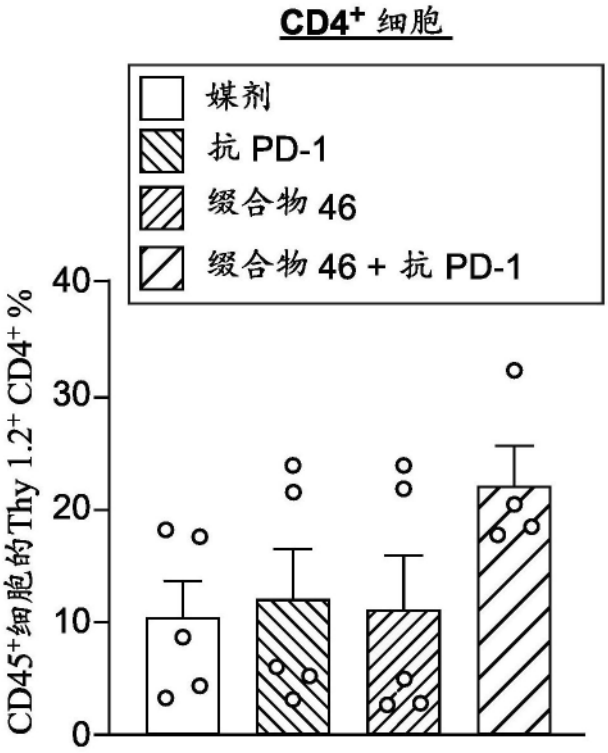

CD4+ 细胞
媒剂
抗 PD-1
缀合物 46
缀合物 46 + 抗 PD-1
CD45+细胞的Thy 1.2+ CD4+ %
40
30
20
10
0

图22B

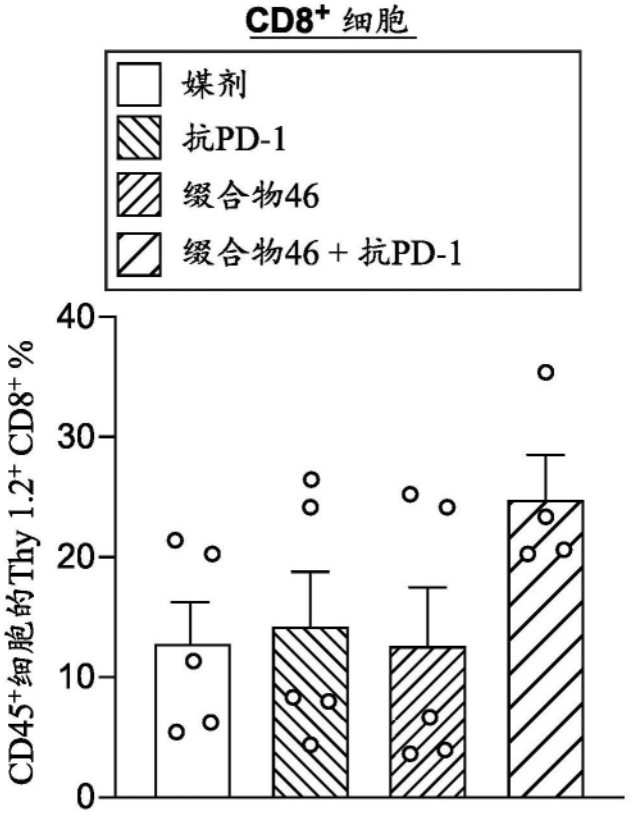

CD8+ 细胞
媒剂
抗PD-1
缀合物46
缀合物46 + 抗PD-1
CD45+细胞的Thy 1.2+ CD8+ %
40
30
20
10
0

图22C

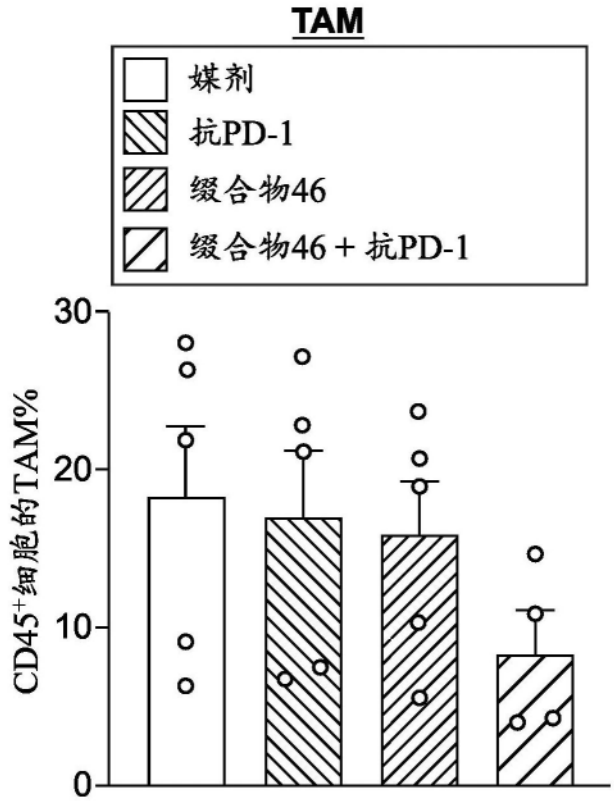

TAM
媒剂
抗PD-1
缀合物46
缀合物46 + 抗PD-1
CD45+细胞的TAM%
30
20
10
0

图22D

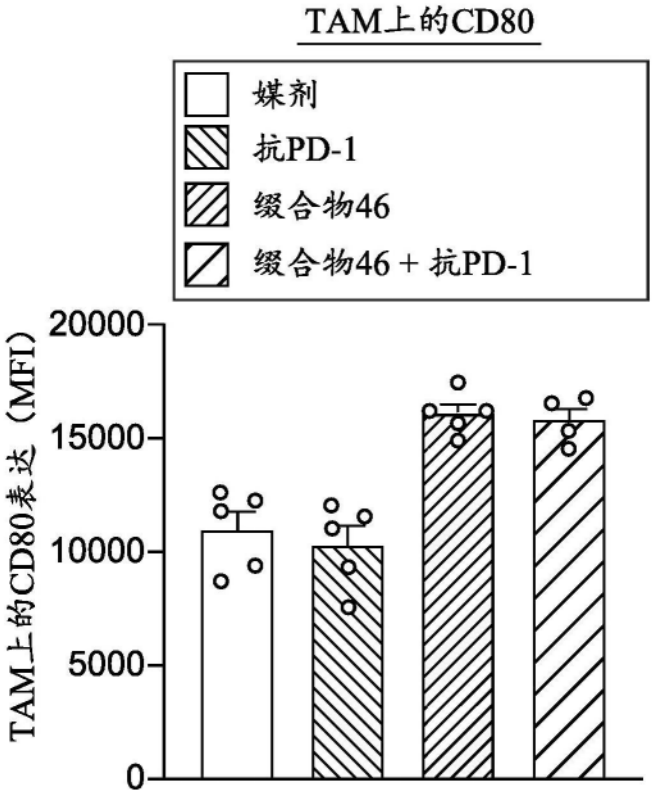

TAM上的CD80
媒剂
抗PD-1
缀合物46
缀合物46 + 抗PD-1
TAM上的CD80表达（MFI）
20000
15000
10000
5000
0

图22E

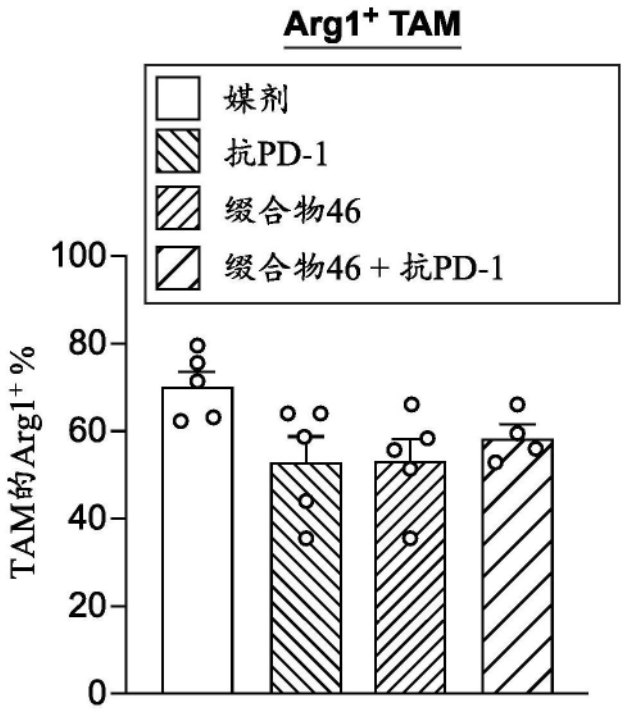


图22F