(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112368052 B
(45)授权公告日 2024.11.29

(21)申请号 201980044921.9

(22)申请日 2019.07.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112368052 A

(43)申请公布日 2021.02.12

(30)优先权数据
62/693,642 2018.07.03 US
62/810,191 2019.02.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/040342 2019.07.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/010107 EN 2020.01.09

(73)专利权人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 M·巴拉克利什南 B·A·卡尔
M·S·亨 M·坎瓦尔
C·S·佩斯 D·雷德尔
M·R·谢瑙尔 L·塞拉菲尼
H·T·斯蒂芬森 N·D·汤姆森
H·于 张学

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 刘盈盈

(51)Int.Cl.
C07K 16/10(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
C12N 5/10(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

(56)对比文件
WO 2016196740 A1,2016.12.08
WO 2013192589 A1,2013.12.27

审查员 关维

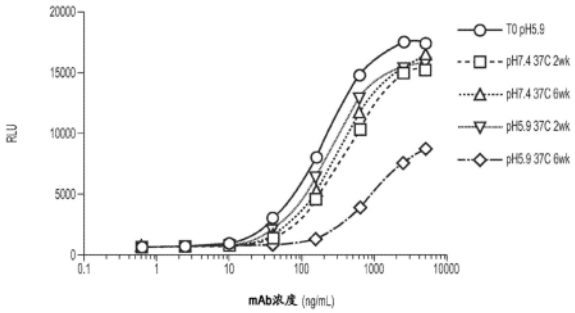
权利要求书6页 说明书204页
序列表（电子公布） 附图8页

(54)发明名称

靶向HIV GP120的抗体和使用方法

(57)摘要

公开了与HIV gp120结合并中和HIV的抗体。还公开的是单独使用这样的抗体或与其他治疗剂联合使用以治疗或预防HIV感染的方法。



CN 112368052 B

1.一种结合至人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)包膜糖蛋白gp120的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含(i)重链可变区(VH)和(ii)轻链可变区(VL),所述重链可变区(VH)包含VH互补决定区1-3(CDR 1-3),所述轻链可变区(VL)包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3由以下所示的序列组成:

(i)分别为SEQ ID NO:159、138、139、140、141和142;

(ii)分别为SEQ ID NO:137、160、139、140、141和142;

(iii)分别为SEQ ID NO:137、161、139、140、141和142;

(iv)分别为SEQ ID NO:137、162、139、140、141和142;

(v)分别为SEQ ID NO:137、163、139、140、141和142;

(vi)分别为SEQ ID NO:137、138、164、140、141和142;

(vii)分别为SEQ ID NO:159、138、164、140、141和142;

(viii)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、165和142;

(ix)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、166和142;

(x)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、167和142;

(xi)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、168和142;

(xii)分别为SEQ ID NO:137、138、154、140、141和142;或

(xiii)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;和

在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于根据Kabat编号的74a、74b、74c和74d的位置处包含SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。

2.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述VH包含一个或多个以下指定位置处的氨基酸,其中所述位置是根据Kabat的位置编号:位置5处的缬氨酸、位置10处的谷氨酸、位置12处的赖氨酸、位置23处的赖氨酸、位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置68处的苏氨酸、位置69处的蛋氨酸、位置72处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸、位置78处的丙氨酸、位置82a处的丝氨酸、位置82b处的精氨酸、位置89处的苏氨酸、位置99处的酪氨酸、位置105处的谷氨酰胺、或位置108处的蛋氨酸。

3.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。

4.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述VL包含一个或多个以下指定位置处的氨基酸,其中所述位置是根据Kabat的位置编号:位置18处的精氨酸、位置19处的丙氨酸、位置65处的丝氨酸、位置72处的苏氨酸或组氨酸、位置74处的赖氨酸、位置76的丝氨酸、位置77处的丝氨酸、位置98处的苯丙氨酸或位置99处的甘氨酸。

5.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其包含人IgG1 Fc区。

6.根据权利要求5所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述人IgG1Fc区是IgG1m17(SEQ ID NO:348)。

7.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含根据EU编号的位置编号的以下氨基酸:

(i)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸;

(ii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝

氨酸;

(iii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;

(iv)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;

(v)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;或

(vi)位置243处的亮氨酸、位置292处的脯氨酸、位置300处的亮氨酸、位置305处的异亮氨酸、位置396处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。

8.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其包含人κ轻链恒定区。

9.根据权利要求8所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述人κ轻链恒定区是Km3(SEQ ID NO:351)。

10.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段在人中的血清半衰期为至少3天,或更长。

11.根据权利要求1所述的抗体,所述抗体包含(i)重链可变区(VH)和(ii)轻链可变区(VL),所述重链可变区(VH)包含VH互补决定区1-3(CDR 1-3),所述轻链可变区(VL)包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:

(i)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;或

(ii)分别为SEQ ID NO:153、138、154、140、141和142,

其中所述抗体包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含根据EU编号的位置编号的以下氨基酸:

(i)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸;

(ii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;

(iii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;

(iv)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;

(v)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;或

(vi)位置243处的亮氨酸、位置292处的脯氨酸、位置300处的亮氨酸、位置305处的异亮氨酸、位置396处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。

12.根据权利要求11所述的抗体,其中所述抗体包含轻链,所述轻链包含在根据Kabat编号的位置19处的丙氨酸。

13.根据权利要求11或12所述的抗体,其包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。

14.根据权利要求11或12所述的抗体,其中所述人IgG1 Fc区是IgG1m17(SEQ ID NO:348)。

15.根据权利要求11或12所述的抗体,其中所述抗体包含人κ轻链恒定区。

16.根据权利要求15所述的抗体,其中所述人κ轻链恒定区是Km3(SEQ ID NO:351)。

17.根据权利要求11或12所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段在人中的血清半衰期为至少3天,或更长。

18.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中所述VH和所述VL包含分别如下所示的氨基酸序列:

(1)SEQ ID NO:477和223;

(2)SEQ ID NO:477和278;

(3)SEQ ID NO:477和292;或

(4)SEQ ID NO:478和276。

19.根据权利要求18所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述VH和VL分别包含SEQ ID NO:477和278中所示的氨基酸序列。

20.根据权利要求18所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述VH和所述VL分别包含SEQ ID NO:478和276中所示的氨基酸序列。

21.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其包含VH和VL,所述VH与选自SEQ ID NO:477-478的氨基酸序列至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与选自SEQ ID NO:223、276、278和292的氨基酸序列至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。

22.根据权利要求18至20中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包含人IgG1 Fc区。

23.根据权利要求22所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述人IgG1 Fc区是IgG1m17(SEQ ID NO:348)。

24.根据权利要求18至20中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含根据EU编号的位置编号的以下氨基酸:

(i)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸;

(ii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;

(iii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;

(iv)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;

(v)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;或

(vi)位置243处的亮氨酸、位置292处的脯氨酸、位置300处的亮氨酸、位置305处的异亮氨酸、位置396处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。

25.根据权利要求18至20中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包含人κ轻链恒定区。

26.根据权利要求25所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述人κ轻链恒定区是Km3

(SEQ ID NO:351)。

27.根据权利要求18至20中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段在人中的血清半衰期为至少3天,或更长。

28.根据权利要求1或2所述的抗原结合片段,其包含scFv、sc(Fv)$_2$、Fab、F(ab)$_2$、Fab'、F(ab')$_2$、Facb或Fv片段。

29.根据权利要求1所述的抗体,所述抗体包含重链和轻链,其中所述重链和所述轻链包含分别如下所示的氨基酸序列:

(1)SEQ ID NO:529和49;

(2)SEQ ID NO:529和103;

(3)SEQ ID NO:529和117;或

(4)SEQ ID NO:530和101。

30.根据权利要求29所述的抗体,其中所述重链和所述轻链分别具有SEQ ID NO:529和103中所示的氨基酸序列。

31.根据权利要求29所述的抗体,其中所述重链和所述轻链分别具有SEQ ID NO:530和101中所示的氨基酸序列。

32.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其包含重链(HC)和轻链(LC),所述重链(HC)与选自SEQ ID NO:529-530的氨基酸序列至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述轻链(LC)与选自SEQ ID NO:49、101、103和117的氨基酸序列至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。

33.根据权利要求1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述VL的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多被唾液酸化。

34.根据权利要求33所述的抗体或其抗原结合片段,其中根据Kabat编号的VL氨基酸位置72处的天冬酰胺被唾液酸化。

35.根据权利要求33所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述VL的唾液酸化的N-连接糖基化位点包含1至5个唾液酸残基。

36.根据权利要求33所述的抗体或其抗原结合片段,其中用N-乙酰神经氨酸(NANA)唾液酸化所述VL。

37.根据权利要求35所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述唾液酸残基存在于双触角结构中。

38.根据权利要求35所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述唾液酸残基存在于复合型N-连接聚糖结构中。

39.根据权利要求35所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述唾液酸残基存在于杂合型N-连接聚糖结构中。

40.根据权利要求38或39所述的抗体或其抗原结合片段,其中聚糖被末端唾液酸化。

41.一种双特异性抗体,其包含:

结合至gp120的第一抗原结合臂,所述第一抗原结合臂包含:

根据权利要求1-40中任一项所述的抗原结合片段;和

结合至第二抗原的第二抗原结合臂。

42.一种药物组合物,其包含权利要求1-40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段和

药学上可接受的载体。

43.根据权利要求42所述的药物组合物,其进一步包含用于治疗HIV感染的第二药剂。

44.根据权利要求42或43所述的药物组合物,其进一步包含结合、抑制和/或中和HIV的第二抗体或其抗原结合片段,其中所述第二抗体或其抗原结合片段不与权利要求1-40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段竞争与gp120的结合。

45.一种或多种核酸,其编码权利要求1-40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

46.一种或多种表达载体,其包含可操作地连接至调节序列的根据权利要求45所述的一种或多种核酸。

47.一种药物组合物,其包含根据权利要求45所述的一种或多种核酸或根据权利要求46所述的一种或多种表达载体和药学上可接受的载体。

48.一种脂质纳米颗粒(LNP),其包含根据权利要求45所述的一种或多种核酸或根据权利要求46所述的一种或多种表达载体。

49.一种嵌合抗原受体(CAR),其包含根据权利要求28所述的抗原结合片段。

50.一种CAR T细胞,其包含根据权利要求49所述的CAR。

51.一种宿主细胞或细胞群,其包含根据权利要求45所述的一种或多种核酸或根据权利要求46所述的一种或多种表达载体。

52.一种产生抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括:

在细胞培养物中培养根据权利要求51所述的宿主细胞;和

从所述细胞培养物分离所述抗体或其抗原结合片段。

53.包含根据权利要求1至40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的组合物或根据权利要求42-44中任一项所述的药物组合物在制备用于在需要其的人受试者中治疗或预防HIV的药物中的用途。

54.根据权利要求53所述的用途,其中所述组合物或药物组合物进一步包含用于治疗HIV感染的第二药剂。

55.根据权利要求53至54中任一项所述的用途,其中所述组合物或药物组合物进一步包含toll样受体(TLR)激动剂。

56.根据权利要求55所述的用途,其中所述TLR激动剂是TLR2激动剂、TLR3激动剂、TLR7激动剂、TLR8激动剂或TLR9激动剂。

57.根据权利要求53或54所述的用途,其中所述组合物或药物组合物进一步包含TLR7激动剂。

58.根据权利要求57所述的用途,其中所述TLR7激动剂选自维沙莫德、咪喹莫特和雷西莫特。

59.根据权利要求53或54所述的用途,其中所述组合物或药物组合物进一步包含结合、抑制和/或中和HIV的抗体或其抗原结合片段。

60.根据权利要求54所述的用途,其中所述组合物或药物组合物进一步包含结合、抑制和/或中和HIV的第二抗体或其抗原结合片段,其中所述第二抗体或其抗原结合片段不与根据权利要求1-40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段竞争与gp120的结合。

61.根据权利要求60所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段与针对HIV的广泛中和抗体(bNAb)的VH和VL可变结构域竞争或包含所述VH和VL

可变结构域。

62.根据权利要求60所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的表位或区域,所述gp120的表位或区域选自:

i.第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片;

ii.第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点;

iii.gp120/gp41交界面;或

iv.gp120的沉默面。

63.根据权利要求62所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:GS-9722、PGT-121、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、和354BG426。

64.根据权利要求62所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09和CAP256-VRC26.25。

65.根据权利要求60所述的用途,其中所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述gp120/gp41交界面中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:PGT-151和8ANC195。

66.根据权利要求59所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含PGT121.60或PGT121.66的VH和VL。

67.根据权利要求59所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:454内的VH和SEQ ID NO:455内的VL。

68.根据权利要求59所述的用途,其中结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:454内的VH和SEQ ID NO:456内的VL。

69.根据权利要求59所述的用途,其中所述组合物或药物组合物进一步包含抗HIV疫苗。

70.根据权利要求69所述的用途,其中所述抗HIV疫苗包含病毒疫苗。

71.根据权利要求69或70所述的用途,其中所述病毒疫苗选自沙粒病毒、腺病毒、痘病毒和弹状病毒。

72.包含根据权利要求1-40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段的组合物或根据权利要求42-44中任一项所述的药物组合物在制备用于在有需要的人受试者中抑制HIV的药物中的用途。

靶向HIV GP120的抗体和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C.§119(e)要求2018年7月3日提交的美国临时申请号62/693,642和2019年2月25日提交的美国临时专利申请号62/810,191的权益,其全部内容通过引用并入本文以用于所有目的。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含序列表,所述序列表已经以ASCII格式电子提交,因此其全部内容通过引用并入本文。所述ASCII副本于2019年6月10日创建,名为1232_P2F_SL.txt,并且大小为899,216字节。

技术领域

[0005] 本公开涉及用于治疗和/或预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的抗体及其抗原结合片段。

背景技术

[0006] 人免疫缺陷病毒(HIV)感染和相关疾病是世界范围内的主要公共卫生问题。目前批准的HIV感染疗法中的大多数都靶向病毒逆转录酶、蛋白酶和整合酶。然而,HIV对这些现有药物的抗性、长期毒性和患者对日常给药方案的依从性的缺失已与这些疗法相关联。因此,发现和开发具有适于治疗用途的有利特性的新的抗HIV抗体是重要的。

[0007] WO 2012/158948描述了源自HIV感染的供体的记忆B细胞的人抗HIV抗体,其能够抑制来自多个进化枝的HIV-1种的感染。抗HIV抗体还公开于例如WO 2005/058963、WO 2013/090644、WO 2014/063059和EP 0690132B1中。抗体的治疗用途会由于其患者体内的病毒覆盖率、药代动力学、多特异性和其他特性而受到限制。因此,需要用于治疗用途的新型抗HIV抗体。

发明内容

[0008] 本公开提供了用于治疗或预防HIV的组合物。更具体地,本文提供的是一种结合至人免疫缺陷病毒(HIV)包膜(Env)糖蛋白gp120(gp120)的抗体。本公开提供了抗HIV抗体及其抗原结合片段,所述抗HIV抗体及其抗原结合片段包含广泛中和抗HIV抗体及其抗原结合片段,包含这种抗体及其片段的药物组合物,和用于在HIV感染的治疗和预防中使用这些抗体及其片段的方法。

[0009] 在一个方面,本公开提供了一种结合至人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)包膜糖蛋白gp120的抗体或其抗原结合片段。所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),所述重链可变区(VH)包含VH互补决定区(CDR),所述轻链可变区(VL)包含VL CDR。在一些实施方式中,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;分别为SEQ ID NO:159、138、139、140、141和142;分别为SEQ ID NO:137、160、139、140、141和142;分别为SEQ ID NO:137、161、139、140、141和142;

分别为SEQ ID NO:137、162、139、140、141和142;分别为SEQ ID NO:137、163、139、140、141和142;分别为SEQ ID NO:137、138、164、140、141和142;分别为SEQ ID NO:159、138、164、140、141和142;分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、165和142;分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、166和142;分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、167和142;分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、168和142;分别为SEQ ID NO:137、138、154、140、141和142;或分别为SEQ ID NO:137、138、139、570、141和142。在一些情况下,所述抗体或抗原结合片段在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于74a、74b、74c和74d(Kabat编号)的位置处包含SEQ ID NO:453或SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。在一些情况下,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;其中所述抗体或抗原结合片段在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于74a、74b、74c和74d(Kabat编号)的位置处包含SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。在一些情况下,所述的抗体或其抗原结合片段包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:628)或RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在一些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在一些实施方式中,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;其中所述抗体或其抗原结合片段包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。

[0010] 在另一个方面,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;或分别为SEQ ID NO:153、138、139、140、141和142。在一些情况下,该抗体的所述VH具有以下的一种或多种氨基酸:位置3处的组氨酸、位置5处的丝氨酸、位置72处的谷氨酰胺、位置76处的酪氨酸、位置82c处的缬氨酸、位置89处的异亮氨酸(根据Kabat的位置编号)。在一些情况下,该抗体的VL具有以下一种或多种氨基酸:位置14处的精氨酸、位置60处的丙氨酸、位置83处的缬氨酸和位置98处的异亮氨酸(根据Kabat的位置编号)。在一些情况下,所述抗体或其抗原结合片段在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于74a、74b、74c和74d(Kabat编号)的位置处包含SEQ ID NO:453或SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。在一些情况下,所述抗体或其抗原结合片段包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:628)或RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于74a、74b、74c和74d(Kabat编号)的位置处包含SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含

以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629),并且包含含有SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列的VL。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VHCDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629),并且包含含有SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列的VL。

[0011] 前述抗体可以进一步包含具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18)以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置5处的缬氨酸、位置10处的谷氨酸、位置12处的赖氨酸、位置23处的赖氨酸、位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置68处的苏氨酸、位置69处的蛋氨酸、位置72处的组氨酸72、位置76处的苯丙氨酸、位置78处的丙氨酸、位置82a处的丝氨酸、位置82b处的精氨酸、位置89处的苏氨酸、位置99处的酪氨酸、位置105处的谷氨酰胺或位置108的蛋氨酸。在某些实施方式中,所述抗体可进一步包含具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸、位置99处的酪氨酸(例如,位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含在指定的位置处具有以下氨基酸(根据Kabat的位置编号)的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸和位置99处的酪氨酸(例如位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸、位置74a处的苯丙氨酸和位置99处的酪氨酸(例如位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以

下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且包含具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸和位置99处的酪氨酸(例如位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VHCDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且包含具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸、位置74a处的苯丙氨酸和位置99处的酪氨酸(例如位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的)。

[0012] 在一些实施方式中,所述VL包含一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸:位置18处的精氨酸、位置39的赖氨酸、位置40处的脯氨酸、位置56处的苏氨酸、位置65处的丝氨酸、位置72处的苏氨酸、位置76处的丝氨酸、位置77处的丝氨酸、位置99处的苏氨酸、位置99处的甘氨酸、位置103处的天冬酰胺或位置106处的异亮氨酸。在其他实施方式中,所述VL包含一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10)以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸:位置18处的精氨酸、位置19处的丙氨酸、位置65处的丝氨酸、位置72处的苏氨酸或组氨酸、位置74处的赖氨酸、位置76处的丝氨酸、位置77处的丝氨酸、位置98处的苯丙氨酸或位置99处的甘氨酸。在某些实施方式中,所述VL包含位置19处的丙氨酸(Kabat编号)。在其他实施方式中,所述VH包含一个或多个以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸:位置72处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸或位置74a处的苯丙氨酸。在其他实施方式中,所述VL包含一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8)以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸:位置18处的精氨酸、位置19处的丙氨酸、位置65处的丝氨酸、位置72处的苏氨酸、位置77处的丝氨酸、位置98处的苯丙氨酸或位置99处的甘氨酸。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少

97％、至少98％、至少99％或100％相同,并且包含具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸、位置74a处的苯丙氨酸和位置99处的酪氨酸(例如位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80％、至少85％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80％、至少85％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％相同,并且包含具有位置19(Kabat编号)处的丙氨酸的VL。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80％、至少85％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80％、至少85％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％相同,并且包含具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸、位置74a处的苯丙氨酸和位置99处的酪氨酸,并且包含具有指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸的VH:位置19处的丙氨酸。

[0013] 在某些实施方式中,所述VL包含SEQ ID NO:332至342中任一项所示的氨基酸序列。在一些情况下,所述抗体包含人IgG1 Fc区。在某些实施方式中,所述人IgG1 Fc区是IgG1m17(SEQ ID NO:348)。

[0014] 前述抗体或其抗原结合片段进一步包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):(i)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸;(ii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;(iii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;(iv)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;(v)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;或(vi)位置243处的亮氨酸、位置292处的脯氨酸、位置300处的亮氨酸、位置305处的异亮氨酸、位置396处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合其片段进一步包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且进一步包

含人IgG1 Fc区。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VLCDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且进一步包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且进一步包含人IgG1 Fc区。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且进一步包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。

[0015] 在某些实施方式中,所述抗体包含人κ轻链恒定区。在一些情况下,所述人κ轻链恒定区是Km3(SEQ ID NO:351)。在某些实施方式中,所述人κ轻链恒定区是Km3(SEQ ID NO:351)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且进一步包含人κ轻链恒定区Km3(SEQ ID NO:351)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VLCDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且进一步包含人κ轻链恒定区Km3(SEQ ID NO:351)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且进一步包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处

的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸,和人κ轻链恒定区Km3(SEQ ID NO:351)。

[0016] 在一些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A)具有改善的、延长的、增强的或增加的在哺乳动物中(例如在非人灵长类动物中、在人中)的血清半衰期。在一些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在人中的血清半衰期为至少约3天,例如至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约7天、至少约8天、至少约9天、至少约10天、至少约12天、至少约14天、至少约16天、至少约18天、至少约20天、至少约21天、至少约24天、至少约28天、至少约30天或更长。在一些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A)具有改善的、增强的或增加的HIV感染细胞杀伤力。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VHCDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A)具有改善的、延长的、增强的或增加的在哺乳动物中(例如在非人灵长类动物中、在人中)的血清半衰期。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VHCDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A)具有改善的、增强的或增加的HIV感染细胞杀伤力。

[0017] 在另一个方面,本公开提供了一种结合至HIV-1包膜糖蛋白gp120的抗体。所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;或分别为SEQ ID NO:153、138、154、140、141和142。所述抗体包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):(i)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸;(ii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;(iii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;(iv)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;(v)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;或(vi)位置243处的亮氨酸、位置292处的脯氨酸、位置300处的亮氨酸、位置305处的异亮氨酸、位置396处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VLCDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,其中所述抗体包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。

[0018] 在某些实施方式中,所述抗体包含含有位置19(Kabat编号)处的丙氨酸的轻链。在一些实施方式中,所述抗体在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于74a、74b、74c和74d(Kabat编号)的位置处包含SEQ ID NO:453或SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述抗体在所述VH的骨架区3(FR3)中对应于74a、74b、74c和74d(Kabat编号)的位置处包含SEQ ID NO:627中所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述抗体包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:

628)或RVSLTRHASFDFDTFTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在一些实施方式中,所述抗体包含所述VH的FR3,所述VH的FR3包含以下氨基酸序列:RVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCAR(SEQ ID NO:629)。在一些实施方式中,所述抗体包含SEQ ID NO:332至342中任一项所示的氨基酸序列。在一些情况下,所述抗体包含VH和VL,所述VH和所述VL具有SEQ ID NO:182和223中分别所示的氨基酸序列|。在一些情况下,所述抗体包含VH和VL,所述VH和所述VL具有SEQ ID NO:220和276中分别所示的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和所述VL具有SEQ ID NO:477和278中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述人IgG1 Fc区是IgG1m17(SEQ ID NO:348)。在一些实施方式中,所述抗体包含人κ轻链恒定区。在某些情况下,所述人κ轻链恒定区是Km3(SEQ ID NO:351)。

[0019] 在一些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A和/或抗体B)具有改善的、延长的、增强的或增加的在哺乳动物中(例如在非人灵长类动物中、在人中)的血清半衰期。在一些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在人中的血清半衰期为至少约3天,例如至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约7天、至少约8天、至少约9天、至少约10天、至少约12天、至少约14天、至少约16天、至少约18天、至少约20天、至少约21天、至少约24天、至少约28天、至少约30天或更长。在一些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A和/或抗体B)具有改善的、增强的或增加的HIV感染细胞杀伤力。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,其中所述抗体包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸,并且相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A和/或抗体B)具有改善的、延长的、增强的或增加的在哺乳动物中(例如在非人灵长类动物中、在人中)的血清半衰期。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,其中所述抗体包含人IgG1 Fc区,所述人IgG1 Fc区包含以下(根据EU编号的位置编号):位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸,并且相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A和/或抗体B)具有改善的、增强的或增加的HIV感染细胞杀伤力。

[0020] 在另一个方面,本公开提供了一种抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),其中所述VH和所述VL包含以下分别所示的氨基酸序列:(1)SEQ ID NO:184和223;(2)SEQ ID NO.:185和223;(3)SEQ ID NO.:182和225;(4)SEQ ID NO.:185和225;(5)SEQ ID NO.:186和223;(6)SEQ ID NO.:187和223;(7)SEQ ID NO.:188和223;(8)SEQ ID NO.:189和223;(9)SEQ ID NO.:190和223;(10)SEQ ID NO.:191和223;(11)SEQ ID NO.:192和223;(12)SEQ ID NO.:193和223;(13)SEQ ID NO:194和223;(14)SEQ ID NO.:195和223;(15)SEQ ID NO.:196和223;(16)SEQ ID NO.:197和223;(17)SEQ ID NO:198和223;(18)SEQ ID NO.:199和223;(19)SEQ ID NO.:200和223;(20)SEQ ID NO.:201和223;(21)SEQ ID NO.:202和223;(22)SEQ ID NO.:203和223;(23)SEQ ID NO.:204和223;(24)SEQ ID NO.:205和223;(25)SEQ ID NO.:206和223;(26)SEQ ID NO.:207和223;(27)SEQ ID NO:208和223;和(28)SEQ ID NO.:209和223;(29)SEQ ID NO.:182和226;(30)SEQ ID NO.:182和227;(31)SEQ ID NO:182和229;(32)SEQ ID NO.:182和230;(33)SEQ ID NO.:

182和231;(34)SEQ ID NO.:182和232;(35)SEQ ID NO.:182和233;(36)SEQ ID NO.:182和234;(37)SEQ ID NO.:182和235;(38)SEQ ID NO.:182和236;(39)SEQ ID NO.:182和237;(40)SEQ ID NO.:182和238;(41)SEQ ID NO.:182和239;(42)SEQ ID NO.:182和240;(43)SEQ ID NO.:182和241;(44)SEQ ID NO.:182和242;(45)SEQ ID NO.:182和243;(46)SEQ ID NO.:182和244;(47)SEQ ID NO.:182和245;(48)SEQ ID NO.:182和246;(49)SEQ ID NO.:182和247;(50)SEQ ID NO.:182和248;(51)SEQ ID NO.:182和249;(52)SEQ ID NO.:182和250;(53)SEQ ID NO.:182和251;(54)SEQ ID NO.:182和252;(55)SEQ ID NO.:182和253;(56)SEQ ID NO.:210和238;(57)SEQ ID NO.:211和238;(58)SEQ ID NO.:212和238;(59)SEQ ID NO.:210和240;(60)SEQ ID NO.:211和240;(61)SEQ ID NO.:212和240;(62)SEQ ID NO.:213和223;(63)SEQ ID NO.:214和223;(64)SEQ ID NO.:215和223;(65)SEQ ID NO.:216和223;(66)SEQ ID NO.:217和223;(67)SEQ ID NO.:218和223;(68)SEQ ID NO.:182和254;(69)SEQ ID NO.:213和254;(70)SEQ ID NO.:214和254;(71)SEQ ID NO.:215和254;(72)SEQ ID NO.:216和254;(73)SEQ ID NO.:217和254;(74)SEQ ID NO.:218和254;(75)SEQ ID NO.:182和255;(76)SEQ ID NO.:213和255;(77)SEQ ID NO.:214和255;(78)SEQ ID NO.:215和255;(79)SEQ ID NO.:216和255;(80)SEQ ID NO.:217和255;(81)SEQ ID NO.:218和255;(82)SEQ ID NO.:182和256;(83)SEQ ID NO.:213和256;(84)SEQ ID NO.:214和256;(85)SEQ ID NO.:215和256;(86)SEQ ID NO.:216和256;(87)SEQ ID NO.:217和256;(88)SEQ ID NO.:218和256;(89)SEQ ID NO.:182和257;(90)SEQ ID NO.:213和257;(91)SEQ ID NO.:214和257;(92)SEQ ID NO.:215和257;(93)SEQ ID NO.:216和257;(94)SEQ ID NO.:217和257;(95)SEQ ID NO.:218和257;(96)SEQ ID NO.:182和258;(97)SEQ ID NO.:213和258;(98)SEQ ID NO.:214和258;(99)SEQ ID NO.:215和258;(100)SEQ ID NO.:216和258;(101)SEQ ID NO.:217和258;(102)SEQ ID NO.:218和258;(103)SEQ ID NO.:182和259;(104)SEQ ID NO.:213和259;(105)SEQ ID NO.:214和259;(106)SEQ ID NO.:215和259;(107)SEQ ID NO.:216和259;(108)SEQ ID NO.:217和259;(109)SEQ ID NO.:218和259;(110)SEQ ID NO.:182和260;(111)SEQ ID NO.:182和261;(112)SEQ ID NO.:182和262;(113)SEQ ID NO.:182和263;(114)SEQ ID NO.:182和264;(115)SEQ ID NO.:182和265;(116)SEQ ID NO.:182和266;(117)SEQ ID NO.:182和267;(118)SEQ ID NO.:182和268;(119)SEQ ID NO.:182和269;(120)SEQ ID NO.:182和270;(121)SEQ ID NO.:182和271;(122)SEQ ID NO.:182和272;(123)SEQ ID NO.:219和273;(124)SEQ ID NO.:191和274;(125)SEQ ID NO.:182和275;(126)SEQ ID NO.:220和277;(127)SEQ ID NO.:182和278;(128)SEQ ID NO.:182和279;(129)SEQ ID NO.:182和280;(130)SEQ ID NO.:182和281;(131)SEQ ID NO.:182和282;(132)SEQ ID NO.:221和228;(133)SEQ ID NO.:221和283;(134)SEQ ID NO.:182和284;(135)SEQ ID NO.:221和285;(136)SEQ ID NO.:182和286;(137)SEQ ID NO.:221和287;(138)SEQ ID NO.:221和288;(139)SEQ ID NO.:221和289;(140)SEQ ID NO.:182和290;(141)SEQ ID NO.:221和291;(142)SEQ ID NO.:182和292;(143)SEQ ID NO.:221和293;(144)SEQ ID NO.:221和294;(145)SEQ ID NO.:221和295;(146)SEQ ID NO.:182和296;(147)SEQ ID NO.:221和297;(148)SEQ ID NO.:182和298;(149)SEQ ID NO.:221和299;(150)SEQ ID NO.:221和300;(151)SEQ ID NO.:221和301;(152)SEQ ID NO.:182和302;(153)SEQ ID NO.:221和303;(154)

SEQ ID NO.:182和304;(155)SEQ ID NO.:221和305;(156)SEQ ID NO.:182和306;(157)SEQ ID NO.:182和307;(158)SEQ ID NO.:182和308;(159)SEQ ID NO.:182和309;(160)SEQ ID NO.:220和310;(161)SEQ ID NO.:220和311;(162)SEQ ID NO.:182和228;(163)SEQ ID NO.:465和276;(164)SEQ ID NO.:466和276;(166)SEQ ID NO.:182和479;(167)SEQ ID NO.:465和479;(168)SEQ ID NO.:466和479;(169)SEQ ID NO.:182和480;(170)SEQ ID NO.:465和480;(171)SEQ ID NO.:466和480;(172)SEQ ID NO.:182和481;(173)SEQ ID NO.:182和482;(174)SEQ ID NO.:465和482;(175)SEQ ID NO.:466和482;(176)SEQ ID NO.:182和483;(177)SEQ ID NO.:182和484;(178)SEQ ID NO.:465和484;(179)SEQ ID NO.:466和484;(180)SEQ ID NO.:182和485;(181)SEQ ID NO.:182和486;(182)SEQ ID NO.:465和486;(183)SEQ ID NO.:466和486;(184)SEQ ID NO.:182和487;(185)SEQ ID NO.:182和488;(186)SEQ ID NO.:465和488;(187)SEQ ID NO.:466和488;(188)SEQ ID NO.:182和489;(189)SEQ ID NO.:465和489;(190)SEQ ID NO.:466和489;(191)SEQ ID NO.:182和491;(192)SEQ ID NO.:465和491;(193)SEQ ID NO.:466和491;(194)SEQ ID NO.:182和492;(195)SEQ ID NO.:465和492;(196)SEQ ID NO.:466和492;(197)SEQ ID NO.:182和493;(198)SEQ ID NO.:182和494;(199)SEQ ID NO.:465和494;(200)SEQ ID NO.:466和494;(201)SEQ ID NO.:182和277;(202)SEQ ID NO.:465和277;(203)SEQ ID NO.:466和277;(204)SEQ ID NO.:182和495;(205)SEQ ID NO.:465和495;(206)SEQ ID NO.:466和495;(207)SEQ ID NO.:182和496;(208)SEQ ID NO.:465和496;(209)SEQ ID NO.:466和496;(210)SEQ ID NO.:182和497;(211)SEQ ID NO.:465和497;(212)SEQ ID NO.:466和497;(213)SEQ ID NO.:182和498;(214)SEQ ID NO.:182和499;(215)SEQ ID NO.:465和499;(216)SEQ ID NO.:466和499;(217)SEQ ID NO.:182和500;(218)SEQ ID NO.:182和501;(219)SEQ ID NO.:465和501;(220)SEQ ID NO.:466和501;(221)SEQ ID NO.:182和502;(222)SEQ ID NO.:182和503;(223)SEQ ID NO.:182和504;(224)SEQ ID NO.:182和505;(225)SEQ ID NO.:182和506;(226)SEQ ID NO.:182和507;(227)SEQ ID NO.:182和508;(228)SEQ ID NO.:182和509;(229)SEQ ID NO.:182和510;(230)SEQ ID NO.:182和511;(231)SEQ ID NO.:182和512;(232)SEQ ID NO.:182和513;(233)SEQ ID NO.:182和514;(234)SEQ ID NO.:182和515;(235)SEQ ID NO.:467和223;(236)SEQ ID NO.:468和223;(237)SEQ ID NO.:469和223;(238)SEQ ID NO.:470和223;(239)SEQ ID NO.:471和223;(240)SEQ ID NO.:472和223;(241)SEQ ID NO.:473和223;(242)SEQ ID NO.:474和223;(243)SEQ ID NO.:475和223;(244)SEQ ID NO.:476和223;(245)SEQ ID NO.:182和516;(246)SEQ ID NO.:182和276;(247)SEQ ID NO.:182和569;(248)SEQ ID NO.:477和223;(249)SEQ ID NO.:477和278;(250)SEQ ID NO.:477和292;或(251)SEQ ID NO:478和276。

[0021] 在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和275中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和278中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和223中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和292中分别所示的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:465和276中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:466和276中分别所示的氨基

酸序列。在某些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和491中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:465和491中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:466和491中分别所示的氨基酸序列。在某些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和493中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:220和276中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和516中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和276中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:182和569中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:477和223中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:477和278中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:477和292中分别所示的氨基酸序列。在其他实施方式中,所述VH和所述VL包含SEQ ID NO:478和276中分别所示的氨基酸序列。

[0022] 在一些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH和VL,所述VH与选自SEQ ID NO:181-221和465-478的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与选自SEQ ID NO:222-311、479-516和569的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在一些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。

[0023] 在一些实施方式中,所述抗体进一步包含人IgG1 Fc区。在一些情况下,所述人IgG1 Fc区是IgG1m17(SEQ ID NO:348)。在某些实施方式中,所述抗体包含人IgG1Fc区,所述人IgG1Fc区包含(根据EU编号的位置编号):(i)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸;(ii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;(iii)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置428处的亮氨酸、位置434处的丝氨酸;(iv)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸;(v)位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和在434位的丝氨酸;或(vi)位置243处的亮氨酸、位置292处的脯氨酸、位置300处的亮氨酸、位置305处的亮氨酸、位置396的亮氨酸、位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸。在一些实施方式中,所述抗体包含人κ轻链恒定区。在某些情况下,所述人κ轻链恒定区是Km3(SEQ ID NO:351)。

[0024] 在一些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A和/或抗体B)具有改善的、延长的、增强的或增加的在哺乳动物中(例如在非人灵长类动物中、在人中)的血清半衰期。在一些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在人中的血清

半衰期为至少约3天,例如至少约4天、至少约5天、至少约6天、至少约7天、至少约8天、至少约9天、至少约10天、至少约12天、至少约14天、至少约16天、至少约18天、至少约20天、至少约21天、至少约24天、至少约28天、至少约30天或更长。在一些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A和/或抗体B)具有改善的、增强的或增加的HIV感染细胞杀伤力。

[0025] 在另一个方面,本公开提供了一种抗体,其包含重链和轻链的,其中所述重链和所述轻链包含表X和XI中分别所示的氨基酸序列中的任一个。

[0026] 在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和49中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和100中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:42和101中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和103中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和117中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:517和101中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:518和101中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和542中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:517和542中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:518和542中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和544中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和567中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:2和568中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:529和49中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:529和103中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:529和117中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,所述重链和所述轻链具有SEQ ID NO:530和101中分别所示的氨基酸序列。在一些实施方式中,抗体包含重链(HC)和轻链(LC),所述重链(HC)与选自SEQ ID NO:1-47和517-530的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述轻链(LC)与选自SEQ ID NO:48-136和513-567的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在某些实施方式中,抗体包含重链(HC)和轻链(LC),所述重链(HC)与SEQ ID NO:529中所示的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述轻链(LC)与SEQ ID NO:103中所示的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在一些实施方式中,所述VL中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多被唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL中的所述N-连接糖基化位点具有至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多的唾液酸占有率(例如包含一个或两个末端唾液酸残基的聚糖)。

[0027] 在一个相关方面,提供了一种结合至人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)包膜糖蛋白gp120的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含(i)重链可变区(VH)和(ii)轻链可变区(VL),所述重链可变区(VH)包含VH互补决定区1-3(CDR1-3),所述轻链可变区(VL)包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:(i)分别为SEQ ID NO:159、138、139、140、141和142;(ii)分别为SEQ ID NO:137、160、139、140、141和142;(iii)分别为SEQ ID NO:137、161、139、140、141和142;(iv)分别为SEQ ID NO:137、162、139、140、141和142;(v)分别为SEQ ID NO:137、163、139、140、141和142;(vi)分别为SEQ ID NO:137、138、164、140、141和142;(vii)分别为SEQ ID NO:159、138、164、140、141和142;(viii)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、165和142;(ix)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、166和142;(x)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、167和142;(xi)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、168和142;(xii)分别为SEQ ID NO:137、138、154、140、141和142;或(xiii)分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,其中所述VL中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多被唾液酸化。在某些实施方式中,是一种结合至人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)包膜糖蛋白gp120的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含(i)重链可变区(VH)和(ii)轻链可变区(VL),所述重链可变区(VH)包含VH互补决定区1-3(CDR 1-3),所述轻链可变区(VL)包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且其中所述VL中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多被唾液酸化。在某些实施方式中,是一种结合至人免疫缺陷病毒-1(HIV-1)包膜糖蛋白gp120的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含(i)重链可变区(VH)和(ii)轻链可变区(VL),所述重链可变区(VH)包含VH互补决定区1-3(CDR 1-3),所述轻链可变区(VL)包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142;其中包含VH,所述VH具有以下指定位置(根据Kabat的位置编号)处的氨基酸:位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置72处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸、和位置74a处的苯丙氨酸和位置99处的酪氨酸(例如位置28处的天冬酰胺、位置30处的精氨酸、位置32处的酪氨酸、位置73处的组氨酸、位置76处的苯丙氨酸和位置98处的酪氨酸,其中所述氨基酸位置是相对于SEQ ID NO:477而言的),并且其中所述VL中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多被唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL中的所述N-连接糖基化位点具有至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多的唾液酸占有率(例如包含一个或两个末端唾液酸残基的聚糖)。在一些实施方式中,根据Kabat编号的VL氨基酸位置72(N72)处的天冬酰胺被唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL的唾液酸化的N-连接糖基化位点包含1至5个唾液酸残基,例如1至4个唾液酸残基,例如1至3个唾液酸残基,例如1至2个唾液酸残基。在一些实施方式中,用N-乙酰神经氨酸(NANA)唾液酸化所述VL。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于双触角结构中。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于复合型N-连接聚糖结构中。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于杂合型N-连接聚糖结构中。

[0028] 在一个进一步的方面,提供了一种双特异性抗体,其包含:结合至gp120的第一抗原结合臂,所述第一抗原结合臂包含:(i)VH CDR 1-3和VL CDR 1-3;或(ii)权利要求1至63

中任一项所述的VH和VL;和结合至第二抗原的第二抗原结合臂。在某些实施方式中,是一种双特异性抗体,其包含:结合至gp120的第一抗原结合臂,所述第一抗原结合臂包含如SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142中分别所示的VH CDR 1-3和VL CDR 1-3;和结合至第二抗原的第二抗原结合臂。在某些实施方式中,是一种双特异性抗体,其包含:结合至gp120的第一抗原结合臂,所述第一抗原结合臂包含如SEQ ID NO.:477和278中分别所示的VH和VL;和结合至第二抗原的第二抗原结合臂。在一些实施方式中,所述第二抗原选自CD3,Fc γ RI(CD64),Fc γ RII(CD32),Fc γ RIII(CD16);CD89,CCR5,CD4,gp41,杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾巴1(KIR3DL1),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾巴1(KIR3DL1),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾巴1(KIR2DL1),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾巴2(KIR2DL2),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾巴3(KIR2DL3),杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1),杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2),杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3),杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4),杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1),杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1),天然细胞毒性触发受体3(NCR3或NKp30),天然细胞毒性触发受体2(NCR2或NK-p44),天然细胞毒性触发受体1(NCR1或NK-p46),CD226(DNAM-1),细胞毒性和调节性T细胞分子(CRTAM或CD355),信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1),CD48(SLAMF2),淋巴细胞抗原9(LY9或SLAMF3),CD244(2B4或SLAMF4),CD84(SLAMF5),SLAM家族成员6(SLAMF6或NTB-A),SLAM家族成员7(SLAMF7或CRACC),CD27(TNFRSF7),脑信号蛋白4D(SEMA4D或CD100)和CD160(NK1)和gp120的第二表位。

[0029] 本公开还提供了一种药物组合物,其包含本文所述的抗体或抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0030] 在某些实施方式中,所述药物组合物进一步包含用于治疗HIV感染的第二药剂(例如一种或多种其他药剂)。在一些情况下,药物组合物还包含潜伏逆转剂(LRA)或免疫刺激剂,例如toll样受体(TLR)的激动剂,例如TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9和/或TLR10的激动剂。在一些实施方式中,所述LRA是TLR7激动剂或TLR8激动剂。在某些情况下,所述TLR7激动剂选自维沙莫德(vesatolimod)、咪喹莫特(imiquimod)和雷西莫特(resiquimod)。在一些实施方式中,所述药物组合物进一步包含结合、抑制和/或中和HIV的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方式中,所述药物组合物进一步包含结合、抑制和/或中和HIV的第二抗体或其抗原结合片段,其中所述第二抗体或其抗原结合片段不与本文所述的抗体或抗原结合片段竞争与gp120的结合。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段与针对HIV的广泛中和抗体(bNAb)的VH和VL可变结构域竞争或包含所述VH和VL可变结构域。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的表位或区域,所述gp120的表位或区域选自:(i)第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片(patch);(ii)第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点;(iii)gp120/gp41交界面;或(iv)gp120的沉默面。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:GS-9722、PGT-121、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-

135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E和VRC38.01。在一些实施方式中,所述第二抗体或抗原结合片段结合至gp120的所述gp120/gp41交界面中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:PGT-151、CAP248-2B、35022、8ANC195、ACS202、VRC34和VRC34.01。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至所述gp120沉默面中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:VRC-PG05和SF12。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41的所述膜近端区(MPER)中的表位或区域。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41的所述膜近端区(MPER)中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2和LN01。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41融合肽的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:VRC34和ACS202。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段包含PGT121.60或PGT121.66的VH和VL。在某些情况下,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:443和/或SEQ ID NO:447的VH和VL。在其他情况下,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:454内的VH和SEQ ID NO:455内的VL。在其他情况下,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:454内的VH和SEQ ID NO:456内的VL。

[0031] 在另一个方面,本公开提供了编码本文公开的抗体或抗原结合片段的核酸、核苷酸或多核苷酸。在一些实施方式中,所述一个或多个核酸包含DNA、cDNA或mRNA。在一些实施方式中,所述一种或多种核酸编码选自SEQ ID NO:181-221和465-478的VH且与选自SEQ ID NO:572-581的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同;和编码选自SEQ ID NO:222-311、479-516和569的VL且与选自SEQ ID NO:582-595的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在一些实施方式中,所述一种或多种核酸编码选自SEQ ID NO:1-47和517-530的HC且与选自SEQ ID NO:596-605的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同;和编码选自SEQ ID NO:48-136和531-567的LC且与选自SEQ ID NO:606-619的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在另一个方面,本公开提供了一种或多种表达载体,其包含可操作地连接至调节序列的所述一种

或多种核酸。在一些实施方式中,所述一种或多种表达载体包含质粒载体或病毒载体。还提供的是一种药物组合物,其包含本文所述的一种或多种核酸或一种或多种表达载体和药学上可接受的载体。进一步提供的是脂质纳米颗粒,其包含本文所述的一种或多种核酸或一种或多种表达载体。

[0032] 在另一个方面,本发明提供了一种宿主细胞或细胞群,其包含本文所述的一种或多种核酸或一种或多种表达载体。在一些实施方式中,所述细胞或细胞群包含真核细胞。在一些实施方式中,所述细胞或细胞群包含哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞或酵母细胞。在一些实施方式中,所述哺乳动物细胞是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或人细胞,例如人胚胎肾细胞或人B细胞。在一些实施方式中,所述细胞主要唾液酸化表达的抗原结合分子(例如表达的抗体或抗原结合片段)的可变结构域(Fv)中的N-连接糖基化位点。在一些实施方式中,细胞唾液酸化表达的抗体或抗原结合片段的可变结构域(Fv)中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%或更多。在一些实施方式中,细胞唾液酸化表达的抗体或抗原结合片段的VL中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91的%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%或更多。在一些实施方式中,根据Kabat编号的VL氨基酸位置72(N72)处的天冬酰胺被唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL中的唾液酸化的N-连接糖基化位点包含1至5个唾液酸残基,例如1至4个唾液酸残基,例如1-3个唾液酸残基,例如1-2个唾液酸残基。在一些实施方式中,用N-乙酰神经氨酸(NANA)唾液酸化所述VL。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于双触角结构中。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于复合型N-连接聚糖结构中。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于杂合型N-连接聚糖结构中。

[0033] 在另一个方面,本文提供的是本文所述的抗体的抗原结合片段。在一些实施方式中,所述抗原结合片段选自scFv、sc(Fv)2、Fab、F(ab)2、Fab′、F(ab′)2、Facb或Fv片段。进一步提供的是一种嵌合抗原受体(CAR),其包含本文所述的抗原结合片段。在某些实施方式中,所述CAR在T细胞、B细胞、巨噬细胞或NK细胞上表达。进一步提供的是一种CAR T细胞,其包含本文所述的CAR。在某些实施方式中,所述T细胞是CD4+T细胞、CD8+T细胞或其组合。在某些实施方式中,将所述细胞施用于受试者。在某些实施方式中,所述细胞是自体同源的。在某些实施方式中,所述细胞是同种异体的。

[0034] 在另一个方面,本文提供了产生本文所述的抗体或其抗原结合片段的方法。所述方法包括在细胞培养物中培养所述宿主细胞和从所述细胞培养物分离所述抗体或抗原结合片段。在某些情况下,所述方法进一步包括将所述抗体或抗原结合片段配制成适合于向人受试者施用的无菌药物组合物。

[0035] 在另一各方面,本公开提供了一种在需要其的人受试者中治疗或预防HIV的方法。所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的抗体或其抗原结合片段或药物组合物。

[0036] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括向所述受试者施用用于治疗HIV感染的第二药剂(例如一种或多种其他药剂)。在某些情况下,所述方法包括向受试者施用TLR7激动剂。在某些情况下,所述TLR7激动剂选自维沙莫德、咪喹莫特和雷西莫特。在一些实施方式中,所述方法进一步包括向所述受试者施用结合、抑制和/或中和HIV的抗体或其抗原结

合片段。在一些实施方式中,所述方法进一步包括施用有效量的结合、抑制和/或中和HIV的第二抗体或其抗原结合片段,其中所述第二抗体或其抗原结合片段不与本文所述的抗体或抗原结合片段竞争与gp120的结合。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段与针对HIV的广泛中和抗体(bNAb)的VH和VL可变结构域竞争或包含这些VH和VL可变结构域。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的表位或区域,所述gp120的表位或区域选自:(i)第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片;(ii)第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点;(iii)gp120/gp41交界面;或(iv)gp120的沉默面。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:GS-9722、PGT-121、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426,DH270.1、DH270.6、PGDM12,VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E和VRC38.01。在一些实施方式中,所述第二抗体或抗原结合片段结合至gp120的所述gp120/gp41交界面中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34和VRC34.01。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至所述gp120沉默面中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:VRC-PG05和SF12。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41的所述膜近端区(MPER)中的表位或区域。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41的所述膜近端区(MPER)中的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2和LN01。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41融合肽的表位或区域,并且与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含选自以下的抗体的VH区和VL区:VRC34和ACS202。在一些实施方式中,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含PGT121.60或PGT121.66的VH和VL。在某些情况下,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:443和/或SEQ ID NO:447的VH和VL。在其他情况下,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:454内的VH和SEQ ID NO:455内的VL。在其他情况下,结合、抑制和/或中和HIV的所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:454内的VH和SEQ ID NO:456内的VL。在一些实施方式中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与抗HIV疫苗共同施用于人受试者。在各种实施方式中,所述抗HIV疫苗包含病毒疫苗。。在某些实施方式中,所述病毒疫苗来自选自沙粒病毒、腺病毒、痘病毒和弹状病

毒的病毒。

[0037] 在另一各方面,本公开涉及在有需要的人受试者中抑制HIV的方法。所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所述的抗体或其抗原结合片段或药物组合物。

[0038] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本发明的实践或测试中,但是下文描述了示例性的方法和材料。本文提及的所有公布、专利申请、专利和其他参考文献的全部内容通过引用并入本文。在冲突的情况下,以本申请包括的定义为准。所述材料、方法和实施例仅是说明性的,而无意于进行限制。

附图说明

[0039] 图1描绘了在抗体A-1应力组上进行的ADCC报告子测定的结果。与其他样品相比,在37℃下pH 5.9的制剂缓冲液中受应力6周的样品显示了相对于其他样品大大减少的活性。

[0040] 图2描绘了在应力组中测得的W74a氧化动力学随时间的变化。菱形:抗体A-1,25℃,pH 5.9。空心圆圈:抗体A-1,37℃,pH 5.9。空心三角形:抗体A-1,37℃,pH 7.4。最大程度的氧化在于37℃下受应力6周的pH 5.9的样品中,其显示W74a氧化可以是在这种条件下观察到的效力损失的来源。除了在pH 5.9条件下观察到的重链W74a处的显著氧化外,在从细胞培养物出来的构建体上还观察到了轻链位置N26处的稳定的脱酰胺百分比,其在pH 7.4孵育条件下进一步增加。

[0041] 图3描绘了在应力组中测量的N26脱酰胺随时间变化的动力学(包括氧化至天冬氨酸、异天冬氨酸和天冬氨酰琥珀酰亚胺中间体)。菱形:抗体A-1,25℃,pH 5.9。空心圆圈:抗体A-1,37℃,pH 5.9。空心三角形:抗体A-1,37℃,pH 7.4。在37℃下受应力6周的pH 7.4的样品处的脱酰胺度最大。

[0042] 图4描绘了七个mAb变体的中和曲线的点图表示。对抗体进行了针对源自152个患者的HIV-1的组的筛选,所述HIV-1经Env假型化,所述Env选自亚型B血浆病毒克隆(n=133)和分离物(n=19)。每个点代表一种病毒的中和IC95。在括号中(广度/中位IC95)。广度代表具有IC95≤50mg/mL中和病毒%。中位IC95值是使用IC95≤50mg/mL的病毒计算的。(1)抗体A-1(89%/2.66μg/mL);(2)1.1.90-1(86%/2.59μg/mL);(3)1.1.64-1(92%/2.25μg/mL);(4)1.1.10-1(86%/1.93μg/mL);(5)1.52.1-1(83%/3.66μg/mL);(6)1.52.90(78%/4.42μg/mL);(7)1.1.138-1(82%/2.59μg/mL)。

[0043] 图5描绘了三个mAb的中和曲线的点图表示。对抗体进行了针对142种HIV-1的组的筛选,所述HIV-1经来自亚型B血浆分离物的Env假型化。括号(宽度/中位IC95)中的定义与图4相同。每个点代表一种病毒的中和IC95。(1)抗体A(87%/1.72μg/mL);(2)抗体A-1(87%/1.09μg/mL);(3)1.52.64-1(86%/2.0μg/mL)。

[0044] 图6说明了IgG1 Fc中增强效应细胞杀伤活性的突变(例如根据EU编号的位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸(DEAL))可以缩短体内的血清半衰期。还可以通过在IgG1 Fc中掺入增强FcRn结合的突变(例如根据EU编号的位置428处的亮氨酸和位置434处的丝氨酸(LS))部分或全部恢复这种缩短的血清半衰期。描绘的是被IV给药于幼稚食蟹猕猴(n=3)的PGT121-WT(圆圈)、PGT121-DEAL(三角形)、

PGT121.60(正方形)、PGT121-LS(菱形)和A-1(实心圆圈)的说明性剂量归一化药代动力学曲线。每个符号是测得的平均(±SD)血清浓度。

[0045] 图7说明了在对幼稚雄性食蟹猕猴(n＝3)静脉(IV)给药后的抗体A(三角形)、抗体A-1批次14(圆圈)、抗体A-1批次22(空心三角形)、抗体A-1批次3(空心圆圈)、抗体A-1批次10(正方形)和抗体A-1批次7(空心正方形)的药代动力学曲线。每个符号是测得的平均(±SD)血清浓度。

[0046] 图8说明了在对幼稚雄性和雌性食蟹猕猴(n＝3)进行IV施用后的1.52.64-1的三批次的平均血清(±SD)浓度-时间曲线。批次4(空心正方形)是以0.5mg/k的缓慢IV推注施用的,而批次18-PP21(空心圆圈)和批次14525-32(圆形)是以30mg/kg通过30分钟的IV输注施用的。每个符号是测得的平均(±SD)血清浓度。

具体实施方式

[0047] 本公开提供了靶向人免疫缺陷病毒(HIV)的抗体。本文所述的抗体结合至HIV包膜(Env)蛋白gp120(gp120)。在一些实施方式中,这些是HIV中和抗体。在某些实施方式中,这些抗体广泛中和HIV。

[0048] HIV-1是HIV的主要家族,占全世界所有感染的95％。HIV-2主要见于一些西非国家。HIV病毒被分为M、N、O和P特定组,其中M是“主要”组,负责全球的大部分HIV/AIDS。根据它们的遗传序列,M组进一步细分为在不同地理位置盛行的亚型(也称为进化枝(clade))。

[0049] M组“亚型”或“进化枝”是由基因序列数据定义的HIV-1M组的亚型。M组亚型的实例包括亚型A-K。已知某些亚型更具毒性或对不同药物有抗性。也存在源自不同亚型病毒之间的重组的“循环重组形式”或CRF,其每个均被赋予编号。例如,CRF12_BF是亚型B和F之间的重组。亚型A在西非很常见。亚型B是欧洲、美洲、日本、泰国和澳大利亚的主要形式。亚型C是南非、东非、印度、尼泊尔和中国部分地区的主要形式。亚型D通常只出现在东非和中非。从未将亚型E定为是非重组的,其仅与亚型A重组为CRF01_AE。已在中非、南美和东欧发现亚型F。在非洲和中欧发现了亚型G(和CRF02_AG)。亚型H仅限于中非。最初使用亚型I来描述一种毒株,所述毒株现被称为CRF04_cpx,其中所述cpx用于几种亚型的“复杂”重组。亚型J主要分布在北非、中非和西非以及加勒比海地区。亚型K仅限于刚果民主共和国和喀麦隆。有时将这些亚型进一步细分为亚亚类型,例如A1和A2或F1和F2。2015年,发现了带有亚型D蛋白酶的亚型A、亚型D和亚型G的重组体CRF19,与在古巴艾滋病的快速发展密切相关。

[0050] 本公开提供了靶向HIV感染细胞表面上的gp120多肽的中和抗体(例如广泛中和的Ab)。不受任何假设的束缚,针对病毒包膜蛋白的中和抗体可通过阻断易感细胞的感染来提供抵抗HIV-1暴露的适应性免疫防御。广泛的中和表明所述抗体可以中和来自不同进化枝的HIV-1分离物。因此,本公开涵盖的抗体具有交叉进化枝结合活性。

[0051] HIV包膜糖蛋白gp120

[0052] 包膜糖蛋白gp120(或gp120)是120kDa的糖蛋白,其是HIV外层的一部分。它表现为病毒膜刺突,所述病毒膜刺突由三个gp120分子组成,其链接在一起并被gp41蛋白锚定在膜上的。Gp120对病毒感染至关重要,因为它通过与细胞表面受体的相互作用来促进HIV进入宿主细胞中。这些受体包括DC-SIGN、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖、CD4受体、C-C基序趋化因子受体5(CCR5)和C-X-C基序趋化因子受体4(CXCR4)。与辅助T细胞上的CD4的结合引起一系列的

gp120和gp41的构象变化的开始,所述构象变化导致病毒与宿主细胞膜融合。

[0053] Gp120由HIV env基因编码。所述env基因编码约850个氨基酸的基因产物。主要的env产物是蛋白gp160,所述蛋白gp160被细胞蛋白酶弗林蛋白酶在内质网中切割成gp120(约480个氨基酸)和gp41(约345个氨基酸)。

[0054] 下文提供了HIV克隆WITO的示例性gp160多肽的氨基酸序列(V3高变环用粗体标示,以及N332的潜在的N-连接糖基化位点用粗体和下划线标示):

[0055]
MKVMGTKKNYQHLWRWGIMLLGMLMMSSAAEQLWVTVYYGVPVWREANTTLFCASDAKA
YDTEVHNVWATHACVPTDPNPQEVVMGNVTEDFNMWKNNMVEQMHEDIISLWDQSLKPC
VKLTPLCVTLHCTNVTISSTNGSTANVTMREEMKNCSFNTTTVIRDKIQKEYALFYKLD

[0056]
IVPIEGKNTNTSYRLINCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGKG
PCRNVSTVQCTHGIKPVVSTQLLLNGSLAEEDIIIRSENFTNNGKNIIVQLKEPVKIN**C**
TRPGNNTRRSINIGPGRAFYATGAIIGDIRKAHCN**N**ISTEQWNNTLTQIVDKLREQFGNK
TIIFNQSSGGDPEVVMHTFNCGGEFFYCNSTQLFNSTWFNNGTSTWNSTADNITLPCRI
KQVINMWQEVGKAMYAPPIRGQIDCSSNITGLILTRDGGSNSSQNETFRPGGGNMKDNW
RSELYKYKVVKIEPLGIAPTRAKRRVVQREKRAVTLGAVFLGFLGAAGSTMGAASLTLT
VQARLLLSGIVQQQSNLLRAIEAQQHMLQLTVWGIKQLQARVLAIERYLKDQQLLGIWG
CSGKLICTTTVPWNTSWSNKSYDYIWNNMTWMQWEREIDNYTGFIYTLIEESQNQQEKN
ELELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKLFIMIIGGLVGLRIVCAVLSIVNRVRQGYSPL
SFQTRLPNPRGPDRPEETEGEGGERDRDRSARLVNGFLAIIWDDLRSLCLFSYHRLRDL
LLIVARVVEILGRRGWEILKYWWNLLKYWSQELKNSAVSLLNVTAIAVAEGTDRVIEIV
QRAVRAILHIPTRIRQGFERALL (SEQ ID NO: 343)

[0057] 下文提供了示例性gp120多肽的氨基酸序列(V3高变环用粗体标示,以及N332的潜在的N-连接糖基化位点用粗体和下划线标示):

[0058]
AEQLWVTVYYGVPVWREANTTLFCASDAKAYDTEVHNVWATHACVPTDPNPQEVVMGNV
TEDFNMWKNNMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVTLHCTNVTISSTNGSTANVTM
REEMKNCSFNTTTVIRDKIQKEYALFYKLDIVPIEGKNTNTSYRLINCNTSVITQACPK
VSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGKGPCRNVSTVQCTHGIKPVVSTQLLLNGSLA
EEDIIIRSENFTNNGKNIIVQLKEPVKIN**CTRPGNNTRRSINIGPGRAFYATGAIIGDI**
RKAHCN**N**ISTEQWNNTLTQIVDKLREQFGNKTIIFNQSSGGDPEVVMHTFNCGGEFFYCN
STQLFNSTWFNNGTSTWNSTADNITLPCRIKQVINMWQEVGKAMYAPPIRGQIDCSSNI
TGLILTRDGGSNSSQNETFRPGGGNMKDNWRSELYKYKVVKIEPLGIAPTRAKRRVVQR
EKR (SEQ ID NO: 344)

[0059] 下文提供了另一种示例性gp120多肽的氨基酸序列(参见bioafrica.net/proteomics/ENV-GP120prot.html)(V3高变环用粗体标示,以及N332的潜在的N-连接糖基化位点用粗体和下划线标示)。

[0060]
TEKLWVTVYY GVPVWKEATT TLFCASDAKA YDTEVHNVWA THACVPTDPN
PQEVVLVNVT ENFNMWKNDM VEQMHEDIIS LWDQSLKPCV KLTPLCVSLK
CTDLKNDTNT NSSSGRMIME KGEIKNCSFN ISTSIRGKVQ KEYAFFYKLD
IIPIDNDTTS YKLTSCNTSV ITQACPKVSF EPIPIHYCAP AGFAILKCNN
KTFNGTGPCT NVSTVQCTHG IRPVVSTQLL LNGSLAEEEV VIRSVNFTDN
AKTIIVQLNT SVEIN**CTRPN NNTRKRIRIQ RGPGRAFVTI GKIGNMRQAH**
CNISRAKWNN TLKQIASKLR EQFGNNKTII FKQSSGGDPE IVTHSFNCGG
EFFYCNSTQL FNSTWFNSTW STEGSNNTEG SDTITLPCRI KQIINMWQKV
GKAMYAPPIS GQIRCSSNIT GLLLTRDGGN SNNESEIFRP GGGDMRDNWR
SELYKYKVVK IEPLGVAPTK AKRRVVQREK R (SEQ ID NO: 345)

[0061] 独立的人免疫缺陷病毒1型(HIV-1)分离物之中的基因组多样性,在较小程度上的,来自同一患者的连续分离物之中的基因组多样性,甚至在单个患者分离物中的基因组多样性,是HIV-1的一个众所周知的特征。尽管此序列异质性分布在整个基因组中,但大多数异质性都位于env基因中。对来自几种不同分离物的预测氨基酸序列的比较表明,序列异质性聚集在表面糖蛋白gp120的五个高变区(标示为V1至V5)中。V3区虽然只有35个氨基酸长,但显示出相当大的序列变异性。尽管存在这种变异性,但V3区仍包含介导与$CD4^+$细胞相互作用的决定簇。gp120变异性的增加导致病毒复制的水平提高,这表明感染多种HIV-1变体的个体的病毒适应性增加。不受理论的束缚,较高水平的病毒复制可以是由于宿主免疫响应压力(例如免疫响应逃逸)和/或为最大化病毒复制速率而进行的对每个个体宿主的适应。潜在的N-连接糖基化位点(PNGS)的变异性也导致病毒适应性增加。PNGS使长链碳水化合物与gp120的高可变区结合。因此,PNGS在env中的数量和精确定位可能会通过对宿主免疫反应(尤其是中和抗体)提供或多或少的敏感性来影响病毒的适应性或每种病毒变体的复制能力。

[0062] 下文提供了gp120的V3区的共有序列(Milich等,J.Virol.,67(9):5623-5634(1993)):

[0063] CTRPNNNTRKSIHIGPGRAFYTTGEIIGDIRQAHC (SEQ ID NO: 346)

[0064] 本文所述的抗体变体与HIV gp120的CD4结合位点(CD4bs)结合。CD4结合位点(CD4bs)涉及位于gp120的β1-α1、环D、β20-β21(桥接片)和β24-α5内的结构性保守位点,所述位点决定了CD4的结合并参与到了CD4bs定向的抗体的表位中(Qiao等,Antiviral Res.20168月;132:252-61)。gp120的CD4bs形成构象表位,所述构象表位被抗CD4bs抗体识别,所述抗CD4bs抗体涉及选自Thr278、Asp279、Ala281、Thr283、Asp368、Trp427、Glu460、Ser461、Glu462、Leu452、Leu453和Arg476的一个或多个氨基酸残基。所述氨基酸残基和位置编号对HXB2亚型BHIV-1分离物而言的,所述分离物对应于下文提供的NCBI Ref Seq No.NP_057856.1的残基1-511。可促进gp 120 CD4bs的残基Thr265、Asp279、Asn280、Ala281、Thr283、Asp368、Trp427、Leu452、Leu453、Gly459、Glu464、Ser465、Glu466、Ile467、Gly472、Gly473和Arg476用粗体和下划线标示:

[0065]
MRVKEKYQHLWRWGWRWGTMLLGMLMICSATEKLWVTVYYGVPVWKEAT
TTLFCASDAKAYDTEVHNVWATHACVPTDPNPQEVVLVNVTENFNMWKN
DMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVSLKCTDLKNDTNTNSSSGRM
IMEKGEIKNCSFNISTSIRGKVQKEYAFFYKLDIIPIDNDTTSYKLTSC
NTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGTGPCTNVSTV
QCTHGIRPVVSTQLLLNGSLAEEEVVIRSVNF**TDNA**K**T**IIVQLNTSVEI
NCTRPNNNTRKRIRIQRGPGRAFVTIGKIGNMRQAHCNISRAKWNNTLK
QIASKLREQFGNNKTIIFKQSSGG**D**PEIVTHSFNCGGEFFYCNSTQLFN
STWFNSTWSTEGSNNTEGSDTITLPCRIKQIINM**W**QKVGKAMYAPPISG

[0066]
QIRCSSNITG**LL**LTRDG**G**NSNN**ESEI**FRPG**GG**DM**R**DNWRSELYKYKVVK
IEPLGVAPTKAKRRVVQREKR (SEQ ID NO: 571).

[0067] 例如在Canducci等,Retrovirology.2009年1月15日;6:4;Falkowska等,J Virol.2012年4月;86(8):4394-403;和Li等,J.Virol.2012年10月;86(20):11231-41;

Gristick等,Nat Struct Mol Biol.2016年10月;23(10):906-915;Kwon等,Nat Struct Mol Biol.2015年7月;22(7):522-31;Liu等,Nat Struct Mol Biol.2017年4月;24(4):370-378;Chen等,Science.2009年11月20;326(5956):1123-7和Lyumkis等,Science.2013年12月20;342(6165):1484-90中提供了描述有助于gp120 CD4bs的氨基酸残基的三维模型。在一些实施方式中,本文所述的抗体变体与抗CD4bs抗体b12、CH103、1NC9、12A12、VRC01、VRC07-523、N6、3BNC117、NIH45-46和/或PGV04(VRC-PG04)竞争至gp120 CD4bs的结合。在一些实施方式中,本文描述的抗体变体结合至与抗CD4bs抗体b12、CH103、1NC9、12A12、VRC01、VRC07-523、N6、3BNC117、NIH45-46和/或PGV04(VRC-PG04)结合的表位重叠或相同的表位。

[0068] 抗gp120抗体

[0069] 本公开提供了抗gp120抗体。在某些实施方式中,这些抗体与细胞表面表达的HIV-1抗原结合并消除或杀死感染的细胞。

[0070] 在某些实施方式中,这些抗体是靶向HIV-1的中和抗体(例如单克隆抗体)。“中和抗体”是在体外中和HIV在宿主和/或靶细胞中引发和/或持久感染的能力的抗体。本公开提供了中和单克隆人抗体,其中所述抗体识别来自HIV的抗原,例如gp120多肽。在某些实施方式中,“中和抗体”可以以中和指数>1.5或>2.0抑制HIV-1病毒(例如SF162和/或JR-CSF)的进入(Kostrikis LG等,J.Virol.,70(1):445-458(1996))。

[0071] 在一些实施方式中,这些抗体是靶向HIV-1的广泛中和抗体(例如单克隆抗体)。“广泛中和抗体”是指在中和测定中中和一种以上HIV-1病毒种类(来自不同进化枝和进化枝中不同毒株)的抗体。广泛中和的抗体可以中和至少2、3、4、5、6、7、8、9个或更多个不同的HIV-1毒株,这些毒株属于相同或不同进化枝。在一些实施方式中,广泛的中和抗体可以中和属于至少2、3、4、5或6个不同进化枝的多种HIV-1物种。在某些实施方式中,抗体的抑制浓度可以小于约0.0001μg/mL,小于约0.001μg/mL,小于约0.01μg/mL,小于约0.1μg/mL,小于约0.5μg/mL,mL,小于约1.0μg/mL,小于约5μg/mL,小于约10μg/mL,小于约25μg/mL,小于约50μg/mL或小于约100μg/mL以在中和测定中中和约50%的输入病毒。

[0072] 在某些实施方式中,这些抗体显示广泛和有效的活性,并且属于高活性激动性抗CD4结合位点抗体(HAAD)的组。这样的抗体模拟宿主受体CD4蛋白与gp120的结合。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在它们的重链可变区中包含位置50处的色氨酸、位置58处的天冬酰胺、位置71处的精氨酸、位置100处的色氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸或苯丙氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些情况下,所述轻链可变区包含在骨架区3中的N-连接糖基化位点。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在它们的重链可变区中包含位置50处的色氨酸、位置58处的天冬酰胺、位置71处的精氨酸、位置100处的色氨酸;并在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸或苯丙氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段在它们的重链可变区中包含位置50处的色氨酸、位置58处的天冬酰胺、位置71处的精氨酸、位置100处的色氨酸;且在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些实

施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且进一步在它们的重链可变区中包含位置50处的色氨酸、位置58处的天冬酰胺、位置71处的精氨酸、位置100处的色氨酸;且在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,且在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且进一步在它们的重链可变区中包含位置50处的色氨酸、位置58处的天冬酰胺、位置71处的精氨酸、位置100处的色氨酸;且在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号),且在它们的轻链可变区中包含位置67处的色氨酸和位置96处的谷氨酸(根据Kabat的位置编号)

[0073] 示例性HAAD包括本文公开的抗体以及在Scheid等,Science,333:1633-1637(2011)和West等,Proc.Natl.Acad Sci.USA,E2083-E2090(2012)中公开的抗体。研究表明,来自一名患者的抗体A和抗体B具有相同的B细胞谱系,并且在其轻链可变区的四个氨基酸位置处和其重链可变区的十个氨基酸位置处有所不同(Scheid等,2011)。示例性抗体包括但不限于抗体A、抗体B和包含抗体A的重链和抗体B的轻链的抗体。

[0074] 表I提供了根据Kabat、Chothia和IMGT定义的抗体A和抗体B的重链可变区和轻链可变区的互补决定区(CDR)。

[0075] 表I.抗体A和抗体B的CDR。

[0076]

抗体 A CDR	Kabat	Chothia	IMGT
VH-CDR1	DYFIH (SEQ ID NO: 137)	GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)
VH-CDR2	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)
VH-CDR3	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)
VL-CDR1	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	NGY (SEQ ID NO: 146)	GY (SEQ ID NO: 152)
VL-CDR2	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	DGS (SEQ ID NO: 147)	DGS (SEQ ID NO: 147)
VL-CDR3	QVYEF (SEQ ID NO: 142)	YE (SEQ ID NO: 148)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

[0077]

抗体 B CDR	Kabat	Chothia	IMGT
VH-CDR1	DHFIH (SEQ ID NO: 153)	GYKISDH (SEQ ID NO: 155)	GYKISDHF (SEQ ID NO: 157)
VH-CDR2	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)
VH-CDR3	QRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 154)	RSDFWDFD (SEQ ID NO: 156)	ARQRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 158)
VL-CDR1	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	NGY (SEQ ID NO: 146)	GY (SEQ ID NO: 152)
VL-CDR2	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	DGS (SEQ ID NO: 147)	DGS (SEQ ID NO: 147)
VL-CDR3	QVYEF (SEQ ID NO: 142)	YE (SEQ ID NO: 148)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

[0078] 下文提供了本申请所述的示例性抗体的互补决定区(CDR):根据Kabat定义(表II和V)、Chothia定义(表III和VI)和IMGT定义(表IV和VII)的CDR。本申请涵盖包含下文列出的CDR的抗体。

[0079] 在某些实施方式中,本公开所述的抗gp120抗体或其gp120结合片段除了包含根据下文提供的Kabat、Chothia或IMGT定义的抗体A或抗体B的六个CDR外,还包含Kabat位置74a处的色氨酸(W)或苯丙氨酸(F)、Kabat位置74b处的天冬氨酸(D)、Kabat位置74c处的苯丙氨酸(F)和Kabat位置74d处的天冬氨酸(D);即在它们的VH或重链结构域的骨架区3中的WDFD(SEQ ID NO:453)或FDFD(SEQ ID NO:627)序列。在某些实施方式中,本公开所述的抗gp120抗体或其gp120结合片段除了包含抗体A的六个CDR之外,还包含Kabat位置74a处的苯丙氨酸(F)、Kabat位置74b处的天冬氨酸(D)、Kabat位置74c处的苯丙氨酸(F)和Kabat位置74d处的天冬氨酸(D);即在它们的VH或重链结构域的骨架区3中的FDFD(SEQ ID NO:627)序列。晶体学研究已经显示,骨架区3的VH Kabat位置编号74a、74b、74c和74d处构成本文所述的抗体变体的互补位的一部分,其直接接触抗原靶标gp120。参见例如Lee等,Immunity(2017)46(4):690-702(图1G,识别残基W71d);Klein等,Cell.(2013)153(1):126-38(图4和5);和Zhou等,(2013)Immunity(2013)39245-258(表1);可以在rcsb.org上查看5V8L、5V8M、4JPV和4LSV的结晶结构的带状图。

[0080]

表 II. 抗体的 CDR 定义（Kabat）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFMH (SEQ ID NO: 159)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKWGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 160)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKGGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 161)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKAGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 162)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKHGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 163)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRTDYWDFDV (SEQ ID NO: 164)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFMH (SEQ ID NO: 159)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRTDYWDFDV (SEQ ID NO: 164)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH	WINPKTGQPNNPRQFQG	QRSDYWDFDV	QANGYLN	DASKLER	QVYEF

[0081]

表 II. 抗体的 CDR 定义（Kabat）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 137)	(SEQ ID NO: 138)	(SEQ ID NO: 139)	(SEQ ID NO: 140)	(SEQ ID NO: 165)	(SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSNLER (SEQ ID NO: 166)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLET (SEQ ID NO: 167)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DASNLER (SEQ ID NO: 168)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DHFIH (SEQ ID NO: 153)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 154)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
DYFIH (SEQ ID NO: 137)	WINPKTGQPNNPRQFQG (SEQ ID NO: 138)	QRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 154)	QATGYLN (SEQ ID NO: 570)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

[0082]

表 III. 抗体的 CDR 定义（Chothia）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDY (SEQ ID NO:143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO:143)	PKWG (SEQ ID NO: 169)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKGG (SEQ ID NO: 170)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKAG (SEQ ID NO: 171)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKHG (SEQ ID NO: 172)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RTDYWDFD (SEQ ID NO: 173)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DAS (SEQ ID NO: 174)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYKIRDY (SEQ ID NO: 459)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNISDY	PKTG	RSDYWDFD	NGY	DGS	YE

[0083]

表 III. 抗体的 CDR 定义（Chothia）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 460)	(SEQ ID NO: 144)	(SEQ ID NO: 145)	(SEQ ID NO: 146)	(SEQ ID NO: 147)	(SEQ ID NO: 148)
GYNIRDH (SEQ ID NO: 461)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDFWDFD (SEQ ID NO: 156)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)

表 IV. 抗体的 CDR 定义（IMGT）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKWGQP (SEQ ID NO: 175)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKGGQP (SEQ ID NO: 176)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKAGQP (SEQ ID NO: 177)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF	INPKHGQP	ARQRSDYWDFDV	GY	DGS	QVYEF

[0084]

表 IV. 抗体的 CDR 定义（IMGT）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 149)	(SEQ ID NO: 178)	(SEQ ID NO: 151)	(SEQ ID NO: 152)	(SEQ ID NO: 147)	(SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRTDYWDFDV (SEQ ID NO: 179)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DAS (SEQ ID NO: 180)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYKIRDYF (SEQ ID NO: 462)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNISDYF (SEQ ID NO: 463)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDHF (SEQ ID NO: 464)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDFWDFDV (SEQ ID NO: 158)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

表 V. 抗体的 CDR 定义（Kabat）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
DYFIH	WINPKTGQPNNPRQFQG	QRSDYWDFDV	QANGYLN	DGSKLER	QVYEF

[0085]

表 V. 抗体的 CDR 定义（Kabat）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
(SEQ ID NO: 137)	(SEQ ID NO: 138)	(SEQ ID NO: 139)	(SEQ ID NO: 140)	(SEQ ID NO: 141)	(SEQ ID NO: 142
DHFIH (SEQ ID NO: 153)	WINPKTGQPNNPRQF QG (SEQ ID NO: 138)	QRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 139)	QANGYLN (SEQ ID NO: 140)	DGSKLER (SEQ ID NO: 141)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)

表 VI. 抗体的 CDR 定义（Chothia）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDY (SEQ ID NO: 143)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)
GYKIRDH (SEQ ID NO: 457)	PKTG (SEQ ID NO: 144)	RSDYWDFD (SEQ ID NO: 145)	NGY (SEQ ID NO: 146)	DGS (SEQ ID NO: 147)	YE (SEQ ID NO: 148)

表 VII. 抗体的 CDR 定义（IMGT）

VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
GYNIRDYF (SEQ ID NO: 149)	INPKTGQP (SEQ ID NO: 150)	ARQRSDYWDFDV (SEQ ID NO: 151)	GY (SEQ ID NO: 152)	DGS (SEQ ID NO: 147)	QVYEF (SEQ ID NO: 142)
GYKIRDHF	INPKTGQP	ARQRSDYWDFDV	GY	DGS	QVYEF

[0086]

(SEQ ID NO: 458)	(SEQ ID NO: 150)	(SEQ ID NO: 151)	(SEQ ID NO: 152)	(SEQ ID NO: 147)	(SEQ ID NO: 142)

[0087] 本申请涵盖的是抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含本文公开的每种抗体的六个CDR(参见例如表I-VII)。在某些实施方式中,这些抗gp120抗体或其gp120结合片段中

的一种或多种还包含Kabat位置74a处的色氨酸(W)或苯丙氨酸(F)、Kabat位置74b处的天冬氨酸(D)、Kabat位置74c处的苯丙氨酸(F)和Kabat位置74d处的天冬氨酸(D)。应当理解,本公开还包括抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含根据本文公开的抗HIV抗体的任何其他CDR定义(例如Honegger定义、增强的Chothia定义、AbM定义、接触定义,例如参见www.bioinf.org.uk/abs/#cdrdef)的CDR。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段相比于抗体A和/或抗体B具有改善的HIV-1感染靶CD4 T细胞的杀伤力。在某些实施方式中,抗体包含VH和VL,所述VH和VL具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:477和278;或包含HC和LC,所述HC和LC具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:529和103;相比于抗体A和/或抗体B具有改善的HIV-1感染靶CD4 T细胞的杀伤力。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段在NK细胞介导的HIV感染细胞(例如HIV-1感染细胞)的杀伤的ADCC测定中的的EC_{50}为0.05至2μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.05至1.5μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.05至1.0μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.05至0.85μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.05至0.75μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.05至0.5μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.05至0.3μg/mL。在某些情况下,本文公开的抗gp120抗体或gp120结合片段的EC_{50}为0.07至0.2μg/mL。

[0088] 本申请所述的示例性抗体的重链可变区(VH)和轻链可变区(VL)的氨基酸序列分别在表VIII和IX中提供。还包括在本公开的一些测定中使用的对照(例如抗体C和抗体D)的VH和VL的氨基酸序列。

[0089]

表 VIII. VH 序列

SEQ ID NO	名称	重链可变区（VH）氨基酸序列
181	C	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKR PEWMGWMKPRWGAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRS LTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGQGTPVTVSS
182	A-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS

[0090]

表 VIII. VH 序列		
SEQ ID NO	名称	重链可变区（VH）氨基酸序列
183	D-1	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKR PEWMGWMKPRHGAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRS LTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYNWDFEHWGQGTPVTVSS
184	1v2-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTYSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
185	1.2.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTMVTVSS
186	1.3.1-1	QVSLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQ GLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYM DLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
187	1.4.1-1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
188	1.5.1-1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
189	1.6.1-1	QVQLLQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
190	1.7.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
191	1.8.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
192	1.9.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
193	1.10.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAP GQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSF YMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
194	1.11.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAP GQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSA YMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
195	1.15.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKWGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS

[0091]

表 VIII. VH 序列		
SEQ ID NO	名称	重链可变区（VH）氨基酸序列
196	1.16.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKGGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
197	1.17.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKAGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
198	1.18.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKHGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
199	1.19.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
200	1.20.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
201	1.21.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRDASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
202	1.22.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASTFSFYMDLK ALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
203	1.24.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFS MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
204	1.25.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLSRLRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
205	1.26.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTATYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
206	1.27.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRTDYWDFDVWGSGTQVTVSS
207	1.28.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTATYFCARQRTDYWDFDVWGSGTQVTVSS
208	1.29.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGQGTQVTVSS
209	1.30.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTMVTVSS
210	1.12.15-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWVRQAPGQ

[0092]

表 VIII. VH 序列		
SEQ ID NO	名称	重链可变区（VH）氨基酸序列
		GLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYM DLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
211	1.13.15-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWVRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
212	1.14.15-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWVRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
213	1.31.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTATYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
214	1.32.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRTDYWDFDVWGSGTQVTVSS
215	1.33.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTATYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
216	1.34.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRTDYWDFDVWGSGTQVTVSS
217	1.35.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFMHWWRQAP GQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSF YMDLSRLRSDDTATYFCARQRTDYWDFDVWGQGTMVTVSS
218	1.36.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFMHWWRQAP GQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFS AYMDLSRLRSDDTATYFCARQRTDYWDFDVWGQGTMVTVSS
219	1.37.51-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTYSFY MDLSRLRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGQGTMVTVSS
220	B-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDTYSFY MDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDFWDFDVWGSGTQVTVSS
221	1.41.5-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGQGTMVTVSS
465	2.2.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
466	2.3.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
467	1.42.1-1	QVHLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
468	1.43.1-1	QVQLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG

[0093]

表 VIII. VH 序列

SEQ ID NO	名称	重链可变区（VH）氨基酸序列
		QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
469	1.44.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
470	1.45.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNISDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
471	1.46.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDHFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
472	1.47.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
474	1.49.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKAVRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
475	1.50.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAIYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
476	1.51.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFY MDLKALRSDDTAVYFCARQRSDFWDFDVWGSGTQVTVSS
477	1.52.64-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASFDFDTFSFYM DLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS
478	2.4.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFIHWWRQAPG QGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASFDFDTFSFYM DLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSS

[0094]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
222	C	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQ APRLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTISNLESGD FGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIK
223	A-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
224	D-1	SLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAP RLVIYSGSTRAAGIPDRFSGSRWGPDYNLTISNLESGDFG VYYCQQYEFFGQGTKVQVDIK
225	1.1.2-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE

[0095]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		DIATYFCQVYEFVVPGTKVDIK
226	1.1.3-1	EIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
227	1.1.4-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
228	1.1.5-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
229	1.1.6-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDASKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
230	1.1.7-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSNLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
231	1.1.8-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDASNLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
232	1.1.9-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLETGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
233	1.1.10-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
234	1.1.11-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYTLTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
235	1.1.12-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
236	1.1.13-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
237	1.1.14-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSGSGTDFTFTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
238	1.1.15-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFVPGTRLDLK
239	1.1.16-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVGPGTRLDLK
240	1.1.17-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE

[0096]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
241	1.1.18-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVSPGTRLDLK
242	1.1.19-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVTPGTRLDLK
243	1.1.20-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTNLDLK
244	1.1.21-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVGPGTNLDLK
245	1.1.22-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVSPGTNLDLK
246	1.1.23-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVTPGTNLDLK
247	1.1.24-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRVDLK
248	1.1.25-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTNVDLK
249	1.1.26-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDIK
250	1.1.27-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRVDIK
251	1.1.28-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTNVDIK
252	1.1.29-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVGPGTNVDIK
253	1.1.30-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVTPGTNVDIK
254	1.1.31-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTNLDLK
255	1.1.32-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPED

[0097]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		IATYFCQVYEFVTPGTRLDLK
256	1.1.33-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSNLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTNLDIK
257	1.1.34-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSNLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTISSLQPED IATYFCQVYEFVTPGTRLDIK
258	1.1.35-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSNLETGVPSRFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDI ATYFCQVYEFVGPGTNLDIK
259	1.1.36-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSNLETGVPSRFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDI ATYFCQVYEFVTPGTNLDIK
260	1.1.37-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTFTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
261	1.1.38-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYSLTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
262	1.1.39-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYSFTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
263	1.1.40-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYALTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
264	1.1.41-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYAFTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
265	1.1.42-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKR
266	1.1.43-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHFTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
267	1.1.44-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYQLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
268	1.1.45-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYQFTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
269	1.1.46-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLKINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
270	1.1.47-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNFKINNLQPE

[0098]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
271	1.1.48-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLAINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
272	1.1.49-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNFAINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
273	1.37.51-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLETGVPSRFSGSRWGQEYTLTINNLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
274	1.8.52-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
275	1.1.54-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
276	B-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DVATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
277	2.1.2-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DVATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
278	1.1.64-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
279	1.1.67-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
280	1.1.72-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
281	1.1.75-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
282	1.1.78-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
283	1.41.81-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
284	1.1.82-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
285	1.41.83-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED

[0099]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
286	1.1.84-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
287	1.41.85-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
288	1.41.86-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
289	1.41.87-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
290	1.1.88-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
291	1.41.89-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
292	1.1.90-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
293	1.41.91-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYNLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
294	1.41.92-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
295	1.41.93-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
296	1.1.94-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
297	1.41.95-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
298	1.1.96-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
299	1.41.97-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
300	1.41.98-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE

[0100]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
301	1.41.99-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
302	1.1.100-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
303	1.41.101-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
304	1.1.102-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
305	1.41.103-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYHLTISSLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
306	1.1.110-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGTRRGQDYIFSINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
307	1.1.111-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRFGQDYILTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
308	1.1.112-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRFGQKYQLSINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
309	1.1.113-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRFGQDYILTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
310	2.1.3-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRFGQDYILTINNLQPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
311	2.1.4-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRFGQDYILTINNLQPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
479	3.1.8-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DVATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
480	3.1.9-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DVATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
481	1.1.115-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYILTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
482	3.1.10-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYILTINNLQPED

[0101]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		VATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
483	1.1.116-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYILTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
484	3.1.11-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYILTINNLQPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
485	1.1.117-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYILTINNLQPED IATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
486	3.1.12-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYILTINNLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
487	1.1.118-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYILTISSLQPEDI ATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
488	3.1.13-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGSRWGQEYILTISSLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
489	3.1.14-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DVATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
491	3.1.5-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DVATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
492	3.1.15-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DVATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
493	1.1.119-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDI ATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
494	3.1.7-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGSRWGQEYTLTISSLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
495	3.1.16-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DVATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
496	3.1.17-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYHLTINNLQPE DVATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
497	3.1.18-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGSRWGQEYHLTISSLQPED VATYFCQVYEFFGPGTRLDLK
498	1.1.120-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQDYILTINNLQPED

[0102]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
499	3.1.19-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQDYILTINNLQPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
500	1.1.121-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRFGQEYILTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
501	3.1.20-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRFGQEYILTINNLQPED VATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
502	1.1.122-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYVLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
503	1.1.123-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYLLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
504	1.1.124-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYMLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
505	1.1.125-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYALTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
506	1.1.126-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYSLTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
507	1.1.127-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYFLTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
508	1.1.128-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGTRWGQEYILTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
509	1.1.129-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRRGQEYILTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
510	1.1.130-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRYGQEYILTINNLQPEDI ATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
511	1.1.131-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGTRWGQDYILTINNLQPED IATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
512	1.1.132-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
513	1.1.133-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPARFSGRRWGQEYNLTINNLQPE

[0103]

表 IX. VL 序列

SEQ ID NO	名称	轻链可变区（VL）氨基酸序列
		DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
514	1.1.134-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DVATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
515	1.1.135-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFIVPGTRLDLK
569	1.1.138-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQATGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYNLTINNLQPE DIATYFCQVYEFVVPGTRLDLK
516	1.1.104-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGK APKLLIYDGSKLERGVPSRFSGRRWGQEYTLTINNLQPE DIATYFCQVYEFFGPGTRLDLK

[0104] 在一些实施方式中,本文所述的抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与选自SEQ ID NO:181-221和465-478的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与选自SEQ ID NO:222-311、479-516和569的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在一些实施方式中,本文所述的抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH选自SEQ ID NO:181-221和465-478,所述VL选自SEQ ID NO:222-311、479-516和569。

[0105] 当比较多核苷酸和多肽序列时,如果所述两个序列中的核苷酸或氨基酸的序列在如下文所述的用于最大化对应的比对中是相同的,则认为所述两个序列是“相同的”。通常通过在比较窗口上比较所述序列以识别和比较序列相似性的局部区域来进行两个序列之间的比较。如本文所用,“比较窗口”是指至少约20个连续位置的片段,通常为30至约75个、40至约50个,其中可以在两个序列进行最佳比对后,将序列与相同数目的连续位置的参照序列进行比较。

[0106] 可以使用默认参数,使用Lasergene生物信息学软件套件(DNASTAR,Inc.,Madison,WI)中的Megalign程序进行比较序列的比对。该程序体现了以下参考文献中描述的几种比对方案:Dayhoff,M.O.(1978)A model of evolutionary change in proteins-Matrices for detecting distant relationships.In Dayhoff,M.O.(编者)Atlas of Protein Sequence and Structure,National Biomedical Research Foundation,Washington DC卷5,Suppl.3,pp.345-358;Hein J.(1990)Unified Approach to Alignment and Phylogenes pp.626-645Methods in Enzymology卷183,Academic Press,Inc.,San Diego,CA;Higgins,D.G.和Sharp,P.M.(1989)CABIOS 5:151-153;Myers,E.W.和Muller W.(1988)CABIOS 4:11-17;Robinson,E.D.(1971)Comb.Theor 77:105;Santou,N.Nes,M.(1987)Mol.Biol.Evol.4:406-425;Sneath,P.H.A.和Sokal,R.R.(1973)Numerical Taxonomy-the Principles and Practice of Numerical Taxonomy,Freeman Press,San Francisco,CA;Wilbur,W.J.和Lipman,D.J.(1983)Proc.Natl.Acad.,Sci.USA

80:726-730。

[0107] 或者,可以通过Smith和Waterman(1981)Add.APL.Math 2:482的局部同一性算法,通过Needleman和Wunsch(1970)J.Mol.Biol.48:443的同一性比对算法,通过Pearson和Lipman(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:2444对相似方法的寻找,通过这些算法的计算机化实现(GAP,BESTFIT,BLAST,FASTA,and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package,Genetics Computer Group(GCG),575Science Dr.,Madison,WI)或通过检测来进行用于对比的序列比对。

[0108] 适用于确定百分比序列同一性和序列相似性的算法的一个实例是BLAST和BLAST 2.0算法,所述算法分别描述于Altschul等(1977)Nucl.Acids Res.25:3389-3402和Altschul等(1990)J.Mol.Biol.215:403-410中。BLAST和BLAST 2.0可以例如与本文所述的参数一起使用以确定本文所述的多核苷酸和多肽的序列同一性百分比。可通过国家生物技术信息中心公开获得用于进行BLAST分析的软件。

[0109] 在一个说明性实例中,可以使用参数M(一对匹配残基的奖励得分;总是>0)和N(错配残基的罚分;总是<0)来计算核苷酸序列的累积得分。在以下情况下,将停止单词命中在每个方向上的扩展:累积比对得分比其最大实现值减少数量X;由于一个或多个负得分残基比对的累积,累积得分变为零或更低;或到达任一序列的末尾。BLAST算法参数W、T和X确定比对的灵敏度和速度。BLASTN程序(用于核苷酸序列)默认使用11的字长(W)、10的预期(E);和BLOSUM62评分矩阵(参见Henikoff和Henikoff(1989)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915)比对使用50的(B)、10的预期(E),并且M=5,N=-4,并进行两条链的比较。

[0110] 对于氨基酸序列,可以使用计分矩阵来计算累积分数。在以下情况下,将停止单词命中在每个方向上的扩展:累积比对分数比其最大实现值减少数量X;由于一个或多个负得分残基比对的累积,累积得分变为零或更低;或到达任一序列的末尾。BLAST算法参数W、T和X确定比对的灵敏度和速度。

[0111] 在一种方法中,“序列同一性百分比”是通过在至少20个位置的比较窗口中比较两个最佳比对的序列来确定的,其中比较窗口中的多核苷酸或多肽序列部分相比于用于两个序列比对的参照序列(不包含添加或缺失)可以包含20%或更少(通常为5%至15%或10%至12%)的添加或缺失(即缺口)。通过确定两个序列中相同核酸碱基或氨基酸残基出现的位置数以产生匹配位置数,将匹配位置数除以参考序列中的位置总数来计算百分比(即窗口大小),然后将结果乘以100,即可得出序列同一性的百分比。

[0112] 本公开包括抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含本文公开的任何抗体的VH。在某些实施方式中,抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体A-1、抗体1.1.64-1、抗体1.90-1、抗体2.2.1-1、抗体2.3.1-1、抗体3.1.5-1、抗体2.2.5-1、抗体2.3.5-1、抗体1.1.119-1、抗体1.1.104-1、抗体1.52.64-1、抗体2.4.1-1、抗体1.1.54-1或抗体2-1中的任一者的VH。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体1.52.64-1的VH。

[0113] 本公开包括抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含上文公开的抗体中的任一者的VL。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体A-1、抗体1.1.64-1、抗体1.1.90-1、抗体2.2.1-1、2.3.1-1、抗体3.1.5-1、抗体2.2.5-1、2.3.5-1、抗体1.1.119-1、抗体1.1.104-1、抗体1.52.64-1、抗体2.4.1-1、抗体1.1.54-1或抗体B-1-1中任

一者的VL。还涵盖的是抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含本文公开的抗体中的任一者的VH和VL。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体A-1、抗体1.1.64-1、抗体1.1.90-1、抗体2.2.1-1、抗体2.3.1-1、抗体3.1.5-1、抗体2.2.5-1、抗体2.3.5-1、抗体1.1.119-1、抗体1.1.104-1、抗体1.52.64-1、抗体2.4.1-1、抗体1.1.54-1或抗体B-1中的任一者的VH和VL。本公开还涵盖了包含前述VL和/或VH序列中的任一者的CDR的抗体。

[0114] 在某些情况下,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段除包含本文公开的抗体中的任一者的VH氨基酸序列外,还包含重链恒定区,所述重链恒定区包含具有0至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸置换的下述氨基酸序列:

[0115]
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 437);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 438);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 439);

[0116]
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 440);

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 441); 或

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLLPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSILTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 442)。

[0117] 在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含SEQ ID NO:477中所示的VH氨基酸序列和重链恒定区,所述重链恒定区包含SEQ ID NO:438中所示的氨基酸序列,所述氨基酸序列具有0至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸置换。

[0118] 本申请的示例性抗体的重链和轻链的氨基酸序列分别示于表X和XI中。还包括了在本公开所述的许多测定中使用的对照抗体(例如抗体C和抗体D-1)的重链和轻链的氨基酸序列。

[0119]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
1	C	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKRPEWMGWMKPRW GAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYN WDFEHWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK

[0120]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
2	A-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
3	A	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
4	D-1	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKRPEWMGWMKPRH GAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRGKYCTARDYYN WDFEHWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQ KSLSLSPGK
5	1v2-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTYSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
6	1.2.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

[0121]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
7	1.3.1-1	QVSLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
8	1.4.1-1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
9	1.5.1-1	QVQLVQSGAAVTKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
10	1.6.1-1	QVQLLQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
11	1.7.1-1	QVQLLQSGAEVKKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK

[0122]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
12	1.8.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
13	1.9.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
14	1.10.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
15	1.11.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
16	1.15.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK WGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYW DFDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
17	1.16.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK GGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD

[0123]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
18	1.17.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKA GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
19	1.18.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK HGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
20	1.19.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
21	1.20.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
22	1.21.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRDASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP

[0124]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
23	1.22.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWG SGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
24	1.24.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFSMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
25	1.25.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLSRLRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
26	1.26.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTATYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
27	1.27.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRTDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

[0125]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
28	1.28.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTATYFCARQRTDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
29	1.29.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
30	1.30.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
31	1.12.15-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWVRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
32	1.13.15-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWVRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK

[0126]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
33	1.14.15-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFMHWVRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSAYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
34	1.31.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTATYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
35	1.32.1-1	QVQLVQSGAEVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRTDYWDFDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
36	1.33.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTATYFCARQRSDYWDFDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
37	1.34.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRTDYWDFDVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK
38	1.35.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFMHWWRQAPGQGLQWVGWINPKTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSFYMDLSRLRSDDTATYFCARQRTDYW

[0127]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		DFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
39	1.36.1-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFMHWWRQAPGQGLQWVGWINP KTGQPNNPRQFQGRVTMTRHASWDFDTFSAYMDLSRLRSDDTATYFCARQRTDY WDFDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQ KSLSLSPGK
40	1.37.51-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTYSFYMDLSRLRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
41	A-2	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
42	B-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKISDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDTYSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDFWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
43	A-3	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP

[0128]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
44	A-4	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
45	A-5	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
46	A-6	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLLPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTLRVVSILTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPLVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLS LSPGK
47	1.41.5-1	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPK TGQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWD FDVWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQK SLSLSPGK
517	2.2.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL

[0129]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
518	2.3.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK	
519	1.42.1-1	QVHLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
520	1.43.1-1	QVQLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
521	1.44.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
522	1.45.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNISDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL

[0130]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
		SLSPGK
523	1.46.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
524	1.47.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRQASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
526	1.49.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKAVRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
527	1.50.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAIYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
528	1.51.1-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDFWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK

[0131]

表 X. 重链序列

SEQ ID NO	名称	重链氨基酸序列
529	1.52.64-1	QVQLLQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYNIRDYFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKALRSDDTAVYFCARQRSDYWDF DVWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSL SLSPGK
530	2.4.1-1	QVHLSQSGAAVTKPGASVRVSCEASGYKIRDHFIHWWRQAPGQGLQWVGWINPKT GQPNNPRQFQGRVSLTRHASFDFDTFSFYMDLKAVRSDDTAIYFCARQRSDYWDFD VWGSGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP LPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLS LSPGK

[0132]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
48	C	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPD RFSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
49	A-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	D-1	SLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSLAWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDRF SGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQQYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	1.1.3-1	EIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	1.1.4-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
53	1.1.5-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
54	1.1.6-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDASKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS

[0133]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
		DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
55	1.1.7-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSNLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
56	1.1.8-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDASNLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
57	1.1.9-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLETGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
58	1.1.10-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
59	1.1.11-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYTLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
60	1.1.12-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
61	1.1.13-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
62	1.1.14-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSGSGTDFTFTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	1.1.15-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
64	1.1.16-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
65	1.1.17-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
66	1.1.18-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVSPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	1.1.19-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVTPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0134]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
68	1.1.20-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTNLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
69	1.1.21-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVGPGTNLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
70	1.1.22-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVSPGTNLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71	1.1.23-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVTPGTNLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
72	1.1.24-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRVDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
73	1.1.25-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTNVDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
74	1.1.26-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
75	1.1.27-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
76	1.1.28-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTNVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
77	1.1.29-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVGPGTNVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	1.1.30-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVTPGTNVDIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
79	1.1.31-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTNLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
80	1.1.32-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVTPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
81	1.1.33-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSNLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTNLDIKRTVAAPSVFIFPPSD

[0135]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
		EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
82	1.1.34-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSNLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVTPGTRLDIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
83	1.1.35-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSNLETGVPS RFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVGPGTNLDIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
84	1.1.36-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSNLETGVPS RFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVTPGTNLDIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
85	1.1.37-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTFTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
86	1.1.38-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYSLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
87	1.1.39-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYSFTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
88	1.1.40-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYALTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
89	1.1.41-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYAFTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
90	1.1.42-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	1.1.43-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHFTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
92	1.1.44-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYQLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
93	1.1.45-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYQFTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
94	1.1.46-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLKINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0136]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
95	1.1.47-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNFKINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
96	1.1.48-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLAINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
97	1.1.49-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNFAINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
98	1.37.51-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLETGVPS RFSGSRWGQEYTLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
99	1.8.52-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
100	1.1.54-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
101	B-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
102	2.1.2-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
103	1.1.64-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
104	1.1.67-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
105	1.1.72-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
106	1.1.75-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
107	1.1.78-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
108	1.41.81-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS

[0137]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
		DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
109	1.1.82-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
110	1.41.83-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	1.1.84-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
112	1.41.85-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
113	1.41.86-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
114	1.41.87-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
115	1.1.88-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
116	1.41.89-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
117	1.1.90-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
118	1.41.91-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYNLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
119	1.41.92-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
120	1.41.93-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
121	1.1.94-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0138]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
122	1.41.95-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
123	1.1.96-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
124	1.41.97-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
125	1.41.98-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
126	1.41.99-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
127	1.1.100-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
128	1.41.101-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
129	1.1.102-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
130	1.41.103-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQKPGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	1.1.110-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGTRRGQDYIFSINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
132	1.1.111-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRFGQDYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
133	1.1.112-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRFGQKYQLSINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
134	1.1.113-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRFGQDYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
135	2.1.3-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRFGQDYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS

[0139]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
		DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
136	2.1.4-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRFGQDYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
531	3.1.8-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
532	3.1.9-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
533	1.1.115-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
534	3.1.10-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
535	1.1.116-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
536	3.1.11-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
537	1.1.117-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
538	3.1.12-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
539	1.1.118-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYILTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
540	3.1.13-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGSRWGQEYILTISSLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
541	3.1.14-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
542	3.1.5-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0140]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
543	3.1.15-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
544	1.1.119-1	DIQMTQSPSSLSASVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
545	3.1.7-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGSRWGQEYTLTISSLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
546	3.1.16-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
547	3.1.17-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQEYHLTINNLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
548	3.1.18-1	DIQMTQSPSSLSARVGDRATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGSRWGQEYHLTISSLQPEDVATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
549	1.1.120-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQDYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
550	3.1.19-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRWGQDYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
551	1.1.121-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRFGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
552	3.1.20-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVP ARFSGRRFGQEYILTINNLQPEDVATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
553	1.1.122-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYVLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
554	1.1.123-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYLLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
555	1.1.124-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYMLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
556	1.1.125-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYALTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS

[0141]

表 XI. 轻链序列

SEQ ID NO	名称	轻链氨基酸序列
		DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
557	1.1.126-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYSLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
558	1.1.127-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYFLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
559	1.1.128-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGTRWGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
560	1.1.129-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRRGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
561	1.1.130-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRYGQEYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
562	1.1.131-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGTRWGQDYILTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
563	1.1.132-1	DIQMTQSPSSLSARVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
564	1.1.133-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPA RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
565	1.1.134-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDVATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
566	1.1.135-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFIVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
568	1.1.138-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQATGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYNLTINNLQPEDIATYFCQVYEFVVPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
567	1.1.104-1	DIQMTQSPSSLSASVGDTATITCQANGYLNWYQQRRGKAPKLLIYDGSKLERGVPS RFSGRRWGQEYTLTINNLQPEDIATYFCQVYEFFGPGTRLDLKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0142] 在一些实施方式中,本文所述的抗gp120抗体或gp120结合片段包含重链(HC)和轻链(LC),所述重链(HC)与选自SEQ ID NO:1-47和517-530的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述轻链(LC)与选自SEQ ID NO:48-136和531-567的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。在一些实施方式中,本文所述

的抗gp120抗体或gp120结合片段具有选自SEQ ID NO:1-47和517-530的HC和选自SEQ ID NO:48-136和531-567的LC。在一些实施方式中,本文所述的抗gp120抗体或gp120结合片段包含重链(HC)和轻链(LC),所述重链(HC)与SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述轻链(LC)与SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在一些实施方式中,本文所述的抗gp120抗体或gp120结合片段具有HC和LC,所述HC具有SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列,所述LC具有SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列。

[0143] 本公开涵盖抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含本文公开的任何抗体的重链。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体A-1、抗体1.1.64-1、抗体1.1.90-1、抗体2.2.1-1、抗体2.3.1-1、抗体3.1.5-1、抗体2.2.5-1、抗体2.3.5-1、抗体1.1.119-1、抗体1.1.104-1、抗体1.52.64-1、抗体2.4.1-1、抗体1.1.54-1或抗体B-1中任一者的重链。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体1.52.64-1的重链。

[0144] 本公开涵盖抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含本文公开的任何抗体的轻链。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体A-1、抗体1.1.64-1、抗体1.1.90-1、抗体2.2.1-1、抗体2.3.1-1、抗体3.1.5-1、抗体2.2.5-1、抗体2.3.5-1、抗体1.1.119-1、抗体1.1.104-1、抗体1.52.64-1、抗体2.4.1-1、抗体1.1.54-1或抗体B-1中的任一者的轻链。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体1.52.64-1的轻链。

[0145] 还涵盖的是抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含本文公开的任何抗体的重链和轻链。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体A-1、抗体1.1.64-1、抗体1.1.90-1、抗体2.2.1-1、抗体2.3.1-1、抗体3.1.5-1、抗体2.2.5-1、抗体2.3.5-1、抗体1.1.119-1、抗体1.1.104-1、抗体1.52.64-1、抗体2.4.1-1、抗体1.1.54-1或抗体B-1中的任一者的重链和轻链。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或其gp120结合片段包含抗体1.52.64-1的重链和轻链。

[0146] 本公开涵盖抗gp120抗体或其gp120结合片段,其包含以上所示的任何VH和/或VL氨基酸置换。

[0147] 在一些实施方式中,本公开所述的任何抗gp120抗体的可变重链连接至包含CH1结构域和铰链区的重链恒定区。在一些实施方式中,本公开的任何抗gp120抗体的可变重链连接至包含CH3结构域的重链恒定区。在某些实施方式中,本公开的任何抗gp120抗体的可变重链连接至重链恒定区,所述重链恒定区包含来自IgG4的CH1结构域、铰链区和CH2结构域和CH3结构域(例如来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。在一些情况下,本公开的任何抗gp120抗体的可变重链连接至重链恒定区,所述重链恒定区包含来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的CH1结构域,铰链区,CH2结构域和CH3结构域。在某些实施方式中,本公开的任何抗gp120抗体的可变重链连接至重链恒定区,所述重链恒定区包含来自IgG1的CH1结构域、CH2结构域和CH3结构域(例如人IgG1,例如IgG1m3同种异型)和IgG3铰链区(例如在WO2017/096221中标识为“IgG3 C-”的“开放”IgG3铰链区(参见例如该PCT公布的图2A))。预期该IgG3铰链区将显示

出改善的Fab臂柔韧性和跨越200A°距离的能力,所述能力足以用于三聚体内相互作用。在某些实施方式中,这样的嵌合抗体在重链恒定区中包含一个或多个另外的突变,其增加了嵌合抗体的稳定性。在某些实施方式中,重链恒定区包含置换,所述置换修饰抗体的特性(例如增加效应子功能,改善药代动力学,增加或减少Fc受体结合,增加或减少抗体糖基化,增加或减少与C1q的结合,增加半衰期)。

[0148] 在某些实施方式中,所述抗gp120抗体是IgG抗体(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。在一个实施方式中,所述抗体是人IgG1。在另一个实施方式中,所述抗体是人IgG2。在一些实施方式中,所述抗体具有嵌合重链恒定区(例如具有人IgG4的CH1、铰链和CH2区以及人IgG1的CH3区)。在某些实施方式中,所述抗体包含含有VH CDR 1-3的VH和含有VL CDR1-3的VL,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且抗体是人IgG1。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,并且所述抗体是人IgG1。

[0149] IgG抗体以各种同种异型和同族同种异型(isoallotype)存在。在某些实施方式中,本公开的抗体包含具有G1m1;nG1m2;G1m3;G1m17,1;G1m17,1,2;G1m3,1;或G1m17的同种异型的IgG1重链。这些同种异型或同族同种异型的每一个的特征在于在IgG1重链恒定区(Fc)(EU编号)内的指定位置处的以下氨基酸残基:G1m1:D356,L358;nG1m1:E356,M358;G1m3:R214,E356,M358,A431;G1m17,1:K214,D356,L358,A431;G1m17,1,2:K214,D356,L358,G431;G1m3,1:R214,D356,L358,A431;和G1m17:K214,E356,M358,A431。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且所述抗体具有IgG1重链,所述IgG1重链具有G1m1;nG1m2;G1m3;G1m17,1;G1m17,1,2;G1m3,1;或G1m17的同种异型。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,并且所述抗体具有IgG1重链,所述IgG1重链具有G1m1;nG1m2;G1m3;G1m17,1;G1m17,1,2;G1m3,1;或G1m17的同种异型。

[0150] 在一个实施方式中,本文公开的抗gp120抗体的任何VH直接连接至或通过中间氨基酸序列(例如G-S接头)连接至下文提供的野生型IgG1m3序列(代表性同种异型决定性残基以粗体表示)。

[0151] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE**A**LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 347)。

[0152] 在另一个实施方式中,本文公开的抗gp120抗体的任何VH直接连接至或通过中间氨基酸序列(例如G-S接头)连接至下文提供的野生型IgG1m17序列(用粗体表示代表性同种异型决定性残基)。

[0153] IgG1m17:

[0154] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**K**V EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

[0155] DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**E**M**TKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHE**A**LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 348)。

[0156] 在某些实施方式中,本文公开的抗gp120抗体的VH直接连接至或经由中间氨基酸序列(例如GS接头)连接至IgG 1m17序列,所述IgG1m17序列具有SEQ ID NO:348中的1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸置换(例如为改善效应子功能和/或增加半衰期而进行的置换)。Fc区(例如IgG1(例如IgG1m17)的)中的示例性氨基酸置换包括S239D,I332E,G236A,A330L,M428L,N434S;S239D,I332E,G236A,A330L;S239D,I332E M428L,N434S;S239D,I332E,A330L,M428L,N434S;F243L,R292P,Y300L,V305I,P396L,M428L,N434S;和S239D,I332E,G236A,A330L。

[0157] 在某些实施方式中,所述抗gp120抗体是人IgG1/人κ抗体。在一些实施方式中,本公开的抗体包含κ轻链,所述κ轻链具有选自Km1;Km1,2;或Km3的同种异型。这些同种异型中的每一个的特征在于在轻链内的指定位置处的以下氨基酸残基(EU编号):Km1:V153,L191;Km1,2:A153,L191;和Km3:A153,V191。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并包含κ轻链,所述κ轻链具有选自Km1;Km1,2;或Km3的同种异型。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并包含具有同种异型Km3的κ轻链。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且是人IgG1/人κ抗体,例如人IgG1/Km3。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同,并且是人IgG1/人κ抗体,例如

人IgG1/Km3。

[0158] 在某些实施方式中,本公开的抗gp120抗体包含人κ轻链,所述人κ轻链包含以下氨基酸序列之一,其中代表性同种异型决定性残基以粗体表示:

[0159] Km1:

[0160] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN**V**LQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHK**L**YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 349);

[0161] Km1,2:

[0162] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN**A**LQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

[0163] LSSTLTLSKADYEKHK**L**YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 350);或

[0164] Km3:

[0165] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN**A**LQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHK**V**YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 351)。

[0166] 在一个实施方式中,本公开的抗gp120抗体包含人κ轻链Km3。在一个特定实施方式中,本文公开的抗gp120抗体的VL直接连接至或通过中间氨基酸序列(例如G-S接头)连接至野生型人Km3序列(SEQ ID NO:351)。在某些实施方式中,本文公开的抗gp120抗体的VL直接连接至或通过中间氨基酸序列(例如G-S接头)连接至突变人Km3序列,所述突变人Km3序列具有1至5个(即1、2、3、4、5个)在SEQ ID NO:351内的氨基酸置换

[0167] 在某些实施方式中,所述抗gp120抗体是人IgG1/人λ抗体。每个独立的人包含七到十一个不同的λ轻链基因,所述λ轻链基因编码选自λ1、λ2、λ3、λ4、λ5、λ6和λ7的轻链。在某些实施方式中,本公开的抗体包含选自λ1、λ2、λ3、λ4、λ5、λ6和λ7的λ轻链。在一些实施方式中,本文所述的抗体包含λ轻链,所述λ轻链包含以下氨基酸序列之一,其中代表性λ决定性残基以粗体表示:

[0168] λ1:

[0169] GQPKA**N**P**T**VTLFPPSSEELQANKATLVCL**I**SDFYPGAVTVAWKAD**G**SP**V**K**A**GVETT**K**PSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSH**R**SYSC**Q**VTHEGSTVEKTVAP**T**ECS (SEQ ID NO: 352);

[0170] λ2:

[0171] GQPKA**A**P**S**VTLFPPSSEELQANKATLVCL**I**SDFYPGAVTVAWKAD**S**SP**V**K**A**GVETT**T**PSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSH**R**SYSC**Q**VTHEGSTVEKTVAP**T**ECS (SEQ ID NO: 353);

[0172] λ3:

[0173] GQPKA**A**P**S**VTLFPPSSEELQANKATLVCL**I**SDFYPGAVTVAWKAD**S**SP**A**K**A**GVETT**T**PSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSH**K**SYSC**Q**VTHEGSTVEKTVAP**T**ECS (SEQ ID NO: 354);

[0174] 或λ7:

[0175] GQPKA**A**P**S**VTLFPPSSEELQANKATLVCL**V**SDFYPGAVTVAWKAD**G**SP**V**K**V**GVETT**K**PSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSH**R**SYSC**R**VTHEGSTVEKTVAP**A**ECS (SEQ ID NO: 355)。

[0176] 在一个实施方式中,所述抗gp120抗体是人IgG1m17/人Km3抗体。所述恒定区(轻和/或重)可以包含1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)氨基酸置换(例如为改善效应子功能和/或增加半衰期而进行的置换)。在一些实施方式中,所述抗体被去岩藻糖基化。在

一些实施方式中,所述抗体包含一个或多个标签。在某些实施方式中,所述一个或多个标签包含亲和素标签。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且是人IgG1m17/人Km3抗体。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且是人IgG1m17/人Km3抗体,其中所述重链恒定区包含1至10个氨基酸置换。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且是人IgG1m17/人Km3抗体,其中所述重链恒定区相比于SEQ ID NO:348包含以下氨基酸置换:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述VL与SEQ ID NO:278的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,并且是人IgG1/人kappa抗体,例如人IgG1/Km3,其中所述重链恒定区相比于SEQ ID NO:348包含以下氨基酸置换:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在某些实施方式中,这些置换改善效应子功能。在某些实施方式中,这些置换增加半衰期。在某些实施方式中,这些置换改善效应子功能并改善半衰期。

[0177] 在某些实施方式中,结合至gp120的所述抗体包含本文公开的抗gp120抗体的VH的氨基酸序列和本文公开的抗gp120抗体的VL的氨基酸序列。抗gp120抗体的示例性VH和VL氨基酸序列分别包含以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:182和223;分别为SEQ ID NO:182和275;分别为SEQ ID NO:182和278;分别为SEQ ID NO.:182和292;分别为SEQ ID NO:220和276;分别为SEQ ID NO:465和276;分别为SEQ ID NO:466和276;分别为SEQ ID NO:182和491;分别为SEQ ID NO:465和491;分别为SEQ ID NO.:466和491;分别为SEQ ID NO:182和493;分别为SEQ ID NO:182和516;分别为SEQ ID NO:182和276;分别为SEQ ID NO:182和569;分别为SEQ ID NO:477和223;分别为SEQ ID NO:477和278;分别为SEQ ID NO:477和292;和分别为SEQ ID NO:478和276。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和所述VL分别包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278。在某些实施方式中,这些抗体中的的每一个是人IgG1m17/人Km3抗体。在某些实施方式中,这些抗体包含SEQ ID NO:348和/或351中所示的氨基酸序列。在一些情况下,这些抗体包含至多10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)分别在SEQ ID NO:348和/或351内的氨基酸置换(例如用于改善效应子功能和/或增加半衰期的置换)。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含SEQ ID NO:348和351中所示的氨基酸序列(含有在SEQ ID NO:348和/或351中的1至10个氨基酸序列置换)。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、

141和142,并且包含SEQ ID NO:348和351中所示的氨基酸序列(含有SEQ ID NO:348中的1至10个氨基酸序列置换)。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含SEQ ID NO:348和351中所示的氨基酸序列,其含有在SEQ ID NO:348中的以下氨基酸置换:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且是IgGm17/人Km3抗体。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且所述抗体包含人κ轻链和IgG1重链,所述人κ轻链包含SEQ ID NO:351中所示的氨基酸序列,所述IgG1重链具有含有SEQ ID NO:348中所示的氨基酸序列的同种异型。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278,并且包含SEQ ID NO:348和351中所示的氨基酸序列(含有在SEQ ID NO:348和/或351中的1至10个氨基酸序列置换)。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278,并且包含SEQ ID NO:348和351中所示的氨基酸序列(含有在SEQ ID NO:348中的1至10个氨基酸序列置换)。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278,并且包含SEQ ID NO:348和351中所示的氨基酸序列,其含有在SEQ ID NO:348中的以下氨基酸置换:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278,并且是IgGm17/人Km3抗体。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278,并且所述抗体包含人κ轻链和IgG1重链,所述人κ轻链包含SEQ ID NO:351中所示的氨基酸序列,所述IgG1重链具有含有SEQ ID NO:348中所示的氨基酸序列的同种异型。

[0178] 在某些实施方式中,结合至gp120的所述抗体包含本文公开的抗gp120抗体的重链和本文公开的抗gp120抗体的轻链的氨基酸序列。抗gp120抗体的示例性重链和轻链序列包含以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:2和49;分别为SEQ ID NO:2和100;分别为SEQ ID NO:42和101;分别为SEQ ID NO:2和103;分别为SEQ ID NO:517和101;分别为SEQ ID NO:518和101;分别为SEQ ID NO:2和542;分别为SEQ ID NO:517和542;分别为SEQ ID NO:2和117;分别为SEQ ID NO:518和542;分别为SEQ ID NO:2和544;分别为SEQ ID NO:2和567;分别为SEQ ID NO:2和568;分别为SEQ ID NO:529和49;分别为SEQ ID NO:529和103;分别为SEQ ID NO:529和117;分别为SEQ ID NO:530和101。在某些实施方式中,结合至gp120的所述抗体包含重链和轻链,所述重链具有SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列,所述轻链具有SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列。

[0179] 本文所述的抗体或抗原结合片段可例如通过制备和表达编码所述抗体的所述氨基酸序列的核酸来制备。

[0180] 多特异性抗体

[0181] 在另一个方面,本公开提供了多特异性抗体。多特异性抗体是结合两个或更多个

不同表位的抗体(例如双特异性抗体、三价抗体、四价抗体)。上述抗gp120抗体可以作为多特异性抗体的一部分被包含。多特异性抗体可具有与至少一种其他抗原或一种其他表位的结合位点,其不被多特异性抗体的抗gp120抗体结合位点结合。包含多特异性抗体的抗gp120可以包含二聚化结构域和三个或更多个(例如三个、四个、五个、六个)抗原结合位点。示例性二聚化结构域包含Fc区(或由其组成)。包含多特异性抗体的抗gp120可包含三个至约八个(即三个、四个、五个、六个、七个、八个)抗原结合位点(或由其组成)。多特异性抗体任选地包含至少一个多肽链(例如两个多肽链、三个多肽链),其中一个或多个多肽链包含三个或更多个可变结构域。例如,所述多肽链可包含例如VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-Fc或VD1-$(X1)_n$-VD2-$(X2)_n$-VD3-$(X3)_n$-Fc,其中VD1是第一可变结构域,VD2是第二可变结构域,VD3是第三可变结构域,Fc是Fc区的多肽链,X1、X2和X3代表氨基酸或肽间隔子,并且n是0或1。在某些情况下,所述可变结构域可以分别是scFv。多特异性抗体可以通过编码抗体多肽链的核酸的重组表达而容易地产生。

[0182] 双特异性抗体

[0183] 在一个方面,多特异性抗体是双特异性抗体。双特异性抗体是对两个不同表位具有结合特异性的抗体。双特异性抗体具有两个“臂”。双特异性抗体的一个臂结合一个表位,另一个臂结合另一个表位。在一个实施方式中,双特异性抗体的一个臂结合第一抗原,而双特异性抗体的另一个臂结合第二抗原。在另一个实施方式中,双特异性抗体的两个臂结合相同抗原(例如gp120)的两个不同表位。

[0184] 在一个方面,本公开提供了双特异性抗体,其与gp120特异性结合并与第二抗原特异性结合。在某些实施方式中,第二抗原是白细胞上的触发分子,以便将细胞防御机制集中和定位于感染细胞。在某些情况下,第二抗原是T细胞受体分子(例如CD3、CD4)。IgG(Fc γ R)的Fc受体,例如Fc γ RI(CD64),Fc γ RII(CD32),Fc γ RIII(CD16);CD89;HIV-1抗原(例如gp41);CCR5;KIR家族成员,例如杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾巴1(KIR3DL1),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾巴1(KIR3DL1),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾巴1(KIR2DL1),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾巴2(KIR2DL2),杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾巴3(KIR2DL3);NKG2家族受体,例如杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1),杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2),杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3),杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4),杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1),杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1);天然细胞毒性触发受体,例如天然细胞毒性触发受体3(NCR3或NKp30),天然细胞毒性触发受体2(NCR2或NK-p44),天然细胞毒性触发受体1(NCR1或NK-p46),CD226(DNAM-1),细胞毒性和调节性T细胞分子(CRTAM或CD355);SLAM家族成员,例如信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1),CD48(SLAMF2),淋巴细胞抗原9(LY9或SLAMF3),CD244(2B4或SLAMF4),CD84(SLAMF5),SLAM家族成员6(SLAMF6或NTB-A),SLAM家族成员7(SLAMF7或CRACC);CD27(TNFRSF7),脑信号蛋白4D(SEMA4D或CD100)或CD160(NK1)。在某些实施方式中,双特异性抗体的第二臂结合gp120的不同表位。

[0185] 在另一个实施方式中,本公开的双特异性抗体分子包含双可变结构域抗体(DVD-Ig),其中每个轻链和重链通过短肽键串联包含两个可变结构域(Wu等,Generation and Characterization of a Dual Variable Domain Immunoglobulin(DVD-Ig™)Molecule,

In:Antibody Engineering,Springer Berlin Heidelberg(2010))。在一些实施方式中,双特异性抗体是化学连接的双特异性(Fab′)2片段。在其他实施方式中,双特异性抗体包含Tandab(即两个单链双抗体的融合体,其产生具有针对每个靶抗原的两个结合位点的四价双特异性抗体)。在某些实施方式中,双特异性抗体是柔性抗体,其是scFv与双抗体的组合,产生多价分子。在又一个实施方式中,双特异性抗体包含基于蛋白激酶A中的“二聚化和对接结构域”的“对接锁(dock and lock)”分子,当应用于Fab时,其可以产生由两个相同的Fab片段与不同的Fab片段连接组成的三价双特异性结合蛋白。在另一个实例中,本公开的双特异性抗体包含“Scorpion分子”,其包含例如与人Fab臂的两个末端融合的两个scFv。在另一个实施方式中,本发明的双特异性抗体包含双抗体。

[0186] 双特异性抗体的示例性类别包括但不限于具有互补CH3结构域以促成异二聚化的IgG样分子;IgG融合分子,其中全长IgG抗体与另外的Fab片段或Fab片段的部分融合;Fc融合分子,其中单链Fv分子或稳定的双抗体与重链恒定结构域、Fc区或其部分融合;Fab融合分子,其中不同的Fab片段融合在一起;重组IgG样双重靶向分子,其中分子的两侧各包含至少两种不同抗体的Fab片段或Fab片段的一部分;基于scFv和双抗体的重链抗体(例如结构域抗体、纳米抗体),其中不同的单链Fv分子或不同的双抗体或不同的重链抗体(例如结构域抗体、纳米抗体)彼此融合或与另一种蛋白或载体分子。

[0187] Fab融合双特异性抗体的实例包括但不限于$F(ab)_2$(Medarex/AMGEN)、Dual-Action或Bis-Fab(Genentech)、Dock-and-Lock(DNL)(ImmunoMedics)、Bivalent Bispecific(Biotecnol)和Fab-Fv(UCB-Celltech)。

[0188] 基于scFv的抗体、基于双抗体的抗体和结构域抗体的实例包括但不限于双特异性T细胞接合器(BITE)(Micromet,Tandem Diabody(Tandab)(Affimed)、双重亲和力重定向技术(DART)(MacroGenics)、单链双抗体(Academic)、TCR样抗体(AIT,ReceptorLogics)、人血清白蛋白ScFv融合蛋白(Merrimack)和COMBODY(Epigen Biotech)、双靶向纳米抗体(Ablynx)和双靶向仅重链域抗体。

[0189] 抗原结合片段

[0190] 本公开涵盖本文公开的抗gp120抗体的抗原结合片段。抗原结合抗体片段(例如scFv、$sc(Fv)_2$、Fab、$F(ab)_2$、Fab’、$F(ab')_2$、Facb和Fv)可以例如通过重组方法或通过完整抗体的蛋白水解消化。例如,可以通过用诸如木瓜蛋白酶、胃蛋白酶或纤溶酶的酶来处理整个抗体以获得抗体片段。完整抗体的木瓜蛋白酶消化会产生$F(ab)_2$或Fab片段;胃蛋白酶消化全抗体产生$F(ab')_2$或Fab′;完整抗体的纤溶酶消化可产生Facb片段。

[0191] 或者,可以重组地产生抗体片段。例如,可以构建编码感兴趣的抗体片段的核酸,将其引入表达载体中,并在合适的宿主细胞中表达。参见例如Co,M.S.等,J.Immunol.,152:2968-2976(1994);Better,M.和Horwitz,A.H.,Methods in Enzymology,178:476-496(1989);Plueckthun,A.和Skerra,A.,Methods in Enzymology,178:476-496(1989);Lamoyi,E.,Methods in Enzymology,121:652-663(1989);Rousseaux,J.等,Methods in Enzymology,(1989)121:663-669(1989);和Bird,R.E.等,TIBTECH,9:132-137(1991))。抗体片段可以在大肠杆菌中表达或从大肠杆菌中分泌出来,因此可以轻松生产大量这些片段。可以从抗体噬菌体文库中分离抗体片段。或者,可以直接从大肠杆菌中回收Fab′-SH片段并化学偶联以形成$F(ab)_2$片段(Carter等,Bio/Technology,10:163-167(1992))。根据另

一种方法,可以直接从重组宿主细胞培养物中分离F(ab')$_2$片段。在美国专利号5,869,046中描述了具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')$_2$片段,其包含挽救受体结合表位残基。

[0192] 迷你抗体

[0193] 本公开还包括结合gp120的迷你抗体。迷你抗体包含双抗体、单链(scFv)和单链(Fv)$_2$(sc(Fv)$_2$)。

[0194] "双抗体"是通过基因融合构建的二价迷你抗体(参见例如Holliger,P.等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,90:6444-6448(1993);EP 404,097;WO 93/11161)。双抗体是由两条多肽链组成的二聚体。双抗体的每个多肽链的VL和VH结构域通过接头结合。构成接头的氨基酸残基的数量可以在2至12个残基之间(例如3-10个残基或5个或约5个残基)。双抗体中多肽的接头通常太短而不能使VL和VH彼此结合。因此,在同一多肽链中编码的VL和VH不能形成单链可变区片段,而是与不同的单链可变区片段形成二聚体。结果,双抗体具有两个抗原结合位点。

[0195] scFv是通过将VH和VL与接头连接而获得的单链多肽抗体(参见例如Huston等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,85:5879-5883(1988);和Plickthun,"The Pharmacology of Monoclonal Antibodies"Vol.113,Ed Resenburg和Moore,Springer Verlag,New York,pp.269-315,(1994))。VH和VL的连接顺序没有特别限制,可以以任何顺序排列。排列的实例包括:[VH]接头[VL];或[VL]接头[VH]。scFv中的H链V区和L链V区可以衍生自本文所述的任何抗gp120抗体或其抗原结合片段。

[0196] sc(Fv)$_2$是迷你抗体,其中两个VH和两个VL通过接头连接形成单链(Hudson等,J.Immunol.Methods,(1999),231:177-189)。例如,可以通过将scFv与接头连接来制备sc(Fv)$_2$。本公开的sc(Fv)$_2$包含优选其中两个VH和两个VL按以下顺序排列的抗体:VH,VL,VH和VL([VH]接头[VL]接头[VH]接头[VL]),从单链多肽的N端开始;然而,两个VH和两个VL的顺序不限于上述安排,并且它们可以以任何顺序安排。安排的实例在下文列出:

[0197] [VL]接头[VH]接头[VH]接头[VL]

[0198] [VH]接头[VL]接头[VL]接头[VH]

[0199] [VH]接头[VH]接头[VL]接头[VL]

[0200] [VL]接头[VL]接头[VH]接头[VH]

[0201] [VL]接头[VH]接头[VL]接头[VH]

[0202] 通常,当四个抗体可变区连接时,需要三个接头。使用的接头可以是相同的或不同的。连接迷你抗体的VH和VL区的接头没有特别限制。在一些实施方式中,接头是肽接头。包含约3至25个(例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18个)残基的任何任意单链肽都可以用作接头。此类肽接头的实例包括:Ser;Gly Ser;Gly Gly Ser;Ser Gly Gly;Gly Gly Gly Ser(SEQ ID NO:427);Ser Gly Gly Gly(SEQ ID NO:428);Gly Gly Gly Gly Ser(SEQ ID NO:429);Ser Gly Gly Gly Gly(SEQ ID NO:430);Gly Gly Gly Gly Gly Ser(SEQ ID NO:431);Ser Gly Gly Gly Gly Gly(SEQ ID NO:432);Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser(SEQ ID NO:433);Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly(SEQ ID NO:434);(Gly Gly Gly Gly Ser)$_n$(SEQ ID NO:435),其中n是一个或多个的整数;和(Ser Gly Gly Gly Gly)$_n$(SEQ ID NO:436),其中n是一个或多个的整数。

[0203] 在某些实施方式中,接头是合成化合物接头(化学交联剂)。市售的交联剂的实例

包括N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、双琥珀酰亚胺基硫酸盐(DSS)、双(磺基琥珀酰亚胺基)硫酸盐(BS3)、二硫代双(琥珀酰亚胺基丙酸酯)(DSP)、二硫代双(磺基琥珀酰亚胺基丙酸酯)(DTSSP)、乙二醇双(琥珀酰亚胺基琥珀酸酯)(EGS)、乙二醇双(磺基琥珀酰亚胺基琥珀酸酯)(磺基-EGS)、酒石酸二琥珀酰亚胺基(DST)、酒石酸二磺基琥珀酰亚胺基酯(磺基-DST)、双[2-(琥珀酰亚胺基氧羰基氧基)乙基]砜(BSOCOES)和双[2-(磺基琥珀酰亚胺基氧羰基氧基)乙基]砜(磺基-BSOCOES)。

[0204] 迷你抗体中的VH或VL的氨基酸序列可包含修饰,例如置换、缺失、添加和/或插入。例如,修饰可以在所述抗gp120抗体或其抗原结合片段的一个或多个CDR中。在某些实施方式中,修饰涉及抗gp120迷你抗体的VH和/或VL结构域的一个或多个CDR中的一个、两个或三个氨基酸置换。进行这样的置换以改善抗gp120迷你抗体的结合和/或功能活性。在其他实施方式中,只要在VH和VL相关联时存在gp120结合和/或功能活性,抗gp120抗体或其抗原结合片段的CDR的一个、两个或三个氨基酸可以被缺失或添加。

[0205] 在一些实施方式中,本文所述的抗体及其抗原结合片段不包含信号肽。在一些实施方式中,本文所述的抗体及其抗原结合片段包含N端信号肽。信号肽可以是内源性信号肽(例如来自天然或野生型免疫球蛋白蛋白),或来自异源多肽(例如非免疫球蛋白蛋白)。在一些实施方式中,异源信号肽来自分泌蛋白,例如血清蛋白、免疫球蛋白或细胞因子。在一些实施方式中,信号肽来自血清白蛋白信号肽(例如具有氨基酸序列KWVTFISLLFLFSSAYS(SEQ ID NO:620))。在一些实施方式中,信号肽包含选自MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG(SEQ ID NO:621),MSVPTQVLGLLLLWLTDARC(SEQ ID NO:622),METDTLLLWVLLLWVPGSTG(SEQ ID NO:623),MKWVTFISLLFLFSSAYS(SEQ ID NO:624),MRCLAEFLGLLVLWIPGAIG(SEQ ID NO:625)和MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYG(SEQ ID NO:626)。信号肽可以设计成例如从细胞分泌后被切除以形成成熟的融合蛋白。在例如Attallah等,Protein Expr Purif.(2017)132:27-3中描述了在细胞中分泌蛋白的修饰的人血清白蛋白信号肽,其可用于表达存在的融合蛋白。选择用于表达本文所述的抗体及其抗原结合片段的信号肽序列的另外指南描述于例如Kober等,Biotechnol Bioeng.(2013)110(4):1164-73;Gibson等,Biotechnol Bioeng.2017 Sep;114(9):1970-1977;Lin等,Biotechnol J.2017 Sep;12(9).doi:10.1002/biot.201700268(PMID 28727292);Ramezani等,Protein Expr Purif.2017 Jul;135:24-32;和Haryadi等,PLoS One.2015Feb 23;10(2):e0116878中。适当时,重链和轻链或其抗原结合片段在表达为个体蛋白时可以具有相同或不同的信号肽。

[0206] Fc修饰

[0207] 在某些实施方式中,本公开的抗体相比于IgG1m17氨基酸序列(即SEQ ID NO:348)在重链恒定区(Fc)中包含一个或多个氨基酸序列修饰。在某些实施方式中,本公开的抗体相比于其他抗HIV抗体(例如抗体A或抗体B)在重链恒定区(Fc)中包含一个或多个氨基酸序列修饰。在一些实施方式中,这些修饰相比于抗体A或抗体B增加修饰的抗体的稳定性或结合亲和力。在某些实施方式中,这些修饰相比于抗体A或抗体B增加修饰的抗体的稳定性或增加效应子的功能。在一些实施方式中,这些修饰中的某些修饰相比于抗体A或抗体B改善抗体的药代动力学。在某些实施方式中,这些修饰中的某些相比于抗体A或抗体B增加抗体的半衰期。在其他实施方式中,这些修饰中的某些相比于抗体A或抗体B可增强抗体效应子功能并改善抗体的药代动力学。在其他实施方式中,这些修饰中的某些修饰相比于抗体A或

抗体B增加抗体效应子的功能并增加抗体的半衰期。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并包含相比于SEQ ID NO:348具有一个或多个氨基酸序列修饰的重链恒定区。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和所述VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:477和278,并且包含相比于SEQ ID NO:348具有一个或多个氨基酸序列修饰的重链恒定区。在一些实施方式中,这些置换改善了效应子功能。在一些实施方式中,这些置换增加了半衰期。在一些实施方式中,这些置换改善了效应子功能并增加了半衰期。

[0208] 在某些实施方式中,所述一个或多个修饰选自以下Fc氨基酸置换(EU编号)或其组合:L234F;L235E;G236A;S239D;F243L;D265E;D265A;S267E;H268F;R292P;N297Q;N297A;S298A;S324T;I332E;S239D;A330L;L234F;L235E;P331S;F243L;Y300L;V305I;P396L;S298A;E333A;K334A;E345R;L235V;F243L;R292P;Y300L;P396L;M428L;E430G;N434S;G236A、S267E、H268F、S324T和I332E;G236A、S239D和I332E;S239D、A330L、I332E;L234F、L235E和P331S;F243L、R292P、Y300L、V305I和P396L;G236A、H268F、S324T和I332E;S239D、H268F、S324TI332E;S298A、E333A和K334A;L235V、F243L、R292P、Y300L和P396L;S239D、I332E;S239D、S298A和I332E;G236A、S239D、I332E、M428L和N434S;G236A、S239D、A330L、I332E、M428L和N434S;S239D、I332E、G236A和A330L;M428L和N4343S;M428L、N434S;G236A、S239D、A330L和I332E;以及G236A和I332E。在某些实施方式中,将一个、两个、三个、四个或更多个氨基酸置换引入Fc区以改变(例如增加)抗体的效应子功能。例如,这些置换位于选自氨基酸残基236、239、330和332(根据EU编号)的位置处。这些位置可以被不同的氨基酸残基置换,从而使抗体具有改善的效应子功能。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH包含VH CDR 1-3,所述VL包含VL CDR 1-3,其中所述VH CDR 1-3和所述VL CDR 1-3具有以下所示序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含相比于SEQ ID NO:348具有以下修饰(EU编号)的重链恒定区:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在某些实施方式中,所述抗gp120抗体或gp120结合片段具有VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,并且包含相比于SEQ ID NO:348具有以下修饰(EU编号)的重链恒定区:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在某些实施方式中,所述抗体包含VH和VL,所述VH和所述VL包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO.:477和278,并且包含相比于SEQ ID NO:348具有以下修饰(EU编号)的重链恒定区:S239D、I332E、G236A、A330L、M428L、N434S。在一些实施方式中,这些置换改善了效应子功能。在一些实施方式中,这些置换增加半衰期。在一些实施方

式中,这些置换改善了效应子功能并增加了半衰期。

[0209] 在某些情况下,本申请所述的抗体包含通过增强Fc与激活FcγR的结合而增加或增强效应子功能的突变。在一些情况下,本申请所述的抗体包含增加抗体的药代动力学半衰期的突变。

[0210] 增加抗体半衰期的突变是本领域已知的。在一个实施方式中,本文描述的抗体的恒定区包含位置252(EU编号)处的甲硫氨酸至酪氨酸的置换,位置254(EU编号)处的丝氨酸至苏氨酸的置换和位置256(EU编号)处的苏氨酸至谷氨酸的置换。参见例如美国专利号7,658,921。这种突变体(称为"YTE突变体")相对于相同抗体的野生型表现出四倍增加的半衰期(Dall'Acqua等,J Biol Chem,281:23514-24(2006);Robbie等,Antimicrob Agents Chemotherap.,57(12):6147-6153(2013))。在某些实施方式中,所述抗体包含IgG恒定结构域,所述IgG恒定结构域包含位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436(EU编号)处的氨基酸残基的一个、两个、三个或更多个氨基酸置换。在其他实施方式中,本文所述的抗体包含T250Q和M428L(EU编号)突变。在其他实施方式中,本文所述的抗体(例如Duobodies®)包含H433K和N434F(EU编号)突变。

[0211] 缀合抗体

[0212] 本文公开的任何抗体都可以是与各种分子键合的缀合抗体,所述分子包括大分子物质,例如聚合物(例如聚乙二醇(PEG)、经PEG修饰的聚乙烯亚胺(PEI)(PEI-PEG)、聚谷氨酸(PGA)(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物),透明质酸,放射性物质(例如^{90}Y、^{131}I、^{125}I、^{35}S、^{3}H、^{121}In、^{99}Tc),荧光物质(例如荧光素和罗丹明),发光物质(例如鲁米诺),Qdot,半抗原,酶(例如葡萄糖氧化酶),金属螯合物,生物素,亲和素和药物。

[0213] 在一些实施方式中,将本文所述的抗体或其抗原结合片段缀合至细胞毒性剂,例如用于递送至HIV感染的细胞并杀死它。在各种实施方式中,细胞毒性剂是小的有机化合物或抑制性核酸,例如短抑制性RNA(siRNA)、microRNA(miRNA)。在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与选自以下的细胞毒性剂缀合:单甲基澳瑞他汀E(MMAE)、单甲基澳瑞他汀F(MMAF)、加利车霉素、安那托霉素、美登素或其类似物(例如,mertansine/emtansine(DM1)、ravtansine/soravtansine(DM4)),蒽环类药物(例如阿霉素、柔红霉素、表柔比星、伊达比星),吡咯并苯二氮卓(PBD)DNA交联剂SC-DR002(D6.5),Duocarmycin,微管抑制剂(MTI)(例如紫杉烷、长春花生物碱、埃坡霉素),吡咯并苯二氮卓(PBD)或其二聚体,倍癌毒素(duocarcincin)(A、B1、B2、C1、C2、D、SA、CC-1065)和假单胞菌外毒素。

[0214] 可以通过对本文所述的抗体或其较低分子量形式进行化学修饰来制备上述缀合抗体。修饰抗体的方法是本领域众所周知的(例如US 5,057,313和US 5,156,840)。

[0215] 核酸

[0216] 本公开还提供了编码本文描述的抗体或抗原结合片段的一个或多个多核苷酸,包含此类多核苷酸的载体和包含此类多核苷酸或表达载体的宿主细胞(例如哺乳动物细胞(包含仓鼠细胞或人细胞)、植物细胞、酵母细胞、细菌细胞(包含大肠杆菌细胞))。本文提供了包含编码本文提供的任何抗体的核苷酸序列的多核苷酸和包含此类多核苷酸序列的载体,例如用于在宿主细胞(例如哺乳动物细胞)中有效表达的表达载体。

[0217] 在另一个方面,本公开提供了编码根据本发明所述的抗体或其抗原结合片段的多核苷酸或核酸分子。在一些实施方式中,所述核酸分子编码本申请的抗体轻链(或其片段)

或抗体轻链(或其片段)。在其他实施方式中,所述核酸是DNA、cDNA或mRNA。在一些其他实施方式中,所述核酸分子被密码子优化以增强在宿主细胞中的表达。

[0218] 在一个方面,本公开提供了多核苷酸,其包含编码结合至gp120的抗体或抗原结合片段的VH、VL或VH和VL的核苷酸序列。在某些情况下,所述VH和所述VL具有以下所示的氨基酸:分别为SEQ ID NO:182和275;182和278;182和279;182和280;182和281;182和282;182和292;182和304;182和307;182和309;220和310;或220和311。

[0219] 在另一个方面,本文提供了包含编码本文所述抗体的CDR、轻链或重链的核苷酸序列的多核苷酸。所述多核苷酸可包含编码轻链或轻链可变结构域的核苷酸序列,所述轻链或轻链可变结构域包含本文所述抗体的VL CDR(参见例如上表)。所述多核苷酸可包含编码重链或重链可变结构域的核苷酸序列,所述重链或重链可变结构域包含本文所述抗体的VH CDR(参见例如上表)。在一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码可变轻链或轻链,其VL-CDR包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:140、141和142。在另一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码VH CDR的可变重链或重链,其VH CDR包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:137、138和139。在一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码VL结构域,所述VL结构域包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:275、278、279、280、281、282、292、304、307、309、310或311。在一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码包含SEQ ID NO:182或220所示氨基酸序列的VH结构域。在又一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码轻链,所述轻链包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:49、100、101、103、104、105、106、107、117、129、132、134、135或136。在另一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码重链,所述重链包含以下所示的氨基酸序列:分别为SEQ ID NO:2或42。在一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码包含SEQ ID NO:278中所示氨基酸序列的VL结构域。在另一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码包含SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列的VH结构域。在一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码包含SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列的轻链。在另一个实施方式中,本文所述的多核苷酸编码包含SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列的重链。

[0220] 在一些实施方式中,一种或多种核酸编码编码选自SEQ ID NO:181-221和465-478的VH且与选自SEQ ID NO:572-581的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同;和编码选自SEQ ID NO:222-311、479-516和569的VL且与选自SEQ ID NO:582-595的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。

[0221] 在一些实施方式中,所述一种或多种核酸编码选自SEQ ID NO:1-47和517-530的HC且与选自SEQ ID NO:596-605的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同;和编码选自SEQ ID NO:48-136和531-567的LC且与选自SEQ ID NO:606-619的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%相同。

[0222] 在一些实施方式中,对所述一个或多个核酸分子进行密码子偏好以增强在所需宿主细胞(例如人细胞、哺乳动物细胞、酵母细胞、植物细胞、昆虫细胞或细菌细胞(大肠杆菌

细胞))中的表达。因此,提供了编码如本文所述的抗体或抗原结合片段的多核苷酸,其中所述多核苷酸是密码子偏好的,包含置换异源信号序列,和/或消除了mRNA不稳定元件。可以通过采用例如美国专利号5,965,726;6,174,666;6,291,664;6,414,132;和6,794,498中所述的方法来进行产生密码子偏好的核酸的方法。例如在kazusa.or.jp/codon/和genscript.com/tools/codon-frequency-table上提供了在所需宿主细胞中表达抗体或抗原结合片段的优选密码子用法。

[0223] 表XII和XIII中提供了编码本文所述的抗gp120抗体和抗原结合片段的VH和VL的示例性多核苷酸,其经密码子偏好化以改善哺乳动物宿主细胞的表达。表XIV和XV中提供了编码本文所述的抗gp120抗体和抗原结合片段的HC和LC的示例性多核苷酸,其经密码子偏好化以提高哺乳动物宿主细胞的表达。

[0224] 适当地,在某些实施方式中,编码本文所述抗体或抗原结合片段的一个或多个多核苷酸的3'末端包含多个串联终止密码子,例如两个或多个串联TAG(“amber”)、TAA(“ochre”)或TGA(“opal”或“umber”)终止密码子。多个串联终止密码子可以是相同的或不同的。在其中多核苷酸是mRNA的实施方式中,多核苷酸的3'-末端可包含聚-A尾巴。

[0225] 本公开还涵盖多核苷酸,所述多核苷酸编码抗gp120抗体或其抗原结合片段、抗CD3抗体或其抗原结合片段、抗CD16抗体或其抗原结合片段或抗-CD89抗体或其抗原结合片段,其例如通过密码子优化、异源信号序列替代和mRNA不稳定元件的消除被优化。产生优化的核酸的方法可以通过采用例如美国专利号5,965,726;6,174,666;6,291,664;6,414,132;和6,794,498中描述的方法来进行。

[0226] 在一些实施方式中,将本文所述的编码抗体或抗原结合片段的一种或多种多核苷酸配制或封装在脂质纳米颗粒(LNP)中。如本文所用,术语“脂质纳米颗粒”是指一种或多种球形纳米颗粒,其平均直径在约10至约1000纳米之间,并且包含可以溶解亲脂性分子的固体脂质核心基质。在某些实施方式中,脂质核心被表面活性剂(例如乳化剂)稳定,并且可以包含甘油三酸酯(例如甘油三硬脂酸酯),甘油二酸酯(例如甘油二硬脂酸酯),甘油单酸酯(例如单硬脂酸甘油酯),脂肪酸(例如硬脂酸),类固醇(例如胆固醇)和蜡(例如棕榈酸十六烷基酯)中的一种或多种(包括其组合)。在例如Petrilli等,Curr Pharm Biotechnol.15:847-55,2014;和美国专利号6,217,912;6,881,421;7,402,573;7,404,969;7,550,441;7,727,969;8,003,621;8,691,750;8,871,509;9,017,726;9,173,853;9,220,779;9,227,917;和9,278,130中描述了脂质纳米颗粒,其每个的全部内容通过引用并入本文。编码广泛中和抗体的LNP包封的mRNA分子描述于例如Pardi等,Nat Commun.(2017)8:14630中。在某些实施方式中,将本文所述的编码抗体或抗原结合片段的一种或多种多核苷酸配制或封装在LNP中,所述LNP由可电离的阳离子脂质/磷脂酰胆碱/胆固醇/PEG-脂质组成,例如摩尔比分别为约50:10:38.5:1.5mol mol^{-1}。

[0227]

表 XII – 编码重链可变区（VH）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 VH 的多核苷酸序列
572	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCCTGCGAGGCCTCCG GCTACAACATCAGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTT GGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGC CAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCT
573	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCCTGCGAGGCCAGC GGCTACAACATCCGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGG ATCAACCCCAAGACCGGCCAGCCCAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGC TGGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCG CCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGGATTTCGACGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACCGTGTCATCT
574	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCCTGCGAGGCCTCCG GCTACAACATCAGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTT TCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGC CAGACAGAGAAGCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCT
575	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCCTGCGAGGCCAGC GGCTACAACATCCGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGG ATCAACCCCAAGACCGGCCAGCCCAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGC TTCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCG CCAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGACGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACCGTGTCATCT
576	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTCAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCTG GCTACAAGATCCGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTT GGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGC

[0228]

表 XII – 编码重链可变区（VH）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 VH 的多核苷酸序列
	CAGACAGAGATCCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCT
577	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCG GCTACAAGATCAGGGACCACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCT GGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGC CAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCT
578	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTCAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCTG GCTACAAGATCCGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTT TCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGC CAGACAGAGATCCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCT
579	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCG GCTACAAGATCAGGGACCACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCT TCGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGC CAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCT
580	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTCAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCCG GCTACAACATCCGGGACTACTTTATCCACTGGTGGCGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTT GGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGC CAGACAGAGATCCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCT
581	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCG GCTACAACATCCGGGACTACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGA TCAACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCT

[0229]

表 XII – 编码重链可变区（VH）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 VH 的多核苷酸序列
	GGGACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGC CAGACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCT

表 XIII – 编码轻链可变区（VL）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 VL 的多核苷酸序列
582	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCTCTTTATCCGCTAGCGTCGGCGATACCGTGACCATCACATGCCAAGCTA ACGGCTACCTCAACTGGTACCAGCAGCGGAGGGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAGCTGG AGAGGGGAGTGCCTTCCCGGTTCAGCGGAAGGAGGTGGGGACAAGAATACAATTTAACCATCAACAATTTACAG CCCGAGGACATCGCTACCTACTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACTCGTCTGGATCTGAAG
583	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATACCGTGACCATTACCTGCCAGGCC AACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCAAGCAAGCT GGAAAGAGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGAAGATGGGGGCCAGGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGC AGCCCGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGTTCGTGGTGCCCGGCACACGGCTGGACCTGAAA
584	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGG AAAGAGGCGTGCCCTCTCGGTTCTCTGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGC CTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCGTGGTGCCTGGCACAAGACTGGACCTGAAG
585	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACACCGCAACCATCACCTGTCAGGCC AACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAAGCAAGCT GGAGAGGGGCGTTCCCAGCCGCTTCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGC AGCCCGAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG

[0230]

表 XIII – 编码轻链可变区（VL）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 VL 的多核苷酸序列
586	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGG AAAGAGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCTCCAGCCTCCAGC CTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
587	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGCAACCATCACCTGTCAGGCC AACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAAGCT GGAGAGGGGCGTTCCCAGCCGCTTCAGCGGCTCAAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCTCATCCCTGCA GCCCGAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCTTCGGACCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG
588	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGACACCGTGACAATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGG AAAGAGGCGTGCCCGCTAGATTCTCCGGCAGAAGATGGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAG CCTGAGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAG
589	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGTGACCATCACCTGTCAGGCC AACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAAGCT GGAGAGGGGCGTTCCCGCACGCTTCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGC AGCCCGAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGGCTGGACCTGAAG
590	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGG AAAGAGGCGTGCCCTCTCGGTTCTCTGGCAGAAGATGGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGC CTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
591	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATACCGCCACAATTACCTGTCAGGCC AACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAAGCTG GAAAGAGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGAAGATGGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCA

[0231]

表 XIII – 编码轻链可变区（VL）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 VL 的多核苷酸序列
	GCCTGAGGATATTGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
592	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGG AAAGAGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGC CTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAG
593	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGCCACAATCACCTGTCAGGCC AACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAACT GGAAAGAGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCA GCCTGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAA
594	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGG AAAGAGGCGTGCCCGCTAGATTCTCCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGC CTGAGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAG
595	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGCGACCATCACCTGTCAGGCC AACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAAGCTAAGCT GGAGAGGGGGCGTTCCCGCACGCTTCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACACCCTTACAATCAACAACCTGC AGCCCGAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAG

[0232]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
596	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCCTGCGAGGCCTCCGG CTACAACATCAGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGATC AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGG ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGA CAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGG ACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ATTACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAAGACCCACA CCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCC TGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGA GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCT CCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGC CGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCA TTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGCA CGAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCTCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
597	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCCTGCGAGGCCAGCG GCTACAACATCCGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGGAT CAACCCCAAGACCGGCCAGCCCAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGCTGG GACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAG ACAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGACGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACCGTGTCATCTGCTAGCACCAAG GGCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT

[0233]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
	ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGA CCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAGGCCCTGCCCCTGCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTAC ACACTGCCTCCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCA GCGACATTGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAG CGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGT AGCGTGTTGCATGAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
598	CAGGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGCCGCTGTTACAAAGCCTGGCGCTTCTGTTAGAGTGTCCTGCGAGGCCTCCGG CTACAACATCAGAGACTACTTCATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGATC AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTTCG ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGAGATCCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGA CAGAGAAGCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGG GACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAG GATTACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCAC ACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACC CTGATGATCTCTCGGACCCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAA TTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAG AGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCC TCCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCG CCGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTC

[0234]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
	ATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGC ACGAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCTCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAA
599	CAGGTGCAGCTGCTGCAGTCTGGCGCCGCTGTGACAAAACCAGGCGCTTCTGTGCGGGTGTCCTGCGAGGCCAGCG GCTACAACATCCGGGACTACTTCATTCACTGGTGGCGCCAGGCCCCTGGACAGGGACTGCAGTGGGTGGGATGGAT CAACCCCAAGACCGGCCAGCCCAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCAGCTTC GACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCCTGCGGAGCGACGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAG ACAGAGAAGCGACTACTGGGGATTTCGACGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACCGTGTCATCTGCTAGCACCAAG GGCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGA AGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTCTGGCGCTCTGACAAGGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAAGA CCCACACCTGTCCCCCTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGA AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCA CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAGGCCCTGCCCCCTGCCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTAC ACACTGCCTCCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCA GCGACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAG CGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGT AGCGTGTTGCATGAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
600	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTCAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCTGG CTACAAGATCCGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTCGGATGGATC AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGG ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGA CAGAGATCCGACTACTGGGGATTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGG ACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGG

[0235]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
	ATTACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGC
	TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT
	GCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACA
	CCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCC
	TGATGATCTCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAAT
	TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGA
	GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG
	CCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCT
	CCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTCGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGC
	CGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCA
	TTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGCA
	CGAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAA
601	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGG
	CTACAAGATCAGGGACCACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGATC
	AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTGGG
	ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGCCAGA
	CAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCTGCTAGCACCAAGG
	GCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAA
	GGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCG
	TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTAC
	ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC
	CACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA
	CACCCTGATGATCAGCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAG
	TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCT
	ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA
	CAAGGCCCTGCCCCTGCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACA

[0236]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
	CTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCG ACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGA CGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGTAGC GTGTTGCATGAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
602	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTCAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCTGG CTACAAGATCCGGGACCACTTTATCCACTGGTGGCGACAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAGTGGGTCGGATGGATC AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTTCG ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGAACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGA CAGAGATCCGACTACTGGGACTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGG ACCCTCTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ATTACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACA CCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTCTTTCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCC TGATGATCTCTCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGA GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCT CCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGC CGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCA TTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGCA CGAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAA
603	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGG CTACAAGATCAGGGACCACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGATC AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTTCG ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGAACACCGCCATCTATTTTTGCGCCAGA

[0237]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
	CAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCTGCTAGCACCAAGG
	GCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAA
	GGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCG
	TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGTCGTGACAGTGCCCAGCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTAC
	ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC
	CACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA
	CACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAG
	TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCT
	ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA
	CAAGGCCCTGCCCCCTGCCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAGCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACA
	CTGCCTCCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCG
	ACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
	CGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGTAGC
	GTGTTGCATGAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
604	CAGGTCCACTTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTGACAAAGCCTGGCGCTTCTGTCAGAGTGTCTTGCGAGGCCTCCGG
	CTACAACATCCGGGACTACTTTATCCACTGGTGGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGATTGCAATGGGTCGGATGGATC
	AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCTAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCCCTGACCAGACACGCCTCTTGGG
	ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCTATCTACTTTTGCGCCAGA
	CAGAGATCCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCTCTGGCACCCAAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGG
	ACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
	ATTACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGC
	TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT
	GCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACA
	CCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTGGCTGGCCCCGATGTGTCTTTCTGTTCCTCCCAAAGCCTAAGGACACCC
	TGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAAT
	TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGA

[0238]

表 XIV – 编码重链（HC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 HC 的多核苷酸序列
	GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG
	CCCTGCCTCTGCCTGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCTAAGGGCCAGCCTCGCGAGCCTCAGGTTTACACACTGCCT
	CCATCTCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCACTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGC
	CGTGGAATGGGAGTCCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCA
	TTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGAGTCTCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGTAGTGTGCTGCA
	CGAGGCCCTGCACTCCCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAA
605	CAGGTCCACCTGTCTCAATCTGGCGCCGCTGTTACAAAACCAGGCGCCTCTGTTAGAGTGTCTTGCGAGGCCAGCGG
	CTACAACATCCGGGACTACTTTATTCACTGGTGGCGCCAGGCTCCAGGACAGGGACTTCAATGGGTCGGATGGATC
	AACCCTAAGACCGGCCAGCCTAACAACCCCAGACAGTTCCAGGGCAGAGTGTCTCTGACAAGACACGCCAGCTGGG
	ACTTCGACACCTTCAGCTTCTACATGGACCTGAAGGCCGTGCGGAGCGACGACACCGCCATCTATTTTTGCGCCAGA
	CAGAGAAGCGACTACTGGGATTTCGATGTGTGGGGCAGCGGCACCCAAGTGACAGTCTCTTCTGCTAGCACCAAGG
	GCCCCAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAAGAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAA
	GGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCG
	TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTAC
	ATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC
	CACACCTGTCCCCCCTTGTCCTGCCCCCGAACTGCTGGCTGGCCCTGACGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA
	CACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAG
	TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCT
	ACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA
	CAAGGCCCTGCCCCCTGCCCCGAGGAAAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGACAGCCCCCGCGAGCCCCAGGTGTACACA
	CTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCAGCG
	ACATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
	CGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGTAGC
	GTGTTGCATGAGGCTCTGCACAGCCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

[0239]

表 XV – 编码轻链（LC）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 LC 的多核苷酸序列
606	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCTCTTTATCCGCTAGCGTCGGCGATACCGTCACCATCACATGCCAAGCTAA CGGCTACCTCAACTGGTACCAGCAGCGGAGGGGAAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAGCTGGAG AGGGGAGTGCCTTCCCGGTTCAGCGGAAGGAGGTGGGGACAAGAATACAATTTACCATCAACAATTTACAGCCCG AGGACATCGCTACCTACTTCTGCCAAGTTTCGAGTTCGTGGTGCCCGGCACTCGTCTGGATCTGAAGAGGACCGTG GCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGTTTACTG AACAACTTCTACCCTCGTGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCTTTACAGTCCGGCAACTCCCAAGAAT CCGTGACCGAGCAAGATAGCAAGGACTCCACCTACTCCCTCTCCAGCACTTTAACTTTATCCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCTTGTGAGGTGACCCACCAAGGGTCTGTCCTCCCCCGTGACAAAGTCCTTCAATCGGGGCG AGTGT
607	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATACCGTCACCATTACCTGCCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGGCAAGCTGGA AAGAGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGAAGATGGGGCCAGGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCC CGAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACACGGCTGGACCTGAAACGTACG GTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGT
608	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAA CGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAA AGAGGCGTGCCCTCTCGGTTCTCTGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTG AGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCGTGGTGCCTGGCACAAGACTGGACCTGAAGAGAACCGT GGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAG TCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCTCCTCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGA

[0240]

表 XV – 编码轻链（LC）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 LC 的多核苷酸序列
	GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGAGGC GAGTGT
609	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACACCGCAACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAAGCTGGA GAGGGGCGTTCCCAGCCGCTTCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACAACCTGCAGCCC GAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCGTGGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAGCGGACCGT GGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC
610	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCAA CGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAA AGAGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCTCCAGCCTCCAGCCTGA GGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTG GCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCTCTCCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGT CTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGAGGCG AGTGT
611	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGCAACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAAGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAAGCTGGA GAGGGGCGTTCCCAGCCGCTTCAAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCTCCATCCCTGCAGCCC GAGGACATCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCTTCGGACCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAGCGGACCGT GGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC

[0241]

表 XV – 编码轻链（LC）的多核苷酸

SEQ ID NO:	编码 LC 的多核苷酸序列
	TGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC
612	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGACACCGTGACAATCACCTGTCAGGCCAA CGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAA AGAGGCGTGCCCGCTAGATTCTCCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACAACCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTG AGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGT TGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAG TCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGAGGC GAGTGT
613	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGTGACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGA GAGGGGCGTTCCCGCACGCTTCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACAACCTTACAATCAACCTGCAGCCC GAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGGCTGGACCTGAAGCGGACCGT GGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG GGCGAGTGC
614	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAA CGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAA AGAGGCGTGCCCTCTCGGTTCTCTGGCAGAAGATGGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTG

[0242]

表 XV – 编码轻链（LC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 LC 的多核苷酸序列
	AGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGT GGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAG TCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGAGGC GAGTGT
615	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGAGATACCGCCACAATTACCTGTCAGGCCA ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGCGGAGAGGCCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAGCTGGGA AAGAGGCGTGCCCAGCAGATTCAGCGGCAGAAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCT GAGGATATTGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAG TGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAATAGCCAA GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCTACCTACTCTCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCG GGGCGAGTGT
616	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGTGGGCGACAGAGCTACCATCACCTGTCAGGCCAA CGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAA AGAGGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGA GGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGTG GCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGT CTGTGACCGAGGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGAGGCG AGTGT
617	GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGCCACAATCACCTGTCAGGCCA

[0243]

表 XV – 编码轻链（LC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 LC 的多核苷酸序列
	ACGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCAGCAAACTGGA AAGAGGCGTGCCAAGCAGATTCAGCGGCTCTAGATGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCT GAGGATATCGCCACATACTTTTGCCAGGTGTACGAGTTCTTCGGCCCTGGCACCAGACTGGACCTGAAACGTACGGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG AGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
618	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGAGTGGGCGATACCGCTACCATCACCTGTCAGGCCAA CGGCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGACGGCTCCAAACTGGAA AGAGGCGTGCCCGCTAGATTCTCCGGCAGAAGATGGGGGCCAAGAGTACACCCTGACCATCAACAACCTGCAGCCTG AGGACGTGGCCACATACTTTTGCCAGGGTGTACGAGTTCATCGTGCCCGGCACCAGACTGGACCTGAAGAGAACAGT TGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCTTCTCGTGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAG TCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGA GAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCCTTCAACAGAGGC GAGTGT
619	GATATTCAGATGACACAGAGCCCCAGTAGCCTGAGCGCCCGCGTGGGCGACACCGCGACCATCACCTGTCAGGCCA ACGGCTATCTGAACTGGTATCAACAGAGGAGGGGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATATACGACGGCAGCAAGCTGGA GAGGGGCGTTCCCGCACGCTTCAGCGGCAGGAGGTGGGGCCAGGAGTACACCCTTACAATCAACAACCTGCAGCCC GAGGACGTCGCCACCTATTTCTGCCAAGTTTACGAGTTCATCGTGCCCCGGCACCAGGCTGGAACCTGAAGCGGACCGT GGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCTCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGG

[0244]

表 XV – 编码轻链（LC）的多核苷酸	
SEQ ID NO:	编码 LC 的多核苷酸序列
	GGCGAGTGC

[0245] 载体和宿主细胞

[0246] 本公开还涵盖包含本文公开的核酸的载体。载体可以是任何类型，例如重组载体，

例如表达载体。载体包括但不限于质粒、粘粒、细菌人工染色体(BAC)和酵母人工染色体(YAC)以及衍生自噬菌体或植物或动物(包括人)病毒的载体。载体可以包含被提议宿主细胞识别的复制起点,并且在表达载体的情况下,可以包含宿主细胞识别的启动子和其他调控区。在另外的实施方式中,载体包含编码可操作地连接至启动子和任选地另外的调控元件的本公开的抗体的多核苷酸。某些载体能够在引入它们的宿主中自主复制(例如具有细菌复制起点的载体可以在细菌中复制)。在将其他载体引入宿主后,可以将其整合到宿主的基因组中,从而与宿主基因组一起复制。载体包括但不限于适于重组生产本文公开的抗体的那些。

[0247] 载体的选择取决于所遵循的重组程序和所用的宿主。载体可通过磷酸钙转染、病毒感染、DEAE-葡聚糖介导的转染、脂质转染胺转染或电穿孔等方法导入宿主细胞。载体可以自主复制或可以与它们已经整合入其中的染色体一起复制。在某些实施方式中,载体包含一种或多种选择标志物。标志物的选择可以取决于所选择的宿主细胞。这些包括但不限于卡那霉素、新霉素、嘌呤霉素、潮霉素、博来霉素(zeocin)、单纯疱疹病毒的胸苷激酶基因(HSV-TK)和小鼠的二氢叶酸还原酶基因(dhfr)。本公开还涵盖了包含编码本文所述的抗体的一种或多种核酸分子,其可操作连接至编码可用于分离所述抗体的蛋白质或肽的一种或多种核酸分子。这些蛋白质或肽包括但不限于谷胱甘肽-S-转移酶、麦芽糖结合蛋白、金属结合聚组氨酸、绿色荧光蛋白、荧光素酶和β-半乳糖苷酶。

[0248] 在其他实施方式中,使用的载体是pcDNA™3.1+(ThermoFisher,MA)。

[0249] 本公开还提供了包含本文所述的核酸或载体的宿主细胞。可以使用多种宿主细胞中的任何一种。在一个实施方式中,所述宿主细胞是原核细胞,例如大肠杆菌。在另一个实施方式中,所述宿主细胞是真核细胞,例如酵母细胞,植物细胞(例如烟草植物细胞)或哺乳动物细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(例如CHO-S,,®,CHO-K1,CHO-K1a,CHO DG44,ExpiCHO™),COS细胞,BHK细胞,NSO细胞或Bowes黑色素瘤细胞。人宿主细胞的实例是HeLa,911,AT1080,A549、293和HEK293(例如HEK293E、HEK293T、Expi293™)细胞等。另外,抗体(例如scFv)可以在酵母细胞(例如毕赤酵母(Pichia)(参见例如Powers等,J Immunol Methods.251:123-35(2001)),汉瑟酵母(Hanseula)或酿酒酵母(Saccharomyces))中表达。例如在Sacks等,Plant Biotechnol J.(2015)13(8):1094-105;Klimyuk等.,Curr Top Microbiol Immunol.(2014)375:127-54和Cramer等,Curr Top Microbiol Immunol.(1999)240:95-118中描述了在转基因烟草植物和培养的植物细胞中的抗体生产。

[0250] 在一些实施方式中,所述宿主细胞主要唾液酸化具有免疫球蛋白抗原结合结构域的可变区的N-连接糖基化位点。在一些实施方式中,如本文所述的编码抗体或其抗原结合片段的多核苷酸在宿主细胞中表达,所述宿主细胞唾液酸化表达的抗体或抗原结合片段的可变结构域(Fv,特别是VL)中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%或更多。在一些实施方式中,细胞唾液酸化表达的抗体或抗原结合片段的VL中的N-连接糖基化位点的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91的%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%或更多。在一些实施方式中,所述VL中的N-连接糖基化位点具有至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或更多的唾液酸占有率(例如包含一个或两个末端唾液酸残基的聚糖)。如本文所用,“占用率”是指聚糖在预测的氨基酸糖

基化位点处附接的时间的百分比。在一些实施方式中,根据Kabat编号的VL氨基酸位置72(N72)处的天冬酰胺被唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL中的唾液酸化的N-连接糖基化位点包含1至5个唾液酸残基,例如1至4个唾液酸残基,例如1-3个唾液酸残基,例如1-2个唾液酸残基。人和仓鼠宿主细胞主要用N-乙酰神经氨酸(NANA)唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL被N-乙酰神经氨酸(NANA)唾液酸化或主要被唾液酸化。小鼠宿主细胞主要用N-羟乙酸神经氨酸(NGNA)唾液酸化。在一些实施方式中,所述VL被N-乙酰神经氨酸(NGNA)唾液酸化或主要被唾液酸化。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于双触角结构中。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于复合型N-连接聚糖结构中(例如可以包含几乎任何数量的其他类型的糖,包括多于原始的两个N-乙酰基葡糖胺)。在一些实施方式中,所述唾液酸残基存在于杂合型N-连接聚糖结构中(例如可以在分支的一侧上包含甘露糖残基,而在另一侧上,N-乙酰基葡糖胺起始复合物分支)。

[0251] 术语“核酸分子”是指核苷酸的聚合形式,并且包括RNA、cDNA、基因组DNA以及上述的合成形式和混合聚合物的有义链和反义链。如本文所用,术语核酸分子可以与术语多核苷酸互换。在一些实施方式中,核苷酸是指核糖核苷酸、脱氧核苷酸或任一类型的核苷酸的修饰形式及其组合。该术语还包括但不限于DNA的单链和双链形式。另外,多核苷酸(例如cDNA或mRNA)可包含通过天然存在和/或非天然存在的核苷酸键连接在一起的天然存在的和修饰的核苷酸中的一者或二者。如本领域技术人员将容易理解的,核酸分子可以被化学或生物化学修饰或可以包含非天然或衍生的核苷酸碱基。此类修饰包括例如标记,甲基化,用类似物置换一个或多个天然存在的核苷酸,核苷酸间修饰,例如不带电荷的键(例如甲基膦酸酯、磷酸三酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯等),带电荷的键(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等),侧链部分(例如多肽),嵌入剂(例如吖啶、补骨脂素等),螯合剂,烷基化剂和修饰的键(例如α异头核酸等)。上述术语还旨在包括任何拓扑构象,包括单链、双链、部分双链体、三链体、发夹、环状和挂锁构象。除非另有说明,否则提及核酸序列包括其互补序列。因此,提及具有特定序列的核酸分子应理解为包括其互补链及其互补序列。该术语还包括密码子优化的核酸。

[0252] 术语“可操作地连接”是指两个或更多个核酸序列元件,其通常是物理连接的并且彼此具有功能关系。例如,如果启动子能够启动或调节编码序列的转录或表达,则将该启动子可操作地连接至该编码序列。在这种情况下,该编码序列应理解为在该启动子的“控制之下”。

[0253] 如本文所用,“置换”表示分别用不同的氨基酸或核苷酸替换一个或多个氨基酸或核苷酸。

[0254] “分离的”核酸是指已经与其天然环境的组分分离的核酸分子。分离的核酸包含核酸分子,所述核酸分子包含于通常包含核酸分子的细胞中。但是所述核酸分子存在于染色体外或在不同于其天然染色体位置的染色体位置处。“编码抗体或其片段的分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一个或多个核酸分子,包括在单个载体或单独载体中的此类核酸分子,以及此类核酸存在于宿主细胞中一个或多个位置的酸性分子。

[0255] 如本文所用,术语“载体”是指能够繁殖与其连接的另一核酸的核酸分子。该术语包括作为自我复制核酸结构的载体,以及掺入已引入其的宿主细胞基因组中的载体。一些载体适合于递送本申请的核酸分子或多核苷酸。某些载体能够指导与其可操作连接的核酸

的表达。这种载体在本文中称为表达载体。

[0256] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,是指已引入外源核酸的细胞,包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”,其包括原代转化细胞和从其衍生的后代,而与传代次数无关。后代的核酸含量可能与亲代细胞不完全相同,但可能含有突变。具有与在原始转化的细胞中筛选或选择的功能或生物学活性相同的功能或生物学活性的突变后代包括在本文中。

[0257] 如本文使用的术语多核苷酸“变体”是通常在一个或多个置换、缺失、添加和/或插入上与本文具体公开的多核苷酸不同的多核苷酸。这样的变体可以是天然存在的,或者可以是合成产生的,例如通过修饰本发明的一个或多个多核苷酸序列并评估本文所述的编码的多肽的一个或多个生物活性和/或使用多种本领域众所周知的技术。

[0258] 术语“变体”还可以指包含一个或多个核苷酸或氨基酸突变的任何天然存在的或工程化分子。

[0259] 进一步提供了包括如本文所述的抗原结合抗体片段的嵌合抗原受体(CAR)。在某些实施方式中,CAR在T细胞或NK细胞上表达。还提供了包括本文所述的CAR的CAR T细胞。在某些实施方式中,T细胞是CD4+T细胞、CD8+T细胞或其组合。在某些实施方式中,将细胞施用于受试者。在某些实施方式中,细胞是自体的。在某些实施方式中,细胞是同种异体的。

[0260] 产生抗体的方法

[0261] 可以通过本领域已知的用于抗体合成的任何方法(例如通过化学合成或通过重组表达技术)来产生结合至gp120的单特异性抗体和结合至gp120和人CD3(例如人CD3ε或人CD3δ)的或结合至gp120和CD89的双特异性抗体。

[0262] 制备单特异性抗体的方法是本领域众所周知的。制备双特异性抗体的方法描述于例如美国专利号5,731,168;5,807,706;5,821,333;和美国申请公开号2003/020734和2002/0155537中。双特异性四价抗体及其制备方法描述于例如WO 02/096948和WO 00/44788中,其两者的公开的全部内容通过引用并入本文。另外,与制备双特异性抗体有关的其他公布包括WO 91/00360,WO 92/08802,WO92/05793,和WO 93/17715;Tutt等,J.Immunol.147:60-69(1991);美国专利号4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;5,601,819和9,212,230;和Kostelny等,J.Immunol.148:1547-1553(1992)。

[0263] 制备双特异性抗体的另一种示例性方法是通过杵入臼技术(Ridgway等,Protein Eng.,9:617-621(1996);WO 2006/028936)。通过突变形成IgG中CH3结构域界面的选定氨基酸,可以减少Ig重链错配问题(这是制造双特异性抗体的主要缺点)。在CH3结构域中两个重链直接相互作用的位置,将带有小侧链(孔)的氨基酸引入一个重链的序列,将带有大侧链(氨基酸)的氨基酸引入另一个重链上的对应相互作用残基位置。在某些情况下,本发明的抗体具有免疫球蛋白链,其中CH3结构域已通过突变在两个多肽之间的界面相互作用的选定氨基酸而被修饰,从而优先形成双特异性抗体。双特异性抗体可以由相同亚类或不同亚类的免疫球蛋白链组成。在一个实例中,与gp120和CD3结合的双特异性抗体在“杵链”中包含T366W(EU编号)突变,在“臼链”中包含T366S、L368A、Y407V 9EU编号)突变。在某些实施方式中,通过例如将Y349C突变引入“杵链”和将E356C突变或S354C突变引入“臼链”,在CH3结构域之间引入另外的链间二硫桥。在某些实施方式中,R409D、K370E突变被引入“杵链”,而D399K、E357K突变被引入“臼链”。在其他实施方式中,在链之一中引入Y349C、T366W突变,并

且在对应链中引入E356C、T366S、L368A、Y407V突变。在一些实施例中。在一条链中引入了Y349C、T366W突变,在对应链中引入了S354C、T366S、L368A、Y407V突变。在一些实施方式中,在一条链中引入Y349C、T366W突变,在对应链中引入S354C、T366S、L368A、Y407V突变。在其他实施方式中,在一条链中引入Y349C、T366W突变,并且在对应链中引入S354C、T366S、L368A、Y407V突变(均为EU编号)。

[0264] 制备双特异性抗体的另一种示例性方法是通过使用双特异性T细胞Engagers(BiTEs®)平台。通过通过柔性肽接头(例如GGGGS(SEQ ID NO:429))将第一个scFv(例如结合gp120的scFv)与第二个scFv(例如结合人CD3的scFv)遗传融合来制备BiTE。参见例如Staerz等,Nature,314:628-631(1985);Mack等,PNAS,92:7021-7025(1995);Huehls等,Immunol.Cell Biol.,93:290-296(2015)。

[0265] 制备双特异性抗体的另一种示例性方法是通过使用双重亲和力重新靶向(DART)平台。该技术基于Holliger等(PNAS,90:6444-6448(1993))的双抗体形式并进一步改善了VH和VL链的稳定性和最佳配对(Johnson等,J Mol.Biol.,399:436-449(2010);Sung等,J Clin Invest.,125(11):4077-4090(2015))。

[0266] 另一种制备双特异性抗体的示例性方法是通过使用三功能杂交抗体平台Triomab®。该平台采用由两种不同同种型全长抗体(小鼠IgG2a和大鼠IgG2b)的一半组成的嵌合结构。该技术依赖于物种优先的重链/轻链配对关联。参见Lindhofer等,J Immunol.,155:219-225(1995)。

[0267] 制备双特异性抗体的另一示例性方法是通过使用TandAb®平台。该技术基于双抗体概念,但被设计为包含短接头以防止链内配对的单条多肽链VH1-VL2-VH2-VL1。该单链从头到尾的二聚化导致四价同型二聚体的形成(Kipriyanov等,J Mol.Biol.,293:41-56(1999))。

[0268] 制备双特异性抗体的另一种方法是CrossMab技术。CrossMab是由两个全长抗体的一半组成的嵌合抗体。为了实现正确的链配对,它结合了两种技术:(i)杵入臼优选倾向两个重链之间的正确配对;(ii)两个Fab之一的重链和轻链之间的交换以引入不对称性,从而避免了轻链错配。参见,Ridgway等,Protein Eng.,9:617-621(1996);Schaefer等,PNAS,108:11187-11192(2011)。CrossMab可以结合两个或多个抗原结合结构域以靶向两个或多个靶标或向一个靶标(例如2:1形式)引入双价性。

[0269] 本公开的抗体可以在细菌或真核细胞中产生。抗体也可以在真核细胞中产生,例如转化细胞系(例如基于CHO或CHO来源的细胞系(例如CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN®ZFN修饰的GS-/-CHO细胞系、CHO-K1、CHO-K1a),293E,293T,COS,NIH3T3)。另外,抗体(包括抗体片段,例如Fab、scFv)可以在酵母细胞(例如毕赤酵母(Pichia)(参见例如Powers等,J Immunol Methods.251:123-35(2001)),汉瑟酵母(Hanseula)或酿酒酵母(Saccharomyces))中表达。在一个实施方式中,本文所述的抗体是在CHO细胞系(例如CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN®、CHO-K1或CHO-K1a细胞系)中产生的。为了产生感兴趣的抗体,构建了编码抗体的多核苷酸,将其引入表达载体中,然后在合适的宿主细胞中表达。使用标准分子生物学技术制备重组表达载体,转染宿主细胞,选择转化体,培养宿主细胞,并回收抗体。

[0270] 如果抗体要在细菌细胞(例如大肠杆菌)中表达,则表达载体应具有允许载体在细菌细胞中扩增的特征。另外,当使用诸如JM109、DH5α、HB101或XL1-Blue的大肠杆菌作为宿主时,载体必须具有启动子,例如lacZ启动子(Ward等,341:544-546(1989)),araB启动子(Better等,Science,240:1041-1043(1988))或可以在大肠杆菌中有效表达的T7启动子,这类载体的实例包括例如M13系列载体、pUC系列载体、pBR322、pBluescript、pCR-Script、pGEX-5X-1(Pharmacia)、"QIAexpress系统"(QIAGEN)、pEGFP和pET(使用该表达载体时,宿主优选地是表达T7 RNA聚合酶的BL21)。表达载体可以含有用于抗体分泌的信号序列,为了产生到大肠杆菌的周质中,可以使用pelB信号序列(Lei等,J.Bacteriol.,169:4379(1987))。对于细菌表达,可以使用氯化钙法或电穿孔法将表达载体引入细菌细胞。

[0271] 如果抗体要在动物细胞(例如CHO、CHO-S、CHO DG44、CHOZN®、ExpiCHO™、CHO-K1、CHO-K1a、COS和NIH3T3细胞)中表达,则表达载体包含在这些细胞中表达所必需的启动子,例如SV40启动子(Mulligan等,Nature,277:108(1979)),MMLV-LTR启动子,EF1α启动子(MizuShima等,Nucleic Acids Res.,18:5322(1990))或CMV启动子。除编码免疫球蛋白或其结构域的核酸序列外,重组表达载体还可携带其他序列,例如调节宿主细胞在宿主细胞中复制(例如复制起点)的序列和可选择标志物基因。所述可选择标志物基因有助于选择已引入载体的宿主细胞(参见例如美国专利号4,399,216,4,634,665和5,179,017)。例如,通常,所述可选择标志物基因在已引入载体的宿主细胞上赋予对诸如G418、潮霉素或甲氨蝶呤的药物的抗性。具有可选择标志物的载体的实例包括pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV和pOP13。

[0272] 在一个实施方式中,在哺乳动物细胞中产生抗体。用于表达抗体的典型哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞,包括例如CHO-S、CHO DG44、ExpiCHO™、CHOZN®、CHO-K1或CHO-K1a细胞)(包括dhfr-CHO细胞,其描述于Urlaub和Chasin(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216-4220中,与例如描述于Kaufman和Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621中的DHFR可选择标志物一起使用),人胚胎肾293细胞(例如293、293E,293T),COS细胞,NIH3T3细胞,人B细胞,淋巴细胞细胞系(例如NS0骨髓瘤细胞和SP2细胞)和来自转基因动物(例如转基因哺乳动物)的细胞。例如,在一些实施方式中,所述细胞是乳腺上皮细胞。

[0273] 在示例性的抗体表达系统中,通过磷酸钙介导的转染将编码本发明抗体的抗体重链和抗体轻链的重组表达载体引入dhfr-CHO细胞。在一个特定实施方式中,所述dhfr-CHO细胞是DG44细胞系的细胞,例如DG44i(参见例如Derouaz等.,Biochem Biophys Res Commun.,340(4):1069-77(2006))。在重组表达载体内,抗体重链和轻链基因各自可操作地连接至增强子/启动子调控元件(例如衍生自SV40、CMV、腺病毒和类似物,例如CMV增强子/AdMLP启动子调控元件或SV40增强子/AdMLP启动子调控元件)来驱动基因的高水平转录。重组表达载体还携带DHFR基因,该基因允许使用甲氨蝶呤选择/扩增来选择已被载体转染的CHO细胞。培养选定的转化体宿主细胞以表达抗体重链和轻链并从培养基中回收抗体。

[0274] 抗体也可以由转基因动物产生。例如,美国专利号5,849,992描述了一种在转基因哺乳动物的乳腺中表达抗体的方法。构建一种转基因,所述转基因包括乳特异性启动子和编码感兴趣的抗体和分泌信号序列的核酸。由这种转基因哺乳动物的雌性产生的牛奶包括分泌的感兴趣的抗体。抗体可以从乳中纯化,或直接用于某些应用。还提供了包含本文所述

的一种或多种核酸的动物。

[0275] 可以从宿主细胞的内部或外部(例如培养基)分离本公开的抗体,并纯化为基本上纯的和均质的抗体。常用于抗体纯化的分离和纯化的方法可以用于抗体的分离和纯化,并且不限于任何特定方法。可以通过适当地选择和组合例如柱色谱、过滤、超滤、盐析、溶剂沉淀、溶剂提取、蒸馏、免疫沉淀、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电聚焦、渗析和重结晶来分离和纯化抗体。色谱法包括例如亲和色谱法、离子交换色谱法、疏水色谱法、凝胶过滤、反相色谱法和吸附色谱法(Strategies for Protein Purification and Characterization:A Laboratory Course Manual.Ed Daniel R.Marshak等,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1996)。可以使用液相色谱法(例如HPLC和FPLC)进行色谱法。用于亲和色谱的柱包括蛋白A柱和蛋白G柱。使用蛋白质A色谱柱的色谱柱实例包括Hyper D、POROS和Sepharose FF(GE Healthcare Biosciences)。本公开还包括使用这些纯化方法高度纯化的抗体。

[0276] 药物组合物

[0277] 本公开还包括药物组合物,其包含本文所述的抗体或编码本文所述的抗体的多核苷酸,和药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在某些实施方式中,所述药物组合物包含治疗有效量的所述抗体或多核苷酸。

[0278] 根据本公开,本领域技术人员将知道各种药学上可接受的稀释剂、载体和赋形剂和制备和使用所述药物组合物的技术。说明性的药物组合物和药学上可接受的稀释剂、载体和赋形剂也描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed.(Lippincott,Williams&Wilkins 2003);Loyd V.Allen Jr(编者),“Remington:The Science and Practice of Pharmacy,”22nd Edition,2012,Pharmaceutical Press;Brunton,Knollman和Hilal-Dandan,“Goodman and Gilman′s The Pharmacological Basis of Therapeutics,”13th Edition,2017,McGraw-Hill Education/Medical;McNally and Hastedt(编者),“Protein Formulation and Delivery,2nd Edition,2007,CRC Press;Banga,“Therapeutic Peptides and Proteins:Formulation,Processing,and Delivery Systems,”3rd Edition,2015,CRC Press;Lars Hovgaard,Frokjaer和van de Weert(编者),“Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins,”2nd Edition,2012,CRC Press;Carpenter和Manning(编者),“Rational Design of Stable Protein Formulations:Theory and Practice,”2002,Springer(Pharmaceutical Biotechnology(Book 13));Meyer(编者),“Therapeutic Protein Drug Products:Practical Approaches to Formulation in the Laboratory,Manufacturing,and the Clinic,2012,Woodhead Publishing;and Shire,“Monoclonal Antibodies:Meeting the Challenges in ManufacturinE,Formulation,Delivery and Stability of Final Drug Product,2015,Woodhead Publishing中。

[0279] 在一些实施方式中,每种载体、稀释剂或赋形剂在与药物组合物的其他成分相容并且对受试者无害的意义上是“可接受的”。通常,药学上可接受的载体是pH缓冲水溶液。可以用作药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的材料的一些实例包括:无菌水;和缓冲液,例如磷酸盐缓冲盐水;糖,例如乳糖,葡萄糖,海藻糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油,棉籽油,红花油,芝麻油,橄

榄油,玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;多元醇,例如甘油,山梨糖醇,甘露糖醇和聚乙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;Ringer溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;氨基酸(例如带电荷的氨基酸,包括但不限于天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、赖氨酸);和药物制剂中使用的其他无毒相容性物质。组合物中也可以存在润湿剂,乳化剂和润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,和着色剂,脱模剂,包衣剂,甜味剂,调味剂和增香剂,防腐剂和抗氧化剂。

[0280] 通常将根据要治疗的部位和疾病来调整药物组合物的制剂和递送方法。示例性制剂包括但不限于适合于肠胃外施用(例如静脉内、动脉内、肌内或皮下施用)的那些,包括封装在胶束、脂质体或药物释放胶囊中的制剂(掺入至生物相容性涂层中的专为缓释而设计的活性剂),可摄入的制剂,局部用制剂(例如乳膏、软膏和凝胶)和其他制剂(例如吸入剂、气雾剂和喷雾剂)。

[0281] 使用方法

[0282] 本公开提供了一种在需要其的受试者(例如人受试者)中治疗或预防HIV感染或相关疾病或病症的方法,其包括向需要其的受试者提供有效量的本文描述的一种或多种抗体或编码所述一种或多种抗体的多核苷酸。如本文所用,术语“有效量”在对受试者施用疗法的上下文中是指达到期望的预防或治疗效果的疗法的量。多核苷酸可以存在于载体(例如病毒载体)中。在一些实施方式中,相关的疾病或病症是由HIV感染引起的。在其他实施方式中,它是获得性免疫缺陷综合症(AIDS)。在某些实施方式中,所述受试者是病毒学抑制的HIV感染哺乳动物,而在其他实施方式中,所述受试者是未经治疗的HIV感染哺乳动物。在某些实施方式中,未经治疗的受试者的病毒载量在10^3至10^5拷贝/ml之间,并且在某些实施方式中,病毒学地抑制的受试者的病毒载量<50拷贝/ml。在另一个实施方式中,受试者是哺乳动物,例如人。在某些实施方式中,受试者已被诊断出患有HIV(例如HIV-1或HIV-2)感染或相关疾病或病症(例如AIDS)或被认为有发展HIV(例如HIV-1或HIV-2)感染或相关疾病或病症(例如AIDS)的风险。有感染HIV相关疾病或病症风险的对象包括与感染者接触或以其他方式暴露于HIV者。预防剂的施用可以在HIV相关疾病或病症的特征性症状出现之前发生,使得疾病或病症被预防或替代地延缓其发展。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:477中所示的VH序列和SEQ ID NO:278中所示的VL序列。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR VL和VL CDR,所述VH CDR VL和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO.:137、138、139、140、141和142,并且包含重链和轻链,所述重链与SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、

至少98％、至少99％(例如100％)相同,所述轻链与SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列至少80％、至少85％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％(例如100％)相同。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:529中所示的重链序列和SEQ ID NO:103中所示的轻链序列。

[0283] 还提供了用于预防或抑制受试者(例如人受试者)中的HIV病毒滴度,病毒复制,病毒增殖或HIV病毒DNA、HIV前病毒DNA或HIV病毒蛋白的量的方法。在一个实施方式中,所述方法包括向有需要的受试者提供有效量的本文所述的一种或多种抗体(或其抗原结合片段)或编码所述一种或多种抗体(或其抗原结合片段)的多核苷酸以防止所述受试者中的一种或多种HIV毒株或分离物的HIV滴度、病毒复制或HIV蛋白的量的增加。在某些实施方式中,所述方法进一步包括在一个或多个时间点(例如在向所述受试者提供本公开所述的一种或多种抗体之前和之后)测量HIV病毒或前病毒DNA或蛋白的量。用于确定所述受试者中HIV病毒或前病毒DNA或蛋白质的量的方法和生物标志物是本领域已知的并且是可获得的,并且描述于例如Siliciano,J.D.等,Curr Opin.HIV AIDS,5(6):491-7(2010),和Rouzioux,C.等,Curr Opin HIV AIDS,8(3):170-5(2013)中。

[0284] 在某些方面,本公开的一种或多种抗体可以用于例如抑制某些病毒(例如本文所述的HIV分离物),预防性抑制或预防某些病毒(例如本文所述的HIV分离物)的感染,在样品中检测某些病毒(例如本文所述的HIV分离物),抑制某些病毒(例如本文所述的HIV分离物)或诊断某些病毒(例如本文所述的HIV分离物)的方法中。

[0285] 对于哺乳动物受试者(例如人)的体内治疗,可以给受试者施用或提供包含本文所述的一种或多种抗体的药物组合物。当用于体内治疗时,本文所述的一种或多种抗体通常以治疗有效量(即消除或减少患者的病毒负荷和/或病毒库的量)施用或提供给患者。根据已知方法(例如但不限于静脉内施用(例如以推注或在一段时间内连续输注)),通过肌肉内、腹膜内、脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、局部或吸入途径,来讲所述抗体施用于或提供给哺乳动物受试者(例如人)。可以在可能的情况下在靶细胞部位肠胃外或静脉内施用抗体。在一个实施方式中,一种或多种抗体对受试者的施用是通过静脉内途径。在另一个实施方式中,通过皮下途径向受试者施用一种或多种抗体。在另外的实施方式中,将本公开的药物组合物全身、肠胃外或局部施用给受试者。

[0286] 在某些实施方式中,本公开提供了一种用于治疗HIV感染的方法,其包括向有需要的人受试者施用治疗有效量的本文公开的一种或多种抗体。在一些实施方式中,本公开提供了一种用于预防HIV感染的方法,其包括向有需要的人受试者施用治疗有效量的本文公开的一种或多种抗体。

[0287] 联合疗法

[0288] 在某些实施方式中,本公开提供了一种用于治疗(例如,包括长期的或延长的抑制)或预防患有HIV感染或具有HIV感染风险的人受试者中的HIV感染的方法。所述方法包括将治疗有效量的一种或多种本文公开的抗体或其药物组合物与治疗有效量的一种或多种(例如一种、两种、三种、一种或两种或一到三种)其他治疗剂施用给人受试者。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序

列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:477中所示的VH序列和SEQ ID NO:278中所示的VL序列。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含重链和轻链,所述重链与SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述轻链与SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:529中所示的重链序列和SEQ ID NO:103中所示的轻链序列。在一个实施方式中,提供了一种用于治疗患有HIV感染或具有HIV感染风险的人受试者中的HIV感染的方法,所述方法包括将治疗有效量的一种或多种本文公开的抗体或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种(例如一种、两种、三种、一种或两种或一到三种)其他治疗剂组合施用于人受试者。在一些实施方式中,在抗体或其抗原结合片段的一次或多次施用后(任选地与一种或多种另外的治疗剂一起施用之后),在不存在针对患者的抗逆转录病毒治疗(ART)的情况下,受试者不表现出HIV或AIDS的症状至少6个月,至少1年,至少2年,至少3年或更长时间。在一些实施方式中,在结合分子的一次或多次施用后,在没有抗逆转录病毒治疗(ART)的情况下,受试者的拷贝/ml血液的病毒载量小于500(例如小于400、小于300、小于200、小于100、小于50)至少持续6个月,至少1年,至少2年,至少3年或更长时间。

[0289] 多项临床研究现已表明,使用单一的广泛中和抗体(bNAb)来治疗HIV感染者会导致暂时抑制敏感病毒,然后迅速产生抗药性病毒,其中许多病毒似乎是罕见的预先存在的病毒变体。

[0290] 先前显示抗体A和抗体B中和了在体外测试的118种交叉病毒的96%(Scheid等,Science,333:1633-1637(2011))。临床试验表明,即使他们的血浆HIV分离物看起来对抗体敏感,许多接受抗体治疗的HIV感染患者仍表现出罕见的和已有的抗性克隆(Caskey等,Nature,522:487-491(2016);Scheid等,Nature,535:556-560(2016))。这些结果表明,当针对从不同患者(患者间广度(bread))收集的HIV分离物进行测试时,抗体A可能范围很广,但可能无法中和单个患者内100%的病毒分离物(患者内部广度)。

[0291] 一种名为10-1074的抗体(其是PGT121谱系的一部分,取自同一供体,具有相似的中和广度)也已经在临床试验中进行了测试(Mouquet等,PNAS,109:E3268-3277(2012);Caskey等,Nature Medicine,23:185-191(2017))。最初显示10-1074可以IC50低于50μg/mL中和约60个病毒中的66%(Mouquet等,PNAS(同上))。10-1074试验表明,即使血浆HIV分离物看起来对抗体敏感,许多接受10-1074治疗的患者仍具有抗性克隆(Caskey等Nature Medicine(同上))。该数据表明,大多数患者可能携带对10-1074有抗性的罕见的预先存在

的病毒变异体。这些10-1074抗性变体显示出与PGT121的相关交叉抗性,其与10-1074与PGT121之间的紧密进化关系一致。然而,在10-1074临床试验中分离出的几乎所有抗药性病毒都对抗体A的中和反应敏感(Caskey等(同上)。该数据表明,使用互补bNAb的联合抗体疗法可允许更完整的患者内病毒覆盖。

[0292] 所述bNAb组合可实现完全的患者内病毒覆盖。在一些实施方式中,联合疗法包括具有与本文公开的任何抗体相同的CDR,VH,VL,VH和VL,重链,轻链或重链和轻链和另一种抗HIV bNAb抗体(即中和多种HIV-1病毒株的中和抗体)。各种bNAb在本领域中是已知的并且可以用于本发明中。实例包括但不限于美国专利号8673307,9,493,549,9,783,594,WO2014/063059,WO2012/158948,WO2015/117008,和PCT/US2015/41272,和WO2017/096221中所述的那些,包括抗体12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195、8ANC196、10-259、10-303、10-410、10-847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369和10-1074GM。其他实例包括在Klein等,Nature,492(7427):118-22(2012),Horwitz等,Proc Natl Acad Sci U S A,110(41):16538-43(2013),Scheid等,Science,333:1633-1637(2011),Scheid等,Nature,458:636-640(2009),Eroshkin等,Nucleic Acids Res.,42(Database issue):D1 133-9(2014),Mascola等,Immunol Rev.,254(1):225-44(2013)中描述的那些,例如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81(其所有均结合gp41的MPER);PG9、PG16、CH01-04(其所有均结合V1V2-聚糖);2G12(其结合至外部结构域聚糖);b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176和8ANC131(其所有均结合至CD4结合位点)。

[0293] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用。所述第二抗体或其抗原结合片段结合至选自以下的gp120的表位或区域:(i)第三可变环(V3)和/或包含N332低聚甘露糖聚糖的高甘露糖区片;(ii)第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点;(iii)gp120/gp41交界面;或(iv)gp120的沉默面。通过广泛中和的抗体结合的gp120的上述表位或区域描述于例如McCoy,Retrovirology(2018)15:70;Sok和Burton,Nat Immunol.2018 19(11):1179-1188;Possas等,Expert Opin Ther Pat.2018Jul;28(7):551-560;和Stephenson和Barouch,Curr HIV/AIDS Rep(2016)13:31-37中,出于所有目的通过引用将其全部内容并入本文。

[0294] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用,所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的所述第三可变环(V3)和/或包含N332低聚甘露糖聚糖的高甘露糖区片中的表位或区域,并与选自以下抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:GS-9722、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT-121、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03。结合至gp120的第三可变环(V3)和/或包含N332低聚甘露糖聚糖的高甘露糖区片中的其他广泛中和抗体聚糖(其可用作第二抗体或其抗原结合片段)描述于例如WO 2012/030904;WO 2014/063059;WO 2016/149698;WO 2017/106346;WO 2018/075564,WO 2018/

12581和WO 2018/237148中,出于所有目的通过引用将其全部内容并入本文。

[0295] 在一些实施方式中,所述联合疗法包括具有与本文公开的任何抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体和具有与来自US2017/0190763A1的表1和2的任何抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的另一种抗HIV抗体(例如GS-9722、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT-121、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-133或PGT-134)。PGT121的这些改进或优化版本具有增强的类药物特性、降低的免疫原性、增强的ADCC和合适的药代动力学特性。已显示此类抗体与在病毒体或受感染细胞表面表达的HIV包膜糖蛋白结合,并介导病毒的直接中和和这些细胞的有效NK、单核细胞和PBMC杀伤。此特性使抗体可以通过中和病毒来治疗HIV感染,还可以杀死和消除感染个体中潜伏的HIV感染细胞,从而有可能导致HIV的无菌治愈。

[0296] 在一个实施方式中,所述联合疗法包括具有与本文公开的任何抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体和具有与具有以下序列的抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体:

[0297]

重链 (VH 用下划线标示)	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYNPSLKSRVHLSLDTSKNQVSLSLTGVTAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDVWGTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 443)
重 CDR1 Kabat	DSYWS (SEQ ID NO: 444)

重 CDR2 Kabat	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 445)
重 CDR3 Kabat	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 446)
轻链 (VL 用下划线标示)	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSRPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 447)
轻 CDR1 Kabat	GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 448)
轻 CDR2 Kabat	NNQDRPS (SEQ ID NO: 449)
轻 CDR3 Kabat	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 450)

[0298]

[0299] 在一个实施方式中,所述联合疗法包括具有与本文公开的任何抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体和具有与其他另外的抗HIV抗体(例如US2017/0190763中公开的那些)相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体。在某些实施方式中,另外的抗HIV抗体包含含有以下提供的VH(或重)和VL(或轻)链的抗体:

[0300] 重链(VH用下划线标示):

[0301] QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYNP
SLKSRVHLSLDTSKNQVSLSLTGVTAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDVW
GTGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 454)

[0302] 轻链(VL用下划线标示):

[0303] SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPD**Y**
RPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPS
SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT
PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 455)

[0304] 在一个实施方式中,所述联合疗法包括具有与本文公开的任何抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体和具有与另一种抗HIV抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体,所述另一种抗HIV抗体的重链具有SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列,所述另一种抗HIV抗体的轻链具有以下序列:

[0305] 轻链(VL用下划线标示):

[0306] SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPD**F**
RPGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVLGQPKAAPSVTLFPPS
SEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLT
PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS(SEQ ID NO: 456)

[0307] 在一个实施方式中,所述联合疗法包括具有与本文公开的任何抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体和具有与以下所述的抗体相同的CDR、VH、VL、VH和VL、重链、轻链或重链和轻链的抗体:

[0308]

克隆标识	PGT121.42 hIgG1/hLambda
重链 (VH 用下划线标示)	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWIRRSPGKGLEWIGYVHKS GDTNYNPSLKSRVHLSLDTSKNQVSLSLSSVTAADSGKYYCARTLHGRRIYGIV AFNEWFTYFYMDVWGKGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 451)
重 CDR1 Kabat	DSYWS (SEQ ID NO: 444)
重 CDR2 Kabat	YVHKSGDTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 445)
重 CDR3 Kabat	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMDV (SEQ ID NO: 446)
轻链 (VL 用下划线标示)	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRAGQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFS GSPDSPFGTTATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVFGGGTTLTVLGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 452)
轻 CDR1 Kabat	GEKSLGSRAVQ (SEQ ID NO: 448)
轻 CDR2 Kabat	NNQDRPS (SEQ ID NO: 449)
轻 CDR3 Kabat	HIWDSRVPTKWV (SEQ ID NO: 450)

[0309] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合

片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用,所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点中的表位或区域,并与选自以下抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E和VRC38.01。结合至gp120的第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点中的另外的广泛中和抗体(其可以用作第二抗体或其抗原结合片段)描述于例如WO 2010/107939;WO 2012/030904;WO 2018/075564和WO 2018/125813中,出于所有目的通过引用将它们的全部内容并入本文。

[0310] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用,所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的gp120/gp41交界面中的表位或区域,并与选自以下抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34和VRC34.01。结合至gp120的gp120/gp41交界面中的另外的广泛中和抗体(其可以用作第二抗体或其抗原结合片段)描述于例如WO 201I/038290;WO 2012/030904和WO2017/079479中,出于所有目的通过引用将它们的全部内容并入本文。

[0311] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用,所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp120的gp120沉默面中的表位或区域,并与选自以下抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:VRC-PG05和SF12。参见例如Schoofs等,"Broad and Potent Neutralizing Antibodies Recognize the Silent Face of the HIV Envelope," Immunity(2019)May 14.pii:S1074-7613(19)30194-3(PMID 31126879)中,出于所有目的通过引用将它们的全部内容并入本文。

[0312] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用。所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41的所述膜近端区(MPER)中的表位或区域。结合至gp41的所述膜近端区(MPER)中的另外的广泛中和抗体(其可以用作第二抗体或其抗原结合片段)描述于例如WO 201I/034582;WO 2011/038290;WO 2011/046623和WO 2013/070776中,出于所有目的通过引用将它们的全部内容并入本文。

[0313] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用,所述第二抗体或其抗原结合片段结合至gp41的所述膜近端区域(MPER)中的表位或区域,并与选自以下抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5,7b2和LN01。

[0314] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或其抗原结合片段与第二抗体或其抗原结合片段(例如第二非竞争性广泛中和抗体(bNAb))组合或共同施用,所述第二抗体或其抗原结合片段结合至所述gp41融合肽的表位或区域,并与选自以下抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:VRC34和ACS202。

[0315] 例如在美国专利号8,673,307;9,493,549;9,783,594;和WO 2012/154312;WO2012/158948;WO 2013/086533;WO 2013/142324;WO2014/063059;WO 2014/089152,WO

2015/048462;WO 2015/103549;WO 2015/117008;WO2016/014484;WO 2016/154003;WO 2016/196975;WO 2016/149710;WO2017/096221;WO 2017/133639;WO 2017/133640中描述了可以用作联合疗法中的第二治疗剂的另外的广泛中和抗体,出于所有目的将它们的全部内容通过引用并入本文。另外的实例包括描述于Sajadi等,Cell.(2018)173(7):1783-1795;Sajadi等,J Infect Dis.(2016)213(1):156-64;Klein等,Nature,492(7427):118-22(2012),Horwitz等,Proc Natl Acad Sci U S A,110(41):16538-43(2013),Scheid等,Science,333:1633-1637(2011),Scheid等,Nature,458:636-640(2009),Eroshkin等,Nucleic Acids Res.,42(Database issue):D1 133-9(2014),Mascola等,Immunol Rev.,254(1):225-44(2013)中的那些,例如2F5,4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2和LN01(其所有均结合gp41的MPER);PG9、PG16、CH01-04(其所有均结合V1V2-聚糖);2G12(其结合至外部结构域聚糖),出于所有目的通过引用将它们的全部内容并入本文。

[0316] 在联合疗法中使用的本公开的抗gp120抗体的示例性VH和VL氨基酸序列包含以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:182和275;分别为SEQ ID NO 182和278;分别为SEQ ID NO:182和279;分别为SEQ ID NO:182和280;分别为SEQ ID NO:182和281;分别为SEQ ID NO:182和282;分别为SEQ ID NO:182和292;分别为SEQ ID NO:182和304;分别为SEQ ID NO:182和307;分别为SEQ ID NO:182和309;分别为SEQ ID NO:182和310;分别为SEQ ID NO:220和310;分别为SEQ ID NO:477和223;分别为SEQ ID NO:477和278;分别为SEQ ID NO:477和292;和分别为SEQ ID NO:220和311。在某些实施方式中,在所述联合疗法中使用的抗gp120抗体的VH和VL氨基酸序列分别是SEQ ID NO:477和278中所示的序列。在某些实施方式中,与gp120结合的双特异性抗体的臂包含本文公开的抗gp120抗体的重链的氨基酸序列。在某些实施方式中,与gp120结合的双特异性抗体的臂包含本文公开的抗gp120抗体的轻链的氨基酸序列。在所述联合疗法中使用的本公开的抗gp120抗体的示例性重链和轻链序列包含以下所示的序列:分别为SEQ ID NO:2和49;分别为SEQ ID NO:2和100;分别为SEQ ID NO:42和101;分别为SEQ ID NO:2和103;分别为SEQ ID NO:2和104;分别为SEQ ID NO:2和105;分别为SEQ ID NO:2和106;分别为SEQ ID NO:2和107;分别为SEQ ID NO:2和117;分别为SEQ ID NO:2和129;分别为SEQ ID NO:2和132;分别为SEQ ID NO:2和134;分别为SEQ ID NO:2和569;分别为SEQ ID NO:42和135;分别为SEQ ID NO:529和49;分别为SEQ ID NO:529和103;分别为SEQ ID NO:529和117;和分别为SEQ ID NO:42和136。在某些实施方式中,在所述联合疗法中使用的抗gp120抗体的重链和轻链序列分别是SEQ ID NO:529和103中所示的序列。

[0317] 在一个实施方式中,提供了包含本文公开的抗体的药物组合物,或其药物组合物与一种或多种(例如一种、两种、三种、一种或两种或一至三种)另外的治疗剂的组合,和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0318] 在某些实施方式中,本公开提供了一种用于治疗HIV感染的方法,其包括将治疗有效量的本文公开的抗体或其药物组合物与治疗有效量的适用于治疗HIV感染的一种或多种其他治疗剂组合施用于有需要的患者。

[0319] 在某些实施方式中,本文公开的抗体或其药物组合物与一种、两种、三种、四种或更多种其他治疗剂组合。在某些实施方式中,本文公开的抗体或其药物组合物与两种另外

的治疗剂组合。在其他实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方式中,本文公开的抗体或其药物组合物与四种另外的治疗剂组合。一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自同一类治疗剂的不同治疗剂,和/或它们可以选自不同类的治疗剂。

[0320] 在某些实施方式中,本文公开的抗体与一种或多种其他治疗剂一起施用。本文公开的抗体与一种或多种另外的治疗剂的共同施用通常是指同时或按序施用本文公开的化合物和一种或多种另外的治疗剂,使得治疗有效量的本文公开的抗体和一种或多种另外的治疗剂均存在于患者体内。当按序施用时,可以两次或更多次的施用来施用组合。

[0321] 共同施用包括在单位剂量的一种或多种其他治疗剂的施用之前或之后,施用单位剂量的本文公开的抗体。例如,本文公开的抗体可以在一种或多种另外的治疗剂的施用的几秒钟、几分钟或几小时之内施用。在一些实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的抗体,然后在几秒钟或几分钟内施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文公开的抗体。在其他实施方式中,首先施用单位剂量的本文公开的抗体,然后在数小时(例如1-12小时)后,施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其他实施方式中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时(例如1-12小时)后,施用单位剂量的本文公开的抗体。

[0322] 在某些实施方式中,将本文公开的抗体与一种或多种另外的治疗剂以单一剂型组合以同时施用于患者,例如作为用于口服的固体剂型。

[0323] 在某些实施方式中,本公开的抗体被配制为液体,其可以任选地包含用于治疗HIV的另外的治疗剂。在某些实施方式中,所述液体可包含用于治疗HIV的另一种活性成分,例如另一种抗HIV抗体或其抗原结合片段、HIV蛋白酶抑制剂、逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂、逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂及其组合。

[0324] 在一些实施方式中,另外的治疗剂是潜伏期逆转剂(LRA),例如toll样受体(TLR)的激动剂,例如TLR1(NCBI Gene ID:7096),TLR2(NCBI Gene ID:7097),TLR3(NCBI Gene ID:7098),TLR4(NCBIGene ID:7099),TLR5(NCBI Gene ID:7100),TLR6(NCBI Gene ID:10333),TLR7(NCBI Gene ID:51284),TLR8(NCBI Gene ID:51311),TLR9(NCBI Gene ID:54106)和/或TLR10(NCBI Gene ID:81793)。在一些实施方式中,LRA是TLR7激动剂。在其他实施方式中,另外的治疗剂是潜伏期逆转剂(LRA),例如TLR8激动剂。TLR激动剂的实例包括但不限于维他莫德。其他实例包括但不限于美国专利号8,367,670中描述的化合物和美国专利申请公开号2016/0289229中描述的化合物。在一个实施方式中,本发明的抗体可以与TLR7激动剂例如维他莫德组合。在另一个实施方式中,本发明的抗体可以与TLR8激动剂(例如GS-96880组合。在一个实施方式中,另外的治疗剂是TLR调节剂。TLR调节剂可以包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12和TLR13的调节剂。TLR3调节剂的实例包括林他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。TLR7调节剂的实例包括GS-9620,GSK-2245035,咪喹莫特(imiquimod),雷西莫德(resiquimod),DSR-6434,DSP-3025,IMO-4200,MCT-465,MEDI-9197,3M-051,SB-9922,3M-052,Limtop,TMX-30X,TMX-202,RG-7863,RG-7795和在

US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)中公开的化合物。TLR8调节剂的实例包括GS-9688,motolimod,雷西莫德(resiquimod),3M-051,3M-052,MCT-465,IMO-4200,VTX-763,VTX-1463,和在US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中公开的化合物。TLR9调节剂的实例包括BB-001,BB-006,CYT-003,IMO-2055,IMO-2125,IMO-3100,IMO-8400,IR-103,IMO-9200,agatolimod,DIMS-9054,DV-1079,DV-1179,AZD-1419,leftolimod(MGN-1703),litenimod和CYT-003-QbG10。

[0325] 在一些实施方式中,另外的治疗剂是DExD/H-盒解旋酶58(DDX58;又名RIG-I、RIG1、RIGI、RLR-1、SGMRT2;NCBI Gene ID:23586)的激动剂。说明性RIG-1激动剂是描述于Hemann等,J Immunol May 1,2016,196(1Supplement)76.1中的KIN1148。另外的RIG-I激动剂描述于例如Elion等,Cancer Res.(2018)78(21):6183-6195;和Liu等,J Virol.(2016)90(20):9406-19中。RIG-1激动剂可从例如Invivogen(invivogen.com)商购获得。

[0326] 在某些实施方式中,这样的制剂适合于每天一次给药。

[0327] 在一些实施方式中,另外的治疗剂可以是抗HIV剂。在一些情况下,另外的治疗剂可以是HIV蛋白酶抑制剂,逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂,逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂,HIV整合酶抑制剂,HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂,HIV进入抑制剂,HIV成熟抑制剂,HIV衣壳抑制剂,HIV Tat或Rev抑制剂,免疫调节剂(例如免疫刺激剂),免疫治疗剂,抗体-药物缀合物,基因修饰剂,基因编辑器(例如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALENs),细胞疗法(例如嵌合抗原受体T细胞CAR-T,和工程化T细胞受体TCR-T,自体T细胞疗法),潜伏期逆转剂,针对HIV衣壳的化合物,基于免疫的疗法,磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂,HIV抗体,双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白,HIV p17基质蛋白抑制剂,IL-13拮抗剂,肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂,蛋白质二硫键异构酶抑制剂,补体C5a受体拮抗剂,DNA甲基转移酶抑制剂,HIV vif基因调节剂,Vif二聚拮抗剂,HIV-1病毒感染因子抑制剂,TAT蛋白抑制剂,HIV-1 Nef调节剂,Hck酪氨酸激酶调节剂,混合谱系激酶3(MLK-3)抑制剂,HIV-1剪接抑制剂,Rev蛋白抑制剂,整联蛋白拮抗剂,核蛋白抑制剂,剪接因子调节剂,含COMM域的蛋白1调节剂,HIV核糖核酸酶H抑制剂,逆转录素调节剂,CDK-9抑制剂,树突状ICAM-3捕获非整联蛋白1抑制剂,HIV GAG蛋白抑制剂,HIV POL蛋白抑制剂,补体因子H调节剂,泛素连接酶抑制剂,脱氧胞苷激酶抑制剂,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,前蛋白转化酶PC9刺激物,ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂,逆转录引发复合物抑制剂,G6PD和NADH-氧化酶抑制剂,药代动力学增强剂,HIV基因治疗,HIV疫苗及其组合。

[0328] 在一些实施方式中,另外的治疗剂选自HIV组合药,其他治疗HIV的药物,HIV蛋白酶抑制剂,HIV逆转录酶抑制剂,HIV整合酶抑制剂,HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂,HIV进入(融合)抑制剂,HIV成熟抑制剂,潜伏逆转剂,衣壳抑制剂,基于免疫的疗法,PI3K抑

制剂,HIV抗体和双特异性抗体,以及“抗体样”治疗性蛋白质及其组合。

[0329] 组合药物

[0330] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV组合药物组合。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含VH和VL,所述VH与SEQ ID NO:477中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述VL与SEQ ID NO:278中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:477中所示的VH序列和SEQ ID NO:278中所示的VL序列。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含VH CDR和VL CDR,所述VH CDR和所述VL CDR具有以下所示的序列:SEQ ID NO:137、138、139、140、141和142,并且包含重链和轻链,所述重链与SEQ ID NO:529中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同,所述轻链与SEQ ID NO:103中所示的氨基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%(例如100%)相同。在某些实施方式中,所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:529中所示的重链序列和SEQ ID NO:103中所示的轻链序列。可以与本公开的抗体一起使用的组合药物的实例包括ATRIPLA®(依法韦仑,替诺福韦富马酸替诺福韦和恩曲他滨);COMPLERA®(EVIPLERA®;利匹韦林,替诺福韦富马酸替诺福韦和恩曲他滨);STRIBILD®(埃替拉韦,cobicistat,替诺福韦富马酸替诺福韦和恩曲他滨);TRUVADA®(富马酸替诺福韦酯,恩曲他滨;TDF+FTC);DESCOVY®(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);ODEFSEY®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林);GENVOYA®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,cobicistat和埃替拉韦);darunavir,替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨和cobicistat;依非韦伦,拉米夫定和替诺福韦富马酸替诺福韦酯;拉米夫定和替诺福韦富马酸酯替诺福韦和拉米夫定;替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸盐和恩曲他滨;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨和利匹韦林;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,恩曲他滨,cobicistat和埃替拉韦;COMBIVIR®(齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM®(LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);KALETRA®(ALUVIA®;洛匹那韦和利托那韦);TRIUMEQ®(杜鲁格韦,阿巴卡韦和拉米夫定);TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);阿扎那韦和考比司他;硫酸阿扎那韦和cobicistat;硫酸阿扎那韦和利托那韦;darunavir和cobicistat;杜鲁特韦和利匹韦林;杜鲁特韦和利匹韦林盐酸盐;多洛格韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;拉格列韦和拉米夫定;多拉维林,拉米夫定和替诺福韦富马酸替诺福韦酯;多拉维林,拉米夫定和替诺

福韦二钠;多洛格韦+拉米夫定,拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定,拉米夫定+阿巴卡韦,拉米夫定+替诺福韦二甲双胍富马酸酯,拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平,洛匹那韦+利多夫定碱,洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉维夫定+利那那韦富马酸替诺福韦酯+恩曲他滨+盐酸利哌韦林,洛匹那韦,利托那韦,齐多夫定和拉米夫定;Vacc-4x和罗米地辛;和APH-0812。

[0331] 其他HIV药物

[0332] 可与本公开的抗体组合用于治疗HIV的其他药物的实例包括乙酰甘露聚糖、alisporivir、BanLec、去铁酮、Gamimune、美登克法林、纳曲酮、Prolastin、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎宁酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因治疗、MazF基因治疗、BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040(PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo和VIR-576。

[0333] HIV蛋白酶抑制剂

[0334] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV蛋白酶抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的HIV蛋白酶抑制剂的实例包括安普那韦、阿扎那韦、布雷卡那韦、地那那韦、磷普仑那韦、磷普仑那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、奈非那韦甲磺酸盐、利托那韦、沙奎那韦、沙奎那韦甲磺酸盐、替普拉那韦、DG-17、TMB-169、BL-008、MK-8122、TMB-607和TMC-310911。

[0335] HIV逆转录酶抑制剂

[0336] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与非核苷或非核苷酸抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的实例包括达匹韦林、地拉韦定、甲磺酸地拉夫丁、甲磺酸多拉韦林、依非韦伦、依曲韦林、伦替南、奈韦拉平、利比韦林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005和艾法韦林(elsulfavirine)(VM-1500)。

[0337] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂的实例包括阿德福韦、阿德福韦酯、阿夫伏定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦阿拉芬酰胺、替诺福韦阿拉芬酰胺富马酸酯、替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸酯、替诺福韦富洛哌酯、替诺福韦二氟甲磺酸半富马酸盐、VIDEX®和VIDEXEC®(去羟肌苷(ddl))、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定、阿普西他滨、censavudine、二羟肌苷、依维他滨、非斯替那韦、福沙汀碱替多西尔、达美西汀、CMX-157、替诺福韦二甲氧氟磺酸、乳清酸替西福定、拉莫夫定、磷腈、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、罗伐福韦依他芬太尼(GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500和KP-1461。

[0338] HIV整合酶抑制剂

[0339] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV整合酶抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的HIV整合酶抑制剂的实例包括埃替拉韦、姜黄素、姜黄素的衍生物、菊苣酸、菊苣酸的衍生物、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸的衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯的衍生物、tyrphostin、tyrphostin的衍生物、槲皮素、槲皮素的衍生物、雷特格韦(raltegravir)、度鲁特韦(dolutegravir)、JTK-351、比特拉韦(bictegravir)、AVX-15567、cabotegravir(长效注射

剂)、二酮喹啉4-1衍生物、整合酶LEDGF抑制剂、血缘蛋白、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯磺酸、T-169、VM-3500和cabotegravir。

[0340] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂(NCINI)组合。可与本公开的抗体组合的HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂(NCINI)的实例包括CX-05045、CX-05168和CX-14442。

[0341] HIV进入抑制剂

[0342] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV进入抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的HIV进入(融合)抑制剂的实例包括cenicriviroc、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、gp120抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0343] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CCR5抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的CCR5抑制剂的实例包括aplaviroc、vicriviroc、马拉维若(maraviroc)、cenicriviroc、leronlimab(PRO-140)、adaptavir(RAP-101)、硝苯韦洛可(TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680和vMIP(Haimipu)。

[0344] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与gp41抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的gp41抑制剂的实例包括阿布韦肽、恩夫韦肽、BMS-986197、恩夫韦肽生物抑制剂、恩夫韦肽生物类似物、HIV-1融合抑制剂(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚体和西夫韦肽(sifuvirtide)。

[0345] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CD4附接抑制剂组合。可与本公开的抗体组合的CD4附接抑制剂的实例包括依巴珠单抗和CADA类似物。

[0346] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与gp120抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的gp120抑制剂的实例包括Radha-108(receptol)3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米药物、福斯特沙韦三甲胺、IQP-0831和BMS-663068

[0347] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与CXCR4抑制剂组合。可与本发明的抗体组合的CXCR4抑制剂的实例包括普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP(Haimipu)。

[0348] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV成熟抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的HIV成熟抑制剂的实例包括BMS-955176、GSK-3640254和GSK-2838232。

[0349] 潜伏逆转剂

[0350] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与潜伏逆转剂(LRA)组合。可以与本公开的抗体组合的潜伏逆转剂的实例包括toll样受体(TLR)激动剂(包括TLR7激动剂,例如GS-9620和TLR8激动剂,例如GS-9688),组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂,蛋白酶体抑制剂(例如velcade),蛋白激酶C(PKC)激活剂,Smyd2抑制剂,BET-溴结构域4(BRD4)抑制剂,离子霉素,IAP拮抗剂(凋亡蛋白的抑制剂,例如APG-1387、LBW-242),SMAC模拟物(包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406),PMA,SAHA(舒巴诺氧肟酸或亚磺酰基、苯胺和羟肟酸),NIZ-985,IL-15调节抗体(包括IL-15、IL-15融合蛋白和IL-15受体激动剂,例如ALT-803),JQ1,双硫仑,两性霉素B和泛素抑制剂,例如拉格唑类似物,APH-0812和GSK-343。HDAC抑制剂的实例包括罗米地辛、伏立诺他和帕诺比司他。PKC激活剂的实例包括吲哚美

坦、前列抑素、豆蔻醇B和DAG内酯。

[0351] Toll样受体(TLR)激动剂

[0352] 在各种实施方式中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与toll样受体(TLR)的激动剂(例如TLR1(NCBI Gene ID:7096)、TLR2(NCBI Gene ID:7097)、TLR3(NCBI Gene ID:7098)、TLR4(NCBI Gene ID:7099)、TLR5(NCBI Gene ID:7100)、TLR6(NCBI Gene ID:10333)、TLR7(NCBIGene ID:51284)、TLR8(NCBI Gene ID:51311)、TLR9(NCBI Gene ID:54106)和/或TLR10(NCBI Gene ID:81793)的激动剂)结合。可以共同施用的示例性TLR7激动剂包括但不限于AL-034,DSP-0509,GS-9620(维托莫德(vesatolimod)),LHC-165,TMX-101(咪喹莫特),GSK-2245035,雷西莫特(resiquimod),DSR-6434,DSP-3025,IMO-4200,MCT-465,MEDI-9197,3M-051,SB-9922,3M-052,Limtop,TMX-30X,TMX-202,RG-7863,RG-7854,RG-7795和在US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)、US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中公开的化合物。可以共同施用的TLR7/TLR8激动剂是NKTR-262、telratolimod和BDB-001。可共同施用的示例性TLR8激动剂包括但不限于E-6887,IMO-4200,IMO-8400,IMO-9200,MCT-465,MEDI-9197,motolimod,雷西莫特(resiquimod),GS-9688,VTX-1463,VTX-763,3M-051,3M-052,和在US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)中公开的化合物。可共同施用的示例性TLR9激动剂包括但不限于AST-008、cobitolimod、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利尼莫德(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、agatolimod、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、lefitolimod(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、tilsotolimod和PUL-042。TLR3激动剂的实例包括rintatolimod、聚-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1.TLR4激动剂的实例包括G-100和GSK-1795091。

[0353] 组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂

[0354] 在各种实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与组蛋白脱乙酰基酶(例如组蛋白脱乙酰基酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;Gene ID:9734))的抑制剂组合。HDAC抑制剂的实例包括但不限于abexinostat、ACY-

241、AR-42、BEBT-908、belinostat、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(fimepinostat)、entinostat、givinostat、mocetinostat、panobinostat、pracinostat、quisinostat(JNJ-26481585)、resminostat、ricolinostat、romidepsin、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、vorinostat、tinostamustine、remetinostat、entinostat。

[0355] 衣壳抑制剂

[0356] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与衣壳抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的衣壳抑制剂的实例包括衣壳聚合抑制剂或衣壳破坏化合物,HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂(例如偶氮二甲酰胺),HIV p24衣壳蛋白抑制剂,GS-6207,AVI-621,AVI-101,AVI-201,AVI-301和AVI-CAN1-15系列。

[0357] 免疫疗法

[0358] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与基于免疫的疗法组合。可以与本公开的抗体组合的基于免疫的疗法的实例包括toll样受体(TLR)调节剂(例如激动剂),例如TLR1、TLR 2、TLR 3、TLR 4、TLR 5、TLR 6、TLR 7、TLR 8、TLR 9、TLR 10、TLR 11、TLR 12和/或TLR 13激动剂;程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)调节剂;程序化死亡配体1(PD-L1)调节剂;IL-15激动剂(例如ALT-803);DermaVir;白介素7;plaquenil(羟氯喹);前白蛋白(aldesleukin,IL-2);干扰素干扰素α-2b;干扰素α-n3;聚乙二醇化干扰素干扰素γ羟基脲霉酚酸酯(MPA)及其酯衍生物霉酚酸酯(MMF);利巴韦林;伦他莫德,聚合物聚乙烯亚胺(PEI);gepon;IL-12;WF-10;VGV-1;MOR-22;BMS-936559;CYT-107,白介素15/Fc融合蛋白,AM-0015,ALT-803,NIZ-985,NKTR-255,normferon,peginterferon alfa-2a,peginterferonalfa-2b,重组白介素15,RPI-MN,GS-9620,GS-9688,STING调节剂,RIG-1调节剂,NOD2调节剂,SB-9200和IR-103。

[0359] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与TLR激动剂组合。TLR激动剂的实例包括但不限于:维托莫德(vesatolimod)(GS-9620)、lefitolimod、tilsotolimod、rintatolimod、DSP-0509、AL-034、G-100、cobitolimod、AST-008、motolimod、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854和telratolimod。

[0360] 免疫检查点受体蛋白调节剂

[0361] 在各种实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂和/或与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、激活剂或激动剂组合。阻断或抑制抑制性免疫检查点可以积极调节T细胞或NK细胞的激活并防止感染细胞的免疫逃逸。刺激性免疫检查点的激活或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在感染性治疗中的作用。在各种实施方式中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞响应(例如在Xu等,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110中评论的)。在各个实施方式中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞响应(例如在Davis等,Semin Immunol.(2017)31:64-75和Chiossone等,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688中评论的)。

[0362] 免疫检查点蛋白或受体的实例包括但不限于CD27,CD70;和CD40,CD40LG;CD47,CD48(SLAMF2),包含跨膜和免疫球蛋白结构域2(TMIGD2,CD28H),CD84(LY9B,SLAMF5),CD96,CD160,MS4A1(CD20),CD244(SLAMF4);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1,B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR,B7H5,VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11,VSIG3);天然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1,B7H6);HERV-H LTR关联2

(HHLA2,B7H7);诱导型T细胞共刺激物(ICOS,CD278);诱导型T细胞共刺激配体(ICOSLG,B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4,OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4,OX40L);TNFRSF8(CD30),TNFSF8(CD30L);TNFRSF10A(CD261,DR4,TRAILR1),TNFRSF9(CD137),TNFSF9(CD137L);TNFRSF10B(CD262,DR5,TRAILR2),TNFRSF10(TRAIL);TNFRSF14(HVEM,CD270),TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));TNFRSF17(BCMA,CD269),TNFSF13B(BAFF);TNFRSF18(GITR),TNFSF18(GITRL);MHC I类多肽相关序列A(MICA);MHC I类多肽相关序列B(MICB);CD274(CD274,PDL1,PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1,PD1,PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4,CD152);CD80(B7-1),CD28;果胶细胞粘附分子2(NECTIN2,CD112);CD226(DNAM-1);脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR,CD155);含有PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG,CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);T细胞免疫球蛋白和含有4个粘蛋白的域(TIMD4;TIM4);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2,TIMD3,TIM3);半乳凝素9(LGALS9);淋巴细胞激活3(LAG3,CD223);信号传导淋巴细胞激活分子家族成员1(SLAMF1,SLAM,CD150);淋巴细胞抗原9(LY9,CD229,SLAMF3);SLAM家庭成员6(SLAMF6,CD352);SLAM家庭成员7(SLAMF7,CD319);UL16结合蛋白1(ULBP1);UL16结合蛋白2(ULBP2);UL16结合蛋白3(ULBP3);视黄酸早期转录本1E(RAET1E;ULBP4);视黄酸早期转录本1G(RAET1G;ULBP5);视黄酸早期转录本1L(RAET1L;ULBP6);淋巴细胞活化3(CD223);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR,CD158E1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1,NKG2A,CD159A);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1,NKG2D,CD314);杀伤细胞凝集素样受体C2(KLRC2,CD159c,NKG2C);杀伤细胞凝集素样受体C3(KLRC3,NKG2E);杀伤细胞凝集素样受体C4(KLRC4,NKG2F);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1);和SLAM家族成员7(SLAMF7)。

[0363] 在各种实施方式中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。示例性的T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD274(CD274,PDL1,PD-L1);和程序性细胞死亡1配体2(PDCD1LG2,PD-L2,CD273);程序性细胞死亡1(PDCD1,PD1,PD-1);细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4,CD152);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1,B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR,B7H5,VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11,VSIG3);TNFRSF14(HVEM,CD270),TNFSF14(HVEML);CD272(B和T淋巴细胞相关(BTLA));含有PVR相关免疫球蛋白结构域(PVRIG,CD112R);具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体(TIGIT);淋巴细胞激活3(LAG3,CD223);甲型肝炎病毒细胞受体2(HAVCR2,TIMD3,TIM3);半乳凝素9(LGALS9);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR,CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1)。在各种实施方式中,如本文所述,FLT3L-Fc融合蛋白、同二聚体、异二聚体、多核苷酸、载体、LNP和/或药物组合物与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂

或激活剂组合。说明性的T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27,CD70;和CD40,CD40LG;诱导型T细胞共刺激物(ICOS,CD278);诱导型T细胞共刺激配体(ICOSLG,B7H2);TNF受体超家族成员4(TNFRSF4,OX40);TNF超家族成员4(TNFSF4,OX40L);TNFRSF9(CD137),TNFSF9(CD137L);TNFRSF18(GITR),TNFSF18(GITRL);CD80(B7-1),CD28;果胶细胞粘附分子2(NECTIN2,CD112);CD226(DNAM-1);CD244(2B4,SLAMF4),脊髓灰质炎病毒受体(PVR)细胞粘附分子(PVR,CD155)。参见例如Xu等,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110。

[0364] 在各种实施方式中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。示例性的NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR,CD158E1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾1(KIR2DL1);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾2(KIR2DL2);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,两个Ig结构域和长胞质尾3(KIR2DL3);杀伤细胞免疫球蛋白样受体,三个Ig结构域和长胞质尾1(KIR3DL1);杀伤细胞凝集素样受体C1(KLRC1,NKG2A,CD159A);和杀伤细胞凝集素样受体D1(KLRD1,CD94)。在各种实施方式中,将本文所述的FLT3L-Fc融合蛋白、同二聚体、异二聚体、多核苷酸、载体、LNP和/或药物组合物与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或激活剂组合。说明性的NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD16,CD226(DNAM-1);和CD244(2B4,SLAMF4);杀伤细胞凝集素样受体K1(KLRK1,NKG2D,CD314);SLAM家庭成员7(SLAMF7)。参见例如Davis等,Semin Immunol.(2017)31:64-75;Fang,等,Semin Immunol.(2017)31:37-54;和Chiossone等,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688。

[0365] 在一些实施方式中,所述一种或多种免疫检查点抑制剂包含PD-L1(CD274),PD-1(PDCD1)或CTLA4的蛋白质(例如抗体或其片段,或抗体模拟物)抑制剂。在一些实施方式中,一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1(CD274)、PD-1(PDCD1)或CTLA4的小有机分子抑制剂。

[0366] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的实例包括但不限于伊匹木单抗,曲美单抗,BMS-986218,AGEN1181,AGEN1884,BMS-986249,MK-1308,REGN-4659,ADU-1604,CS-1002,BCD-145,APL-509,JS-007,BA-3071,ONC-392,AGEN-2041,JHL-1155,KN-044,CG-0161,ATOR-1144,PBI-5D3H5,BPI-002和多特异性抑制剂FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28),PF-06936308(PD-1/CTLA4),MGD-019(PD-1/CTLA4),KN-046(PD-1/CTLA4),MEDI-5752(CTLA4/PD-1),XmAb-20717(PD-1/CTLA4)和AK-104(CTLA4/PD-1)。

[0367] 可以共同施用的PD-L1(CD274)或PD-1(PDCD1)抑制剂的实例包括但不限于派姆单抗,尼伏鲁单抗,西米普利单抗,匹地珠单抗,AMP-224,MEDI0680(AMP-514),斯巴达单抗,阿妥珠单抗,avelumab,durvalumab,BMS-936559,CK-301,PF-06801591,BGB-A317(tislelizumab),GLS-010(WBP-3055),AK-103(HX-008),AK-105,CS-1003,HLX-10,MGA-012,BI-754091,AGEN-2034,JS-001(toripalimab),JNJ-63723283,genolimzumab(CBT-501),LZM-009,BCD-100,LY-3300054,SHR-1201,SHR-1210(camrelizumab),Sym-021,ABBV-181,PD1-PIK,BAT-1306(MSB0010718C),CX-072,CBT-502,TSR-042(dostarlimab),MSB-2311,JTX-4014,BGB-A333,SHR-1316,CS-1001(WBP-3155,KN-035,IBI-308(sintilimab),HLX-20,KL-A167,STI-A1014,STI-A1015(IMC-001),BCD-135,FAZ-053,TQB-2450,MDX1105-

01,GS-4224,GS-4416,INCB086550,MAX10181和多特异性抑制剂FPT-155FPT-155(CTLA4/PD-L1/CD28),PF-06936308(PD-1/CTLA4),MGD-013(PD-1/LAG-3),FS-118(LAG-3/PD-L1)MGD-019(PD-1/CTLA4),KN-046(PD-1/CTLA4),MEDI-5752(CTLA4/PD-1),RO-7121661(PD-1/TIM-3),XmAb-20717(PD-1/CTLA4),AK-104(CTLA4/PD-1),M7824(PD-L1/TGFβ-EC结构域),CA-170(PD-L1/VISTA),CDX-527(CD27/PD-L1),LY-3415244(TIM3/PDL1),和INBRX-105(4-1BB/PDL1)。

[0368] 在一些实施方式中,CD274或PDCD1的小分子抑制剂选自GS-4224、GS-4416、INBC086550和MAX10181。在一些实施方式中,CTLA4的小分子抑制剂包含BPI-002。

[0369] 在各种实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与抗TIGIT抗体(例如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307)组合

[0370] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或激活剂

[0371] 在各种实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂组合,例如以下一种或多种的激动剂:TNFRSF1A(NCBI Gene ID:7132),TNFRSF1B(NCBI Gene ID:7133),TNFRSF4(OX40,CD134;NCBI Gene ID:7293),TNFRSF5(CD40;NCBI Gene ID:958),TNFRSF6(FAS,NCBI Gene ID:355),TNFRSF7(CD27,NCBI Gene ID:939),TNFRSF8(CD30,NCBI Gene ID:943),TNFRSF9(4-1BB,CD137,NCBI Gene ID:3604),TNFRSF10A(CD261,DR4,TRAILR1,NCBI Gene ID:8797),TNFRSF10B(CD262,DR5,TRAILR2,NCBI Gene ID:8795),TNFRSF10C(CD263,TRAILR3,NCBIGene ID:8794),TNFRSF10D(CD264,TRAILR4,NCBI Gene ID:8793),TNFRSF11A(CD265,RANK,NCBI Gene ID:8792),TNFRSF11B(NCBI Gene ID:4982),TNFRSF12A(CD266,NCBI Gene ID:51330),TNFRSF13B(CD267,NCBI Gene ID:23495),TNFRSF13C(CD268,NCBI Gene ID:115650),TNFRSF16(NGFR,CD271,NCBI Gene ID:4804),TNFRSF17(BCMA,CD269,NCBI Gene ID:608),TNFRSF18(GITR,CD357,NCBI Gene ID:8784),TNFRSF19(NCBI Gene ID:55504),TNFRSF21(CD358,DR6,NCBI Gene ID:27242),和TNFRSF25(DR3,NCBIGene ID:8718)。

[0372] 可共同施用的抗TNFRSF4(OX40)抗体实例包括但不限于MEDI6469,MEDI6383,MEDI0562(tavolixizumab),MOXR0916,PF-04518600,RG-7888,GSK-3174998,INCAGN1949,BMS-986178,GBR-8383,ABBV-368,和在WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182,WO2017096281和WO2018089628中描述的那些。

[0373] 可以共同施用的抗TNFRSF5(CD40)抗体实例包括但不限于RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428。

[0374] 在一些实施方式中,抗TNFRSF7(CD27)抗体varlilumab(DX-1127)被共同施用。

[0375] 可以共同施用的抗TNFRSF9(4-1BB,CD137)抗体的实例包括但不限于urelumab、utomilumab(PF-05082566)、AGEN2373和ADG-106。

[0376] 可共同施用的抗TNFRSF18(GITR)抗体的实例包括但不限于MEDI1873,FPA-154,INCAGN-1876,TRX-518,BMS-986156,MK-1248,GWN-323和在WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189和WO2018089628中描述的那些。在一些实施方式中,共同施用靶向TNFRSF4(OX40)和TNFRSF18(GITR)的抗体或其片段。此类抗体描述于例如WO2017096179和WO2018089628中。

[0377] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞接合器

[0378] 在各种实施方式中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与双特异性NK细胞接合器(BiKE)或三特异性NK细胞接合器(TriKE)组合(例如不具有Fc的)或针对NK细胞激活受体的双特异性抗体(例如具有Fc)组合,所述NK细胞激活受体为例如CD16A,C型凝集素受体(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)),天然细胞毒性受体(NKp30、NKp44和NKp46),杀伤细胞C型凝集素样受体(NKp65、NKp80),Fc受体Fc γ R(介导抗体依赖性细胞毒性),SLAM家族受体(例如2B4、SLAM6和SLAM7),杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)(KIR-2DS和KIR-3DS),DNAM-1和CD137(41BB)。可以共同施用的示例性抗CD16双特异性抗体BiKEs或TriKEs包括AFM26(BCMA/CD16A)和AFM-13(CD16/CD30)。适当地,结合抗CD16的双特异性分子可以具有或可以不具有Fc。BiKEs和TriKEs描述于例如Felices等,Methods Mol Biol.(2016)1441:333-346;Fang等,Semin Immunol.(2017)31:37-54中。三特异性NK细胞接合器(TRiKE)的实例包括OXS-3550和CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

[0379] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0380] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与PI3K抑制剂组合。可以与本公开的抗体组合的PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯(idelalisib)、阿培利司(alpelisib)、buparlisib,CAI乳清酸盐(orotate)、copanlisib、duvelisib、gedatolisib、neratinib、panulisib、perifosine、pictilisib、pilaralisib、puquitinib甲磺酸(mesylate)、瑞格色替(rigosertib)、瑞格色替钠(rigosertib sodium)、sonolisib、taselisib、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[0381] α-4/β-7拮抗剂

[0382] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与α-4/β-7拮抗剂组合。可以与本公开的抗体组合的整联蛋白α-4/β-7拮抗剂的实例包括PTG-100、TRK-170、abrilumab、etrolizumab、carotegrast甲基和维多珠单抗(vedolizumab)。

[0383] 可与本公开的抗体组合的HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白质的例子包括DARTs®,DUOBODIES®,BITES®,XmAbs®,TandAbs®,Fab衍生物,bNAb(广泛中和HIV-1抗体),BMS-936559,TMB-360和靶向HIV gp120或gp41的那些,靶向HIV的抗体招募分子,抗CD63单克隆抗体,抗GB病毒C抗体,抗GP120/CD4,CCR5双特异性抗体,抗nef单结构域抗体,抗Rev抗体,源自骆驼科的抗CD18抗体,源自骆驼的抗ICAM-1抗体,DCVax-001,gp140靶向抗体,基于gp41的HIV治疗抗体,人重组mAb(PGT-121),依巴珠单抗,Immuglo,MB-66。以这种方式靶向HIV的药物的实例包括巴维单抗、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3-BNC-117、3BNC 117-LS、3BNC60、D1D2、10-1074、10-1074-LS、GS-9722、DH411-2、BG18、PGT145、PGT121、PGT122、PGT-151、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、MDX010(易普利姆玛(ipilimumab))、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PG9、PG16、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010(易普利姆玛(ipilimumab))、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-

HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07和SF12。HIV双特异性和三特异性抗体的实例包括MGD014、TMB-双特异性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。体内递送的bnAB的实例(例如AAV8-VRC07);编码抗HIV抗体VRC01的mRNA;和编码3BNC117的工程化B细胞(Hartweger等,J.Exp.Med.(2019),1301)。

[0384] 药代动力学增强剂

[0385] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与药代动力学增强剂组合。可与本公开的抗体组合的药代动力学增强剂的实例包括考比司他(cobicistat)和利托那韦(ritonavir)。

[0386] 其他治疗剂

[0387] 可与本公开的抗体组合的其他治疗剂的实例包括在WO 2004/096286(Gilead Sciences)、WO 2006/015261(Gilead Sciences)、W O 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2012/003497(Gilead Sciences)、WO 2012/003498(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2014/100323(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania)、US 2014/0221378(Japan Tobacco)、US 2014/0221380(Japan Tobacco)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US 20140221356(Gilead Sciences)、US 20100143301(Gilead Sciences)和WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)中公开的化合物。

[0388] HIV疫苗

[0389] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与HIV疫苗组合。在各种实施方式中,所述HIV疫苗引发T细胞响应。可以与本文描述的抗体及其片段组合的说明性疫苗包括但不限于病毒载体疫苗(例如沙粒病毒、腺病毒、痘病毒、弹状病毒)和基于核酸的疫苗(例如DNA、RNA和自我复制的RNA)。在一些实施方式中,抗HIV疫苗包含一种或多种多肽疫苗免疫原。可以与本公开的抗体组合的HIV疫苗的实例包括肽疫苗,重组亚单位蛋白疫苗,活载体疫苗,DNA疫苗,CD4衍生的肽疫苗,疫苗组合,腺病毒载体疫苗,黑猩猩腺病毒疫苗(例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3等),基于柯萨奇病毒的疫苗,大猩猩腺病毒疫苗,沙粒病毒疫苗(LCMV,Pichinde),基于麻疹病毒的疫苗,基于水痘带状疱疹的疫苗,基于人副流感病毒3(PIV3)的疫苗,基于痘病毒的疫苗(经修饰的牛痘病毒安卡拉(MVA)、NYVAC和ALVAC株);基于弹状病毒的疫苗,例如VSV和马拉巴病毒;基于阿尔法病毒(例如塞姆利基森林病毒、委内瑞拉马脑炎病毒和辛比斯病毒)的疫苗(参见Lauer,Clinical and Vaccine Immunology,(2017),DOI:10.1128/CVI.00298-16);LNP配制的基于mRNA的治疗性疫苗;LNP配制的自我复制RNA/自我扩增RNA疫苗,rgp120(AIDSVAX),ALVAC HIV(vCP1521/AIDSVAXB/E(gp120)(RV144),单体gp120HIV-1 C型疫苗,Remune,ITV-1,Contre Vir,Ad5-ENVA-48,DCVax-001(CDX-2401),Vacc-4x,Vacc-C5,VAC-3S,多克隆DNA重组腺病毒5(rAd5),rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗,Pennvax-G,Pennvax-GP,Pennvax-G/MVA-CMDR,HIV-TriMix-mRNA疫苗,HIV-LAMP-vax,Ad35,Ad35-GRIN,NAcGM3/VSSP ISA-51,聚ICLC佐剂疫苗,TatImmune,GTU-multiHIV(FIT-06),gp140δV2.TV1+MF-59,rVSVIN HIV-1 gag疫苗,SeV-Gag疫苗,AT-20,DNK-4,ad35-Grin/ENV,TBC-M4,HIVAX,HIVAX-2,NYVAC-HIV-PT1,NYVAC-HIV-PT4,DNA-HIV-PT123,rAAV1-PG9DP,GOVX-B11,GOVX-B21,TVI-HIV-1,Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag),

Paxvax,EN41-UGR7C,EN41-FPA2,PreVaxTat,AE-H,MYM-V101,CombiHIVvac,ADVAX,MYM-V201,MVA-CMDR,DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505),MVGTG-17401,ETV-01,CDX-1401,rcAD26.MOS1.HIV-Env,Ad26.Mod.HIV疫苗,Ad26.Mod.HIV+MVA mos疫苗+gp140,AGS-004,AVX-101,AVX-201,PEP-6409,SAV-001,ThV-01,TL-01,TUTI-16,VGX-3300,IHV-001和病毒样颗粒疫苗,例如假病毒颗粒疫苗,CombiVICHvac,LFn-p24 B/C融合疫苗,基于GTU的DNA疫苗,HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗,抗TAT HIV疫苗,结合多肽疫苗,树突状细胞疫苗(例如,例如DermaVir),基于gag的DNA疫苗,GI-2010,gp41 HIV-1疫苗,HIV疫苗(PIKA佐剂),Ii-key/MHC II类表位杂合肽疫苗,ITV-2,ITV-3,ITV-4,LIPO-5,多包膜Env疫苗,MVA疫苗,Pennvax-GP,pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗,重组肽疫苗(HIV感染),NCI,rgp160HIV疫苗,RNActive HIV疫苗,SCB-703,Tat Oyi疫苗,TBC-M4,治疗性HIV疫苗,UBI HIV gp120,Vacc-4x+罗米地辛,变异gp120多肽疫苗,rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗,DNA.HTI和MVA.HTI,VRC-HIVDNA016-00-VP+VRC-HIVADV014-00-VP,INO-6145,JNJ-9220,gp145 C.6980;基于eOD-GT8 60mer的疫苗,PD-201401,env(A,B,C,A/E)/gag(C)DNA疫苗,gp120(A,B,C,A/E)蛋白疫苗,PDPHV-201401,Ad4-EnvCN54,EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(GLA-SE佐剂),HIV p24gag pri,me-boost质粒DNA疫苗,基于沙粒病毒载体的疫苗(Vaxwave,TheraT),MVA-BN HIV-1疫苗方案,UBI HIV gp120,基于mRNA的预防性疫苗和TBL-1203HI。

[0390] 节育(避孕)联合疗法

[0391] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与节育或避孕方案组合。可以与本公开的抗体组合的用于节育(避孕)的治疗剂包含醋酸环丙孕酮、去氧孕烯醇、二烯诺孕酮、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、乙炔二醇、依托孕烯酮、左氧叶酸酯、左炔诺孕酮、炔雌醇、乙酸烯雌醇、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、诺瑞非斯特罗汀、炔诺酮、诺维炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、醋酸孕酮、醋酸乌利司特及其任何组合。

[0392] 在一个实施方式中,将本文公开的抗体或其药学上可接受的盐与选自以下的一种、两种、三种、四种或更多种其他治疗剂组合:ATRIPLA®(依法韦仑,替诺福韦富马酸替诺福韦和恩曲他滨);COMPLERA®(EVIPLERA®;利匹韦林,替诺福韦富马酸替诺福韦和恩曲他滨);STRIBILD®(依维戈韦(elvitegravir),考比司他(cobicistat),替诺福韦富马酸替诺福韦和恩曲他滨);TRUVADA®(富马酸替诺福韦酯,恩曲他滨;TDF+FTC);DESCOVY®(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨);ODEFSEY®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨和利匹韦林(rilpivirine));GENVOYA®(替诺福韦艾拉酚胺,恩曲他滨,考比司他(cobicistat)和依维戈韦(elvitegravir));阿德福韦阿德福韦酯;考比司他恩曲他滨替诺福韦替诺福韦酯替诺福韦富马酸替索罗非酯;替诺福韦阿拉芬酰胺;替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸盐;TRIUMEQ®(杜鲁格韦,阿巴卡韦和拉米夫定);多洛格韦,硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;雷格列韦拉格列韦和拉米夫定;马拉维罗克恩夫韦肽ALUVIA®(KALETRA®;洛匹那韦和利托那韦);COMBIVIR®(齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM®(LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);TRIZIVIR®(硫酸阿巴卡韦,齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);瑞匹韦林盐酸利比韦林;硫酸阿扎那韦和考比司他(cobicistat);阿扎那韦和考比司他;达芦那韦(darunavir)和考比司他

(cobicistat);阿扎那韦硫酸阿扎那韦;多洛格韦埃替拉韦(elvitegravir);利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;达鲁纳韦;拉米夫定;弹性蛋白;夫沙那韦(fosamprenavir);夫沙那韦依法韦仑钙;依曲韦林;奈非那韦;甲磺酸奈非那韦;干扰素;去羟肌苷;司他夫定;茚地那韦来;硫酸茚地那韦;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平;沙奎那韦甲磺酸;沙奎那韦;阿地白介素(aldesleukin);扎西他滨;提拉那韦;阿普那韦;地拉夫定;甲磺酸地拉夫定;Radha-108(receptol);拉米夫定和替诺福韦富马酸酯;依非韦伦,拉米夫定和替诺福韦富马酸替诺福韦酯;磷腈拉米夫定,奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;和硫酸阿巴卡韦。

[0393] 在一些实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂和逆转录酶的HIV非核苷抑制剂组合。在另一个具体的实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另一个实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂,逆转录酶的HIV非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方式中,本文公开的抗体或其药物组合物与逆转录酶的至少一种HIV核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在另一个实施方式中,本文公开的抗体或其药物组合物与逆转录酶的两种HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0394] 在某些实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二异丙酚、替诺福韦二吡呋酯富马酸酯、替诺福韦二异丙酚半富马酸酯、替诺福韦阿拉芬酰胺或替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸酯组合。

[0395] 在另一个实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与替诺福韦、替诺福韦二甲酚、替诺福韦二甲酚富马酸酯、替诺福韦阿拉芬酰胺或替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸酯组合。

[0396] 在另一个实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合,所述第一附加治疗剂选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯富马酸酯、替诺福韦阿拉芬酰胺和替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸酯,所述第二附加治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定。

[0397] 在另一个实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合,所述第一附加治疗剂选自替诺福韦、替诺福韦二甲酚、替诺福韦二甲酚富马酸酯、替诺福韦阿拉芬酰胺和替诺福韦阿拉芬酰胺半富马酸酯,所述第二附加治疗剂是恩曲他滨。

[0398] 在一些实施方式中,将本文公开的抗体或其药物组合物与第一附加治疗剂(避孕药)组合,所述第一附加治疗剂选自醋酸环丙孕酮、去氧孕烯醇、二烯诺孕酮、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、乙炔二醇、依托孕烯酮、左氧叶酸酯、左炔诺孕酮、炔雌醇、乙酸烯雌醇、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、诺瑞非斯特罗汀、炔诺酮、诺维炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、醋酸孕酮、醋酸乌利司特及其任何组合

[0399] 基因治疗和细胞治疗

[0400] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与基因或细胞治疗方案组合。基因治疗和细胞治疗包括但不限于沉默基因的基因修饰;直接杀死感染细胞的基因方法;免疫细胞的注入,其设计为取代患者自身的大部分免疫系统以增强对感染细胞的免疫反应,或激活患者自身的免疫系统以杀死感染的细胞,或发现并杀死感染的细胞;改变细胞

活性以进一步改变针对感染的内源性免疫反应性的遗传方法。树突状细胞疗法的实例包括AGS-004。CCR5基因编辑剂包括SB-728T。CCR5基因抑制剂包括Cal-1。在一些实施方式中,将表达C34-CCR5/C34-CXCR4的CD4阳性T细胞与本文描述的抗体或其抗原结合片段共同施用。在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段与AGT-103转导的自体T细胞疗法或AAV-eCD4-Ig基因疗法共同施用。

[0401] 基因编辑器

[0402] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与基因编辑器(例如HIV靶向的基因编辑器)组合。在各种实施方式中,基因组编辑系统可以选自CRISPR/Cas9复合物、锌指核酸酶复合物、TALEN复合物、归巢内切核酸酶复合物和大范围核酸酶复合物。示例性的HIV靶向CRISPR/Cas9系统包括但不限于EBT-101。

[0403] CAR-T细胞疗法

[0404] 在一些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段可与经工程化以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群共同施用,其中所述CAR包含HIV抗原结合结构域。HIV抗原包含HIV包膜蛋白或其一部分(gp120)或其一部分(gp120上的CD4结合位点,gp120上的CD4诱导的结合位点,gp120上的N聚糖,gp120的V2,gp41上的膜近端区)。所述免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方式中,所述T细胞是CD4+T细胞、CD8+T细胞或其组合。细胞可以是自体的或同种异体的。HIV CAR-T的实例包括VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗CD4 CART细胞疗法、经基因工程化以表达CD4 CAR和C46肽的自体造血干细胞。

[0405] TCR-T细胞疗法

[0406] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与TCR-T细胞群组合。TCR-T细胞经工程化以靶向存在于病毒感染细胞表面的HIV衍生肽。

[0407] B细胞疗法

[0408] 在某些实施方式中,本文所述的抗体或抗原结合片段与经遗传修饰以表达广泛中和抗体的B细胞群组合,例如3BNC117(Hartweger等,J.Exp.Med.2019,1301,Moffett等,Sci.Immunol.4,eaax0644(2019)2019年5月17日)。

[0409] 试剂盒

[0410] 本公开还涵盖一种试剂盒,其包含一种或多种本文所述的抗体或抗原结合片段或其缀合物。在一个情况下,本文提供了一种药物包装或试剂盒,其包含一个或多个容器(例如小瓶、安瓿),所述容器填充有本文所述的药物组合物的一种或多种成分,例如本文提供的一个或多个抗体。在某些情况下,所述试剂盒包含本文所述的药物组合物。在一个实施方式中,所述试剂盒包含本文公开的抗体或其药物组合物与一种或多种(例如一种、两种、三种、一种或两种或一至三种)另外的治疗剂(例如上文公开的那些)的组合。

[0411] 在一些实施方式中,所述试剂盒在一个或多个容器中包含一个或多个单位剂量的抗体或抗原结合片段或一个或多个多核苷酸。在一些实施方式中,所述试剂盒包含一个或多个单位剂量的抗体或抗原结合片段和用于在单独容器中治疗HIV感染的第二试剂(例如一种或多种另外试剂)。在一些实施方式中,所述试剂盒进一步包含一种或多种单位剂量的toll样受体(TLR)激动剂。在一些实施方式中,所述TLR激动剂是TLR7激动剂或TLR8激动剂。在一些实施方式中,所述TLR7激动剂选自维沙莫德(vesatolimod)、咪喹莫特(imiquimod)和雷西莫特(resiquimod)。在一些实施方式中,所述试剂盒包含一个或多个单位剂量的如

本文所述的抗体或抗原结合片段,和一个或多个单位剂量的第二抗HIV抗体、第三抗HIV抗体或第四抗HIV抗体或其抗原结合片段,其中所述第二抗HIV抗体、所述第三抗HIV抗体或所述第四抗HIV抗体或其抗原结合片段结合至gp120的表位或区域结合,所述gp120的表位或区域选自以下:(i)第三可变环(V3)和/或包含N332寡甘露糖聚糖的高甘露糖区片;(ii)第二可变环(V2)和/或Env三聚体顶点;(iii)gp120/gp41交界面;或(iv)gp120的沉默面。在一些实施方式中,所述第二抗HIV抗体或其抗原结合片段结合至第三可变环(V3)和/或包含N332低聚甘露糖聚糖的高甘露糖区片。在一些实施方式中,所述第二抗HIV抗体与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:GS-9722、PGT-121、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1和VRC29.03。在一些实施方式中,所述第二抗HIV抗体或其抗原结合片段与选自以下的抗体的VH区和VL区竞争或包含所述VH区和所述VL区:GS-9722和PGT-121。在一些实施方式中,所述试剂盒包含两个或更多个单位剂量,其中所述单位剂量是相同的。在一些实施方式中,所述试剂盒包含两个或更多个单位剂量,其中所述单位剂量是不同的。

[0412] 任选地与这样的容器相关的可以是以政府机构规定的规范药品或生物制品的生产、使用或销售的形式的通知,所述通知反映了生产、使用或销售的机构对人力管理的批准。

[0413] 实施例

[0414] 提供以下实施例以说明各种实施方式,但不应被理解为限制本申请的范围。就提及特定材料的程度而言,其仅出于说明的目的,并不旨在限制本申请。本领域技术人员可以无需发明能力且不偏离本申请范围的情况下开发等同的手段或反应物。

[0415] 实施例1:抗体A的ADCC活性

[0416] 使用HIV感染的CEM.NKr.CCR5^{+}Luc^{+}细胞和来自独立健康供体的原代人NK效应细胞在体外测定了抗体对HIV感染的靶CD4^{+} T细胞的ADCC。

[0417] 研究包括对PGT121敏感和对PGT121具有抗性的病毒以及具有对抗体A的Fc的修饰(Fc修饰)的抗体两者。表1总结了在5mg/mL人血清IgG的存在下并使用来自三个独立人供体的原代人NK细胞和被病毒分离物92US712或92US657感染的CEM.NKr.CCR5^{+}Luc^{+}细胞来测定时,抗体A、A-1、A-2、A-3、A-4、A-5和A-6的杀伤力和功效。

[0418] 表1.ADCC活性

[0419]

92US712 感染的细胞								
	ID:	A	A-2	A-1	A-3	A-4	A-5	A-6
Emax（%）	NK 供体 1	48	76	77	77	78	79	68
	NK 供体 2	7	60	62	59	61	61	54
	NK 供体 3	27	60	62	67	64	66	51
EC_{50}（μg/mL）	NK 供体 1	2.23	0.18	0.19	0.07	0.20	0.19	0.27
	NK 供体 2	>100	0.08	0.09	0.08	0.13	0.08	0.54
	NK 供体 3	3.63	0.20	0.16	0.20	0.40	0.09	0.18
92US657 感染的细胞								
	ID:	A	A-2	A-1	A-3	A-4	A-5	A-6
Emax（%）	NK 供体 1	2	59	58	49	52	58	54
	NK 供体 2	0	51	50	49	53	61	53
	NK 供体 3	0	56	52	56	50	61	52
EC_{50}（μg/mL）	NK 供体 1	>100	0.54	0.74	0.68	0.60	0.57	3.93
	NK 供体 2	>100	0.81	0.55	0.67	1.21	0.83	1.21
	NK 供体 3	>100	1.13	0.37	1.39	1.64	0.76	3.21

[0420] 对于Emax＜10％的剂量响应，EC_{50}被注为＞100μg/mL。

[0421] 与体外通过来自独立供体的原代人NK细胞和感染了不同病毒分离物的靶细胞的抗体A相比，Fc修饰的抗体显示出对HIV-1感染的靶CD4T细胞的杀伤的增加(表1)。用来自某些供体的原代NK细胞进行的抗体A介导的最小杀伤(Emax＜10％)，而使用其他供体的NK细胞进行的杀伤则可被检测到。与抗体A相比，Fc修饰的抗体相比于抗体A显示出增强的效力(EC_{50})和HIV-1感染细胞的最大杀伤(Emax)，如在使用来自三个独立健康供体的原代人NK细胞来进行的ADCC测定中所观察到的(表1)。对于抗体A具有活性的供体，观察到的效力增加范围为约10至40倍。通过用22个对PGT121.60中和(例如感染细胞杀伤)具有抗性的独特病毒克隆感染CEM.NKr.CCR5^{+}Luc^{+}细胞来产生一组22个感染靶细胞培养物(参见WO 2017/106346)。在没有竞争性血清IgG的情况下，使用来自健康供体的原代人NK效应细胞，针对该组感染靶细胞评估了抗体A-1和抗体PGT121.60的ADCC活性和广度。对PGT121.60的ADCC具有抗性的感染的靶细胞培养物中有86％(19/22)被抗体A-1杀死(E_{max}＞30％)。抗体A-1介导了被对PGT121.60具有抗性的HIV毒株感染的细胞的ADCC。该评估的结果总结在表2中。

[0422] 表2.抗体A-1和抗体PGT121.60对具有PGT121.60抗性的感染细胞的杀伤。数字描述来自两个供体的ADCC Emax(％)平均值。

[0423]

	ADCC Emax（%）	
病毒	PGT121.60	抗体 A-1
VS001	1.0	26.8
VS002	2.0	22.9
VS003	3.0	44.4
VS004	4.0	31.7
VS007	9	45
VS008	22	60
VS010	10	69
VS011	8.0	34.6
VS017	9.0	40.5
VS023	10.0	0.8
VS026	11.0	31.3
VS029	12.0	1.5
VS030	13.0	39.3
VS032	14.0	29.1

[0424]

VS033	15.0	31.1
VS034	16.0	40.6
VS038	17.0	36.1
VS042	18.0	39.6
VS044	19.0	31.4
VS046	20.0	41.9
VS049	21.0	7.8
VS052	22.0	34.0

[0425] 还通过使用HIV感染的原代$CD4^+$T细胞作为靶细胞并使用自体原代NK细胞、单核细胞和中性粒细胞作为效应细胞,评估了抗体依赖的细胞介导的细胞毒性。

[0426] NK细胞、单核细胞和$CD4^+$T细胞是从由健康供体而得的PBMC分离出来的,而中性粒细胞是从来自健康供体的全血分离出来的。在没有T细胞激活的情况下转染(spinfect)了全部$CD4^+$T细胞,以维持低细胞表面抗原表达水平,并潜在地模仿潜伏感染的$CD4^+$T细胞上的抗原表达水平。使用的病毒分离物是8176和92US076(对抗体A中和敏感)和8398(对抗体A中和具有抗性)。在1mg/ml非特异性人血清IgG(与效应mAb竞争Fc γ R结合)的存在下进行测定。通过使用流式细胞仪检测的$p24^+CD4$ T细胞的减少来测量抗体依赖性杀伤作用。

[0427] 杀伤AUC、EC_{50}(μg/mL)和Emax(%)值列于表3-11中。

[0428] 表3.NK细胞的杀伤AUC

[0429]

病毒	供体	AUC（NK）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	49	108	103	168
	3594	18	142	139	205
302076	0117	26	116	78	18
	3594	28	76	101	26
8398	0117	20	4	0	203
	3594	0	6	15	211

[0430] 表4.NK细胞的杀伤EC50

[0431]

病毒	供体	EC50（NK）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	>100	1.101	0.949	0.246
	3594	>100	0.518	1.350	0.051
302076	0117	>100	1.701	7.602	100.000
	3594	>100	2.613	3.114	72.050
8398	0117	>100	>100	>100	0.339
	3594	>100	>100	>100	0.220

[0432] 表5.NK细胞的杀伤Emax

[0433]

病毒	供体	Emax（NK）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	<20	56	54	65
	3594	<20	62	69	62
302076	0117	<20	68	69	20
	3594	<20	49	64	45
8398	0117	<20	<20	<20	79
	3594	<20	<20	<20	81

[0434] 表6.单核细胞的杀伤AUC

[0435]

病毒	供体	AUC（单核细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	0	83	87	122
	3594	17	141	159	157

[0436]

病毒	供体	AUC（单核细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
302076	0117	24	54	61	24
	3594	138	166	158	108
8398	0117	0	0	4	53
	3594	0	13	4	186

[0437] 表7.单核细胞的杀伤EC50

[0438]

病毒	供体	EC50（单核细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	>100	0.402	0.490	0.232
	3594	>100	0.309	0.202	0.010
302076	0117	10.570	6.514	7.236	>100
	3594	0.006	0.062	0.088	0.019
8398	0117	>100	>100	>100	0.728
	3594	>100	>100	>100	0.201

[0439] 表8.单核细胞的杀伤Emax

[0440]

病毒	供体	Emax（单核细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	0117	<20	34	35	44
	3594	<20	47	57	40
302076	0117	24	46	47	20
	3594	33	49	54	30
8398	0117	<20	<20	<20	25
	3594	<20	<20	<20	67

[0441] 表9.中性粒细胞的杀伤AUC

[0442]

病毒	供体	AUC（中性粒细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	92132	41	74	89	125
	92602	21	47	45	71

[0443] 表10.中性粒细胞的杀伤EC50

[0444]

病毒	供体	EC50（中性粒细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	92132	>100	0.231	0.307	0.012
	92602	>100	1.097	0.199	0.232

[0445] 表11.中性粒细胞的杀伤Emax

[0446]

病毒	供体	Emax（中性粒细胞）			
		A	A-1	1.52.64-1	PGT121.60
8176	92132	<20	29	37	34
	92602	<20	23	<20	25

[0447] 表3-11中展示的结果表明,与CEM细胞的NK介导的ADCC一致,Fc工程化mAb(1.52.64-1、A-1和PGT121.60)相比于抗体A也显示出增加的NK细胞、单核细胞和中性粒细胞对HIV感染的原代CD4 T细胞杀伤。

[0448] 实施例2:抗体运动(Campaign)

[0449] 将抗体A和抗体B的序列与人种系进行比较,其揭示了在CDR的内部和外部两者处的几种突变、插入和缺失。简而言之,在重链(HC)的位置72-78处识别出重链骨架区3(HC FR3)中的种系错配的连续区。在HC FR3的位置74和75之间识别出四个氨基酸插入。在轻链(LC)的位置27-30处在CDR L1中识别出种系缺失。在轻链骨架区3(LC FR3)中位置65-77处识别出种系错配的连续区。在LC FR3中位置72-74处识别出N72连接共有糖基化基序。在位置92-95处识别出CDR L3中的种系缺失。在人IgG轻链中高度保守的两个残基(F98和G99)在抗体A和抗体B两者中突变。

[0450] 对ExpiCHO表达的抗体A进行了质谱研究以确定在LC位置72-74处是否存在糖基化。进行了加速压力和效力测定以查看抗体A或其变体中是否存在任何化学不稳定性(liability)(例如氧化、脱酰胺等)。由于高度的体细胞超突变,进行了一级序列的T细胞表位作图以识别潜在免疫原性基序。另外,进行了迭代蛋白质工程运动以产生没有N72糖基化基序和/或具有与人类种系更接近的整体匹配的新抗体。不受任何理论的束缚,该运动可产生具有期望的特性(包括但不限于降低的免疫原性风险,等于或优于抗体A或抗体B的HIV中和效力和广度,和/或改善的生物物理和开发特性)的新抗体。

[0451] 表12提供了本文公开的抗gp120抗体的VH和VL CDR的SEQ ID NO(根据Kabat定义)。

[0452]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO						
抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
A-1	137	138	139	140	141	142
A	137	138	139	140	141	142
1v2-1	137	138	139	140	141	142
1.2.1-1	137	138	139	140	141	142
1.1.2-1	137	138	139	140	141	142
1.2.2-1	137	138	139	140	141	142
1.3.1-1	137	138	139	140	141	142
1.4.1-1	137	138	139	140	141	142
1.5.1-1	137	138	139	140	141	142
1.6.1-1	137	138	139	140	141	142
1.7.1-1	137	138	139	140	141	142
1.8.1-1	137	138	139	140	141	142
1.9.1-1	137	138	139	140	141	142
1.10.1-1	159	138	139	140	141	142
1.11.1-1	159	138	139	140	141	142
1.15.1-1	137	160	139	140	141	142
1.16.1-1	137	161	139	140	141	142

[0453]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO

抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.17.1-1	137	162	139	140	141	142
1.18.1-1	137	163	139	140	141	142
1.19.1-1	137	138	139	140	141	142
1.20.1-1	137	138	139	140	141	142
1.21.1-1	137	138	139	140	141	142
1.22.1-1	137	138	139	140	141	142
1.24.1-1	137	138	139	140	141	142
1.25.1-1	137	138	139	140	141	142
1.26.1-1	137	138	139	140	141	142
1.27.1-1	137	138	164	140	141	142
1.28.1-1	137	138	164	140	141	142
1.29.1-1	137	138	139	140	141	142
1.30.1-1	137	138	139	140	141	142
1.1.3-1	137	138	139	140	141	142
1.1.4-1	137	138	139	140	141	142
1.1.5-1	137	138	139	140	141	142
1.1.6-1	137	138	139	140	165	142
1.1.7-1	137	138	139	140	166	142
1.1.8-1	137	138	139	140	168	142
1.1.9-1	137	138	139	140	167	142
1.1.10-1	137	138	139	140	141	142
1.1.11-1	137	138	139	140	141	142
1.1.12-1	137	138	139	140	141	142
1.1.13-1	137	138	139	140	141	142
1.1.14-1	137	138	139	140	141	142
1.1.15-1	137	138	139	140	141	142
1.1.16-1	137	138	139	140	141	142
1.1.17-1	137	138	139	140	141	142
1.1.18-1	137	138	139	140	141	142
1.1.19-1	137	138	139	140	141	142

[0454]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO						
抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.20-1	137	138	139	140	141	142
1.1.21-1	137	138	139	140	141	142
1.1.22-1	137	138	139	140	141	142
1.1.23-1	137	138	139	140	141	142
1.1.24-1	137	138	139	140	141	142
1.1.25-1	137	138	139	140	141	142
1.1.26-1	137	138	139	140	141	142
1.1.27-1	137	138	139	140	141	142
1.1.28-1	137	138	139	140	141	142
1.1.29-1	137	138	139	140	141	142
1.1.30-1	137	138	139	140	141	142
1.12.15-1	137	138	139	140	141	142
1.13.15-1	137	138	139	140	141	142
1.14.15-1	137	138	139	140	141	142
1.12.17-1	137	138	139	140	141	142
1.13.17-1	137	138	139	140	141	142
1.14.17-1	137	138	139	140	141	142
1.31.1-1	137	138	139	140	141	142
1.32.1-1	137	138	139	140	141	142
1.33.1-1	137	138	139	140	141	142
1.34.1-1	137	138	164	140	141	142
1.35.1-1	159	138	164	140	141	142
1.36.1-1	159	138	164	140	141	142
1.1.31-1	137	138	139	140	141	142
1.31.31-1	137	138	139	140	141	142
1.32.31-1	137	138	139	140	141	142
1.33.31-1	137	138	139	140	141	142
1.34.31-1	137	138	164	140	141	142
1.35.31-1	159	138	164	140	141	142
1.36.31-1	159	138	164	140	141	142

[0455]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO

抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.32-1	137	138	139	140	141	142
1.31.32-1	137	138	139	140	141	142
1.32.32-1	137	138	139	140	141	142
1.33.32-1	137	138	139	140	141	142
1.34.32-1	137	138	164	140	141	142
1.35.32-1	159	138	164	140	141	142
1.36.32-1	159	138	164	140	141	142
1.1.33-1	137	138	139	140	166	142
1.31.33-1	137	138	139	140	166	142
1.32.33-1	137	138	139	140	166	142
1.33.33-1	137	138	139	140	166	142
1.34.33-1	137	138	164	140	166	142
1.35.33-1	159	138	164	140	166	142
1.36.33-1	159	138	164	140	166	142
1.1.34-1	137	138	139	140	166	142
1.31.34-1	137	138	139	140	166	142
1.32.34-1	137	138	139	140	166	142
1.33.34-1	137	138	139	140	166	142
1.34.34-1	137	138	164	140	166	142
1.35.34-1	159	138	164	140	166	142
1.36.34-1	159	138	164	140	166	142
1.1.35-1	137	138	139	140	166	142
1.31.35-1	137	138	139	140	166	142
1.32.35-1	137	138	139	140	166	142
1.33.35-1	137	138	139	140	166	142
1.34.35-1	137	138	164	140	166	142
1.35.35-1	159	138	164	140	166	142
1.36.35-1	159	138	164	140	166	142
1.1.36-1	137	138	139	140	166	142
1.31.36-1	137	138	139	140	166	142

[0456]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO						
抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.32.36-1	137	138	139	140	166	142
1.33.36-1	137	138	139	140	166	142
1.34.36-1	137	138	164	140	166	142
1.35.36-1	159	138	164	140	166	142
1.36.36-1	159	138	164	140	166	142
1.1.37-1	137	138	139	140	141	142
1.1.38-1	137	138	139	140	141	142
1.1.39-1	137	138	139	140	141	142
1.1.40-1	137	138	139	140	141	142
1.1.41-1	137	138	139	140	141	142
1.1.42-1	137	138	139	140	141	142
1.1.43-1	137	138	139	140	141	142
1.1.44-1	137	138	139	140	141	142
1.1.45-1	137	138	139	140	141	142
1.1.46-1	137	138	139	140	141	142
1.1.47-1	137	138	139	140	141	142
1.1.48-1	137	138	139	140	141	142
1.1.49-1	137	138	139	140	141	142
1.37.51-1	137	138	139	140	141	142
1.8.52-1	137	138	139	140	141	142
1.1.54-1	137	138	139	140	141	142
A-2	137	138	139	140	141	142
B-1	153	138	154	140	141	142
2.1.2-1	153	138	154	140	141	142
1.1.64-1	137	138	139	140	141	142
1.1.67-1	137	138	139	140	141	142
1.1.72-1	137	138	139	140	141	142
1.1.75-1	137	138	139	140	141	142
1.1.78-1	137	138	139	140	141	142
A-3	137	138	139	140	141	142

[0457]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO						
抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
A-4	137	138	139	140	141	142
A-5	137	138	139	140	141	142
A-6	137	138	139	140	141	142
1.41.5-1	137	138	139	140	141	142
1.41.81-1	137	138	139	140	141	142
1.1.82-1	137	138	139	140	141	142
1.41.83-1	137	138	139	140	141	142
1.1.84-1	137	138	139	140	141	142
1.41.85-1	137	138	139	140	141	142
1.41.86-1	137	138	139	140	141	142
1.41.87-1	137	138	139	140	141	142
1.1.88-1	137	138	139	140	141	142
1.41.89-1	137	138	139	140	141	142
1.1.90-1	137	138	139	140	141	142
1.41.91-1	137	138	139	140	141	142
1.41.92-1	137	138	139	140	141	142
1.41.93-1	137	138	139	140	141	142
1.1.94-1	137	138	139	140	141	142
1.41.95-1	137	138	139	140	141	142
1.1.96-1	137	138	139	140	141	142
1.41.97-1	137	138	139	140	141	142
1.41.98-1	137	138	139	140	141	142
1.41.99-1	137	138	139	140	141	142
1.1.100-1	137	138	139	140	141	142
1.41.101-1	137	138	139	140	141	142
1.1.102-1	137	138	139	140	141	142
1.41.103-1	137	138	139	140	141	142
1.1.110-1	137	138	139	140	141	142
1.1.111-1	137	138	139	140	141	142
1.1.112-1	137	138	139	140	141	142

[0458]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO

抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.113-1	137	138	139	140	141	142
2.1.3-1	153	138	154	140	141	142
2.1.4-1	153	138	154	140	141	142
2.2.1-1	137	138	139	140	141	142
2.3.1-1	153	138	139	140	141	142
3.1.8-1	137	138	139	140	141	142
2.2.8-1	137	138	139	140	141	142
2.3.8-1	153	138	139	140	141	142
3.1.9-1	137	138	139	140	141	142
2.2.9-1	137	138	139	140	141	142
2.3.9-1	153	138	139	140	141	142
1.1.115-1	137	138	139	140	141	142
3.1.10-1	137	138	139	140	141	142
2.2.10-1	137	138	139	140	141	142
2.3.10-1	153	138	139	140	141	142
1.1.116-1	137	138	139	140	141	142
3.1.11-1	137	138	139	140	141	142
2.2.11-1	137	138	139	140	141	142
2.3.11-1	153	138	139	140	141	142
1.1.117-1	137	138	139	140	141	142
3.1.12-1	137	138	139	140	141	142
2.2.12-1	137	138	139	140	141	142
2.3.12-1	153	138	139	140	141	142
1.1.118-1	137	138	139	140	141	142
3.1.13-1	137	138	139	140	141	142
2.2.13-1	137	138	139	140	141	142
2.3.13-1	153	138	139	140	141	142
3.1.14-1	137	138	139	140	141	142
2.2.14-1	137	138	139	140	141	142
2.3.14-1	153	138	139	140	141	142

[0459]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO

抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
3.1.5-1	137	138	139	140	141	142
2.2.5-1	137	138	139	140	141	142
2.3.5-1	153	138	139	140	141	142
3.1.15-1	137	138	139	140	141	142
2.2.15-1	137	138	139	140	141	142
2.3.15-1	153	138	139	140	141	142
1.1.119-1	137	138	139	140	141	142
3.1.7-1	137	138	139	140	141	142
2.2.7-1	137	138	139	140	141	142
2.3.7-1	153	138	139	140	141	142
3.1.2-1	137	138	139	140	141	142
2.2.2-1	137	138	139	140	141	142
2.3.2-1	153	138	139	140	141	142
3.1.16-1	137	138	139	140	141	142
2.2.16-1	137	138	139	140	141	142
2.3.16-1	153	138	139	140	141	142
3.1.17-1	137	138	139	140	141	142
2.2.17-1	137	138	139	140	141	142
2.3.17-1	153	138	139	140	141	142
3.1.18-1	137	138	139	140	141	142
2.2.18-1	137	138	139	140	141	142
2.3.18-1	153	138	139	140	141	142
1.1.120-1	137	138	139	140	141	142
3.1.19-1	137	138	139	140	141	142
2.2.19-1	137	138	139	140	141	142
2.3.19-1	153	138	139	140	141	142
1.1.121-1	137	138	139	140	141	142
3.1.20-1	137	138	139	140	141	142
2.2.20-1	137	138	139	140	141	142
2.3.20-1	153	138	139	140	141	142

[0460]

表 12. 抗体的 VH 和 VL CDR 的 SEQ ID NO						
抗体名称	VHCDR1	VHCDR2	VHCDR3	VLCDR1	VLCDR2	VLCDR3
1.1.122-1	137	138	139	140	141	142
1.1.123-1	137	138	139	140	141	142
1.1.124-1	137	138	139	140	141	142
1.1.125-1	137	138	139	140	141	142
1.1.126-1	137	138	139	140	141	142
1.1.127-1	137	138	139	140	141	142
1.1.128-1	137	138	139	140	141	142
1.1.129-1	137	138	139	140	141	142
1.1.130-1	137	138	139	140	141	142
1.1.131-1	137	138	139	140	141	142
1.1.132-1	137	138	139	140	141	142
1.1.133-1	137	138	139	140	141	142
1.1.134-1	137	138	139	140	141	142
1.1.135-1	137	138	139	140	141	142
1.1.138-1	137	138	139	570	141	142
1.42.1-1	137	138	139	140	141	142
1.43.1-1	137	138	139	140	141	142
1.44.1-1	137	138	139	140	141	142
1.45.1-1	137	138	139	140	141	142
1.46.1-1	153	138	139	140	141	142
1.47.1-1	137	138	139	140	141	142
1.49.1-1	137	138	139	140	141	142
1.50.1-1	137	138	139	140	141	142
1.51.1-1	137	138	154	140	141	142
1.1.104-1	137	138	139	140	141	142
3-1	137	138	139	140	141	142
1.52.1-1	137	138	139	140	141	142
1.52.64-1	137	138	139	140	141	142
1.52.90	137	138	139	140	141	142
2.4.1-1	153	138	139	140	141	142

[0461] 表13提供了本文公开的抗gp120抗体的VH、VL、重链和轻链的SEQ ID NO。

[0462]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO				
抗体名称	VH	VL	HC	LC
B	181	222	1	48
A-1	182	223	2	49
A	182	223	3	49
C-1	183	224	4	50
1v2-1	184	223	5	49
1.2.1-1	185	223	6	49
1.1.2-1	182	225	2	50
1.2.2-1	185	225	6	50
1.3.1-1	186	223	7	49
1.4.1-1	187	223	8	49
1.5.1-1	188	223	9	49
1.6.1-1	189	223	10	49
1.7.1-1	190	223	11	49
1.8.1-1	191	223	12	49
1.9.1-1	192	223	13	49
1.10.1-1	193	223	14	49
1.11.1-1	194	223	15	49
1.15.1-1	195	223	16	49
1.16.1-1	196	223	17	49
1.17.1-1	197	223	18	49
1.18.1-1	198	223	19	49
1.19.1-1	199	223	20	49
1.20.1-1	200	223	21	49
1.21.1-1	201	223	22	49
1.22.1-1	202	223	23	49
1.24.1-1	203	223	24	49
1.25.1-1	204	223	25	49

[0463]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO

抗体名称	VH	VL	HC	LC
1.26.1-1	205	223	26	49
1.27.1-1	206	223	27	49
1.28.1-1	207	223	28	49
1.29.1-1	208	223	29	49
1.30.1-1	209	223	30	49
1.1.3-1	182	226	2	51
1.1.4-1	182	227	2	52
1.1.5-1	182	228	2	53
1.1.6-1	182	229	2	54
1.1.7-1	182	230	2	55
1.1.8-1	182	231	2	56
1.1.9-1	182	232	2	57
1.1.10-1	182	233	2	58
1.1.11-1	182	234	2	59
1.1.12-1	182	235	2	60
1.1.13-1	182	236	2	61
1.1.14-1	182	237	2	62
1.1.15-1	182	238	2	63
1.1.16-1	182	239	2	64
1.1.17-1	182	240	2	65
1.1.18-1	182	241	2	66
1.1.19-1	182	242	2	67
1.1.20-1	182	243	2	68
1.1.21-1	182	244	2	69
1.1.22-1	182	245	2	70
1.1.23-1	182	246	2	71
1.1.24-1	182	247	2	72
1.1.25-1	182	248	2	73
1.1.26-1	182	249	2	74
1.1.27-1	182	250	2	75

[0464]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO				
抗体名称	VH	VL	HC	LC
1.1.28-1	182	251	2	76
1.1.29-1	182	252	2	77
1.1.30-1	182	253	2	78
1.12.15-1	210	238	31	63
1.13.15-1	211	238	32	63
1.14.15-1	212	238	33	63
1.12.17-1	210	240	31	65
1.13.17-1	211	240	32	65
1.14.17-1	212	240	33	65
1.31.1-1	213	223	34	49
1.32.1-1	214	223	35	49
1.33.1-1	215	223	36	49
1.34.1-1	216	223	37	49
1.35.1-1	217	223	38	49
1.36.1-1	218	223	39	49
1.1.31-1	182	254	2	79
1.31.31-1	213	254	34	79
1.32.31-1	214	254	35	79
1.33.31-1	215	254	36	79
1.34.31-1	216	254	37	79
1.35.31-1	217	254	38	79
1.36.31-1	218	254	39	79
1.1.32-1	182	255	2	80
1.31.32-1	213	255	34	80
1.32.32-1	214	255	35	80
1.33.32-1	215	255	36	80
1.34.32-1	216	255	37	80
1.35.32-1	217	255	38	80
1.36.32-1	218	255	39	80
1.1.33-1	182	256	2	81

[0465]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO				
抗体名称	VH	VL	HC	LC
1.31.33-1	213	256	34	81
1.32.33-1	214	256	35	81
1.33.33-1	215	256	36	81
1.34.33-1	216	256	37	81
1.35.33-1	217	256	38	81
1.36.33-1	218	256	39	81
1.1.34-1	182	257	2	82
1.31.34-1	213	257	34	82
1.32.34-1	214	257	35	82
1.33.34-1	215	257	36	82
1.34.34-1	216	257	37	82
1.35.34-1	217	257	38	82
1.36.34-1	218	257	39	82
1.1.35-1	182	258	2	83
1.31.35-1	213	258	34	83
1.32.35-1	214	258	35	83
1.33.35-1	215	258	36	83
1.34.35-1	216	258	37	83
1.35.35-1	217	258	38	83
1.36.35-1	218	258	39	83
1.1.36-1	182	259	2	84
1.31.36-1	213	259	34	84
1.32.36-1	214	259	35	84
1.33.36-1	215	259	36	84
1.34.36-1	216	259	37	84
1.35.36-1	217	259	38	84
1.36.36-1	218	259	39	84
1.1.37-1	182	260	2	85
1.1.38-1	182	261	2	86
1.1.39-1	182	262	2	87

[0466]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO				
抗体名称	VH	VL	HC	LC
1.1.40-1	182	263	2	88
1.1.41-1	182	264	2	89
1.1.42-1	182	265	2	90
1.1.43-1	182	266	2	91
1.1.44-1	182	267	2	92
1.1.45-1	182	268	2	93
1.1.46-1	182	269	2	94
1.1.47-1	182	270	2	95
1.1.48-1	182	271	2	96
1.1.49-1	182	272	2	97
1.37.51-1	219	273	40	98
1.8.52-1	191	274	12	99
1.1.54-1	182	275	2	100
A-2	182	223	41	49
B-1	220	276	42	101
2.1.2-1	220	277	42	102
1.1.64-1	182	278	2	103
1.1.67-1	182	279	2	104
1.1.72-1	182	280	2	105
1.1.75-1	182	281	2	106
1.1.78-1	182	282	2	107
A-3	182	223	43	49
A-4	182	223	44	49
A-5	182	223	45	49
A-6	182	223	46	49
1.41.5-1	221	228	47	53
1.41.81-1	221	283	47	108
1.1.82-1	182	284	2	109
1.41.83-1	221	285	47	110
1.1.84-1	182	286	2	111

[0467]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO

抗体名称	VH	VL	HC	LC
1.41.85-1	221	287	47	112
1.41.86-1	221	288	47	113
1.41.87-1	221	289	47	114
1.1.88-1	182	290	2	115
1.41.89-1	221	291	47	116
1.1.90-1	182	292	2	117
1.41.91-1	221	293	47	118
1.41.92-1	221	294	47	119
1.41.93-1	221	295	47	120
1.1.94-1	182	296	2	121
1.41.95-1	221	297	47	122
1.1.96-1	182	298	2	123
1.41.97-1	221	299	47	124
1.41.98-1	221	300	47	125
1.41.99-1	221	301	47	126
1.1.100-1	182	302	2	127
1.41.101-1	221	303	47	128
1.1.102-1	182	304	2	129
1.41.103-1	221	305	47	130
1.1.110-1	182	306	2	131
1.1.111-1	182	307	2	132
1.1.112-1	182	308	2	133
1.1.113-1	182	309	2	134
2.1.3-1	220	310	42	135
2.1.4-1	220	311	42	136
2.2.1-1	465	276	517	101
2.3.1-1	466	276	518	101
3.1.8-1	182	479	2	531
2.2.8-1	465	479	517	531
2.3.8-1	466	479	518	531

[0468]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO

抗体名称	VH	VL	HC	LC
3.1.9-1	182	480	2	532
2.2.9-1	465	480	517	532
2.3.9-1	466	480	518	532
1.1.115-1	182	481	2	533
3.1.10-1	182	482	2	534
2.2.10-1	465	482	517	534
2.3.10-1	466	482	518	534
1.1.116-1	182	483	2	535
3.1.11-1	182	484	2	536
2.2.11-1	465	484	517	536
2.3.11-1	466	484	518	536
1.1.117-1	182	485	2	537
3.1.12-1	182	486	2	538
2.2.12-1	465	486	517	538
2.3.12-1	466	486	518	538
1.1.118-1	182	487	2	539
3.1.13-1	182	488	2	540
2.2.13-1	465	488	517	540
2.3.13-1	466	488	518	540
3.1.14-1	182	489	2	541
2.2.14-1	465	489	517	541
2.3.14-1	466	489	518	541
3.1.5-1	182	491	2	542
2.2.5-1	465	491	517	542
2.3.5-1	466	491	518	542
3.1.15-1	182	492	2	543
2.2.15-1	465	492	517	543
2.3.15-1	466	492	518	543
1.1.119-1	182	493	2	544
3.1.7-1	182	494	2	545

[0469]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO				
抗体名称	VH	VL	HC	LC
2.2.7-1	465	494	517	545
2.3.7-1	466	494	518	545
3.1.2-1	182	277	2	102
2.2.2-1	465	277	517	102
2.3.2-1	466	277	518	102
3.1.16-1	182	495	2	546
2.2.16-1	465	495	517	546
2.3.16-1	466	495	518	546
3.1.17-1	182	496	2	547
2.2.17-1	465	496	517	547
2.3.17-1	466	496	518	547
3.1.18-1	182	497	2	548
2.2.18-1	465	497	517	548
2.3.18-1	466	497	518	548
1.1.120-1	182	498	2	549
3.1.19-1	182	499	2	550
2.2.19-1	465	499	517	550
2.3.19-1	466	499	518	550
1.1.121-1	182	500	2	551
3.1.20-1	182	501	2	552
2.2.20-1	465	501	517	552
2.3.20-1	466	501	518	552
1.1.122-1	182	502	2	553
1.1.123-1	182	503	2	554
1.1.124-1	182	504	2	555
1.1.125-1	182	505	2	556
1.1.126-1	182	506	2	557
1.1.127-1	182	507	2	558
1.1.128-1	182	508	2	559
1.1.129-1	182	509	2	560

[0470]

表 13. 抗 gp120 抗体的 VH、VL、重链和轻链的 SEQ ID NO

抗体名称	VH	VL	HC	LC
1.1.130-1	182	510	2	561
1.1.131-1	182	511	2	562
1.1.132-1	182	512	2	563
1.1.133-1	182	513	2	564
1.1.134-1	182	514	2	565
1.1.135-1	182	515	2	566
1.1.138-1	182	569	2	568
1.42.1-1	467	223	519	49
1.43.1-1	468	223	520	49
1.44.1-1	469	223	521	49
1.45.1-1	470	223	522	49
1.46.1-1	471	223	523	49
1.47.1-1	472	223	524	49
1.49.1-1	474	223	526	49
1.50.1-1	475	223	527	49
1.51.1-1	476	223	528	49
1.1.104-1	182	516	2	567
3-1	182	276	2	101
1.52.1-1	477	223	529	49
1.52.64-1	477	278	529	103
1.52.90	477	292	529	117
2.4.1-1	478	276	530	101

[0471] 实施例3:质谱分析

[0472] 在ExpiCHO细胞中瞬时表达抗体A-1并使用标准方法来对其进行蛋白A纯化。通过使用4M盐酸胍和50mM DTT(最终浓度)并在60℃下加热20分钟来变性和还原样品。在BEH C4反相色谱柱上分离还原的重链和轻链(在注入Waters Synapt G2Si混合型飞行时间质谱仪的源头之前)时,对样品进行在线脱盐。使用最大熵去卷积算法将多电荷蛋白质峰包去卷积。结果显示抗体A轻链被糖基化。观察到的轻链质谱显示了G0-聚糖修饰的存在以及其他与聚糖相关的质量异质性。该观察与抗体AVL结构域(NLT)中N72共有糖基化基序的存在和在该位置处显示糖基化的抗体A的先前的晶体结构相符(Zhou等,Immunity,39:245-258(2013);Klein等,Cell,153:126-138(2013))。

[0473] 实施例4:加速应力诱导的效力损失

[0474] 为了确定化学不稳定性,对A-1进行了加速热稳定性研究(应力组)。抗体在25℃和

37℃下pH 5.9处受应力(类似制剂的应力),并在37℃下pH 7.4处受应力(模拟类似生理的应力)。除2、4和6周外,在T0时拉伸并冷冻样品。在实施其他方法之前,对选定的样品进行针对应力诱导的效力损失的筛选。用于受应力的A-1样品的效力测定是ADCC报告测定,所述测定使用一种报告细胞,在其细胞表面上的Fcγ RIIIa受体通过功能性mAb的Fc和Fab结构域被系链(tether)至靶细胞时,所述报告细胞表达荧光素酶。所述测定中的靶细胞表达与A-1Fab结合的HIVEnv糖蛋白。荧光素酶化学计量地转化过量的发光底物,从而产生在所述测定中测得的光。响应曲线指示抗体效力。

[0475] 如图1所示,A-1最显著的效力损失发生在pH 5.9条件下。接下来,我们在应力组上进行了肽图分析以识别应力诱导的化学修饰,从而导致在pH 5.9处失去活性。我们还对pH 7.4的受应力的样品进行了肽以识别在类似生理的条件下易于发生的修饰。

[0476] 在用胞内蛋白酶Lys-C消化之前,变性、还原并用碘乙酰胺烷基化了抗体A-1应力组样品。随后在Thermo Q-Exactive HF质谱仪上通过反相LC-MS/MS分析了蛋白质消化物。使用Thermo Pepfinder和Xcalibur软件分析了肽图,同时在Microsoft Excel中进一步分析了离子列表。由于我们的ADCC报告子数据显示在pH 5.9条件下最显著的效力损失,因此我们在离子列表中搜索了随时间发生的修饰,但这是pH 5.9条件所独有的。pH 5.9条件所独有的最显著的应力诱导的时间依赖性修饰是作为氧添加(+15.99Da)的在肽T_{55}GQPNNPRQFQGRVSLTRHASWDFDTFSFYMDLK$_{88}$(T55-K88)(SEQ ID NO:630)上观察到的mAb重链中的色氨酸76的氧化和进一步转化至犬尿氨酸(+3.99Da)。为了对这些转化进行相对定量,计算来自Pepfinder离子列表输出的两个氧化变体的峰强度的总和,然后将其与所有修饰的和未修饰的T55-K88肽峰强度的总和进行比较。在各种应力条件下所得的氧化肽总和输出显示于图2中。我们是基于这些研究确定了W74a(Kabat,FR3插入)氧化是抗体A-1药物稳定性的潜在风险。

[0477] 除了在pH 5.9条件下观察到的重链W74a处的显著氧化外,在T0时在构建体上观察到在轻链位置N26处约8-9%的脱酰胺,并且所述脱酰胺在pH 7.4孵育条件下进一步增加。报告的脱酰胺百分比反映了天冬酰胺脱酰胺化为天冬氨酸(+0.98Da)、异天冬氨酸(+0.98)和天冬氨酰琥珀酰亚胺(-17.03Da)的组合,并且在轻链肽D_1IQMTQSPSSLSASVGDTVTITCQANGYLNWYQQRRGK$_{38}$(SEQ ID NO:361)上观察到。结果描绘于图3中。

[0478] 尽管它是抗体骨架的一部分,重链残基W74a被发现在形成抗体互补位的一部分的异化(anusual)骨架插入环内,并因此直接接触HIV gp120(Lee等,2017.Immunity 46:690-702)。轻链残基N26是CDR1中NG脱酰胺风险基序的一部分,其通过抗体A-1中异常的种系缺失形成。像W74a一样,N26构成互补位的一部分,并预计会与HIV gp 120的元素接触。基于可用的结构模型,我们接下来设计了15个突变体的组,这些突变体被设计为去除W74a氧化位点和N26脱酰胺基序。在HIV中和测定中筛选突变(参见实施例10)以识别去除了W74a但对抗体A-1的中和效力或广度影响最小的变体。

[0479] 实施例5:T细胞表位作图

[0480] 为了评估免疫原性并识别免疫优势的T细胞表位,使用了AntitopeEpi-Screen T细胞表位作图测定以筛选覆盖整个抗体A LC和HC Fv序列的重叠的15-聚体肽。所述测定的背景供体响应(n=50个供体)为8%。在所述测定中,>10%的响应将被认为是阳性的。在抗体A HC和LC上的T细胞表位作图结果识别出了单肽,GDTVTITCQANGYLN(SEQ ID NO:320),所

述单肽包含推定的T细胞表位,其在抗体A轻链中的供体响应率为18%。

[0481] 使用antitope iTope算法对核心9-聚体的计算预测识别VTITCQANG(SEQ ID NO:321)为肽内的潜在的MHCII结合9-聚体核心,其残基V19为P1锚定位置。如在共晶体结构中所观察到的,该表位的C末端与CDR L1中的非种系残基重叠,已知所述非种系残基与gp120抗原接触。为避免通过CDR L1的种系回复来破坏抗原结合,通过在P1锚定位置处引入LC V19A突变来去除该表位。

[0482] 实施例6:抗体表征

[0483] 使用扫描和组合诱变来生成其他抗体以评估种系回复和聚糖去除对抗体A的生物物理和功能影响。以384孔的形式在抗体A-1的EC_{50}浓度下对三个独特的HIV gp 120抗原进行了单点ELISA测定,并归一化至板对照。并行进行DSF测定以评估突变对Fab解链温度(Tm)的影响。结果示于表14中。

[0484] 表14.通过ELISA和DSF进行的抗体表征

[0485]

抗体	ELISA gp120 Bal (A_{450})	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A_{450})	ELISA gp120 CAAN (A_{450})	ELISA BSA (A_{450})	DSF Fab Tm (°C)
A-1	0.91	0.94	1.06	0.06	79.69
1.2.2-1	0.91	0.97	0.80	0.06	79.65
1.2.1-1	0.93	1.02	1.01	0.07	79.35
1.3.1-1	0.97	1.13	0.94	0.06	77.85
1.4.1-1	1.04	1.19	0.96	0.06	78.90
1.5.1-1	0.92	1.15	1.07	0.06	82.02
1.6.1-1	0.95	1.10	0.90	0.06	78.27
1.7.1-1	0.98	1.08	1.04	0.06	79.56
1.8.1-1	0.86	0.94	0.90	0.06	78.77
1.9.1-1	1.08	1.23	0.98	0.06	82.40
1.10.1-1	0.95	1.03	0.94	0.06	78.23
1.11.1-1	0.93	0.57	0.75	0.09	71.14
1.15.1-1	0.87	1.24	1.38	0.06	71.14
1.16.1-1	0.92	0.90	0.87	0.07	72.77
1.17.1-1	0.84	0.31	0.70	0.06	71.27
1.18.1-1	0.97	1.36	1.18	0.07	71.39
1.19.1-1	0.85	0.96	0.93	0.06	80.03
1.20.1-1	0.89	0.91	0.80	0.06	77.78
1.21.1-1	0.87	0.82	0.77	0.07	78.28
1.22.1-1	1.03	0.78	0.87	0.06	77.15
1v2-1	1.03	1.29	1.00	0.08	79.28
1.24.1-1	0.98	1.09	0.90	0.06	75.02
1.25.1-1	1.07	1.03	1.16	0.06	77.16
1.26.1-1	0.81	0.94	1.00	0.06	78.54
1.27.1-1	0.86	0.86	0.86	0.07	75.28

[0486]

抗体	ELISA gp120 Bal (A_{450})	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A_{450})	ELISA gp120 CAAN (A_{450})	ELISA BSA (A_{450})	DSF Fab Tm (°C)
1.28.1-1	1.05	0.99	0.99	0.06	76.03
1.29.1-1	1.03	0.98	1.08	0.06	80.04
1.30.1-1	0.81	1.03	1.05	0.06	79.17
1.1.2-1	0.95	1.01	0.93	0.06	78.54
1.1.3-1	0.97	0.97	1.00	0.07	79.29
1.1.4-1	0.96	1.07	1.09	0.06	79.42
1.1.5-1	0.90	0.93	0.90	0.06	78.41
1.1.6-1	0.91	0.41	0.46	0.07	78.92
1.1.7-1	0.95	1.02	1.00	0.06	78.89
1.1.8-1	1.01	0.37	0.50	0.06	79.40
1.1.9-1	0.98	1.09	0.93	0.07	77.81
1.1.10-1	0.94	1.02	1.10	0.06	78.89
1.1.11-1	0.92	0.93	1.03	0.06	78.64
1.1.12-1	1.05	1.13	1.02	0.06	78.52
1.1.13-1	0.94	0.97	1.11	0.06	78.77
1.1.14-1	低产率/无表达				
1.1.15-1	0.93	0.79	0.79	0.06	79.02
1.1.16-1	1.06	1.05	0.99	0.06	80.77
1.1.17-1	1.02	1.07	0.90	0.06	85.20
1.1.18-1	0.92	0.94	0.92	0.06	80.66
1.1.19-1	1.03	1.12	1.05	0.06	80.36
1.1.20-1	0.94	1.01	0.95	0.07	77.90
1.1.21-1	0.98	1.03	0.99	0.06	81.78

[0487]

抗体	ELISA gp120 Bal (A_{450})	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A_{450})	ELISA gp120 CAAN (A_{450})	ELISA BSA (A_{450})	DSF Fab Tm (°C)
1.1.22-1	0.88	1.04	1.02	0.06	80.53
1.1.23-1	0.90	1.07	0.95	0.06	81.66
1.1.24-1	0.88	0.97	0.98	0.06	80.15
1.1.25-1	0.90	1.01	0.92	0.07	78.65
1.1.26-1	0.96	1.09	1.07	0.06	79.03
1.1.27-1	0.97	1.10	0.99	0.06	77.78
1.1.28-1	0.98	1.09	0.93	0.06	77.65
1.1.29-1	0.91	0.90	1.01	0.06	79.17
1.1.30-1	0.90	0.98	0.86	0.06	80.67
1.12.15-1	0.69	0.53	0.63	0.06	78.41
1.13.15-1	0.70	0.52	0.60	0.06	76.41
1.14.15-1	低产率/无表达				
1.12.17-1	0.90	0.75	0.84	0.06	82.67
1.13.17-1	1.02	0.69	0.78	0.06	79.04
1.14.17-1	0.89	0.24	0.43	0.10	73.15
1.31.1-1	0.82	0.87	0.92	0.06	79.67
1.32.1-1	0.93	0.91	0.83	0.06	75.03
1.33.1-1	0.88	0.96	0.98	0.06	83.28
1.34.1-1	0.83	0.79	0.90	0.07	79.15
1.35.1-1	0.84	0.80	0.87	0.07	75.77
1.36.1-1	1.13	0.59	0.75	0.18	69.63
1.1.31-1	0.87	0.87	0.96	0.06	78.64
1.31.31-1	0.98	0.97	1.02	0.07	79.15
1.32.31-1	0.95	0.66	0.90	0.07	75.01
1.33.31-1	0.92	0.89	1.18	0.07	82.44

[0488]

抗体	ELISA gp120 Bal (A_{450})	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A_{450})	ELISA gp120 CAAN (A_{450})	ELISA BSA (A_{450})	DSF Fab Tm (°C)
1.34.31-1	0.91	0.77	0.92	0.06	78.64
1.35.31-1	1.05	0.68	0.99	0.07	75.39
1.36.31-1	低产率/无表达				
1.1.32-1	0.93	0.89	1.04	0.06	81.07
1.31.32-1	0.98	0.91	1.04	0.06	81.40
1.32.32-1	0.89	0.70	0.90	0.08	77.52
1.33.32-1	0.98	0.98	1.13	0.07	85.42
1.34.32-1	0.93	0.69	0.97	0.06	81.78
1.35.32-1	0.96	0.58	1.01	0.06	77.27
1.36.32-1	0.96	0.18	0.50	0.07	71.26
1.1.33-1	0.87	0.84	0.94	0.07	78.40
1.31.33-1	0.89	0.74	0.86	0.06	78.27
1.32.33-1	0.93	0.71	0.68	0.06	74.27
1.33.33-1	1.09	0.97	1.06	0.07	81.78
1.34.33-1	1.10	0.82	1.04	0.06	77.15
1.35.33-1	0.90	0.65	0.91	0.06	74.64
1.36.33-1	低产率/无表达				
1.1.34-1	0.90	0.83	0.96	0.06	79.02
1.31.34-1	0.76	0.82	0.86	0.06	79.27
1.32.34-1	0.81	0.71	0.86	0.06	77.15
1.33.34-1	0.95	0.82	0.95	0.06	82.66
1.34.34-1	0.89	0.70	0.88	0.06	80.03
1.35.34-1	1.00	0.58	0.85	0.06	77.27
1.36.34-1	1.01	0.15	0.43	0.07	71.01
1.1.35-1	0.96	0.72	0.75	0.08	77.65

[0489]

抗体	ELISA gp120 Bal (A_{450})	ELISA gp120 SHIV SF162 P3 (A_{450})	ELISA gp120 CAAN (A_{450})	ELISA BSA (A_{450})	DSF Fab Tm (°C)
1.31.35-1	0.90	0.61	0.77	0.06	78.14
1.32.35-1	0.89	0.50	0.59	0.06	74.46
1.33.35-1	1.03	0.71	0.81	0.07	82.03
1.34.35-1	0.94	0.56	0.77	0.06	78.02
1.35.35-1	0.88	0.42	0.67	0.06	74.51
1.36.35-1	0.89	0.16	0.36	0.06	66.88
1.1.36-1	0.93	0.72	0.88	0.06	79.02
1.31.36-1	1.06	0.93	0.90	0.06	79.40
1.32.36-1	0.92	0.62	0.64	0.06	75.51
1.33.36-1	0.94	0.88	0.82	0.06	83.15
1.34.36-1	0.94	0.77	0.71	0.07	77.69
1.35.36-1	0.85	0.56	0.67	0.06	75.39
1.36.36-1	1.12	0.14	0.34	0.06	68.38

[0490] 结果表明某些种系回复和组合修饰影响gp120结合和/或Fv热稳定性。基于这些数据,进行了多轮工程化。将V19A突变(其可以去除上文显示的预测的T细胞表位)和在轻链位置N72(Kabat编号)处产生的突变(其可以去除N72连接Fv聚糖)与其他突变结合以鉴定具有改善的功能和生物物理特性的抗体。通过表达滴度分析、多特异性分析和/或HIV中和测定来表征所得抗体。

[0491] 实施例7:不具有糖基化基序的抗体的表达滴度分析

[0492] 当表达和纯化用于ELISA和DSF筛选运动的蛋白时,观察到缺乏糖基化基序的抗体的表达滴度降低。产生进一步的突变以鉴定具有改善的蛋白质表达的抗体。

[0493] 遵循制造商的规程(ThermoFisher Scientific,MA)使用Expifectamine™293系统在Expi293F™细胞中表达抗体。在50mlSeptaVent™(Optimum Processing,CA)中以30ml规模进行转染。简而言之,每次转染使用总共30μg的表达重链和轻链(HC:LC的比率为2:3)的质粒。将OptiMEM中稀释的DNA加至稀释的Expifectamine™293试剂以允许复合物的形成。在室温下孵育20分钟后,将试剂DNA复合物加至28mL的以250万/mL接种的细胞。将培养物在8%CO_2中于37℃和250rpm的振荡下孵育四天。通过以500x g离心15分钟来收集澄清的上清液。通过使用预先装有160μL MaSelectSuRe树脂(GE Healthcare,NJ)的Phytips(PhyNexus,CA)的Hamilton STAR液体处理器(Hamilton,NV)来纯化抗体。用3个Phytips纯化每份30mL转染的体积。在捕获抗体之后,在用100mM乙酸钠(pH3.5)洗脱之前,用1x PBS洗

涤树脂。用1/10体积的1M Tris(pH8.0)中和洗脱的样品。样品在4℃下保存过夜。将洗脱板以1000xg离心10分钟以去除沉淀物(如果存在任何沉淀物)。通过测量澄清的洗脱液在A280处的吸光度来确定其浓度。每种抗体的滴度表示如下(mg/L):[浓度(mg/mL)×洗脱体积(mL)*1000]/30mL。糖基化位点突变和表达滴度总结于表15中。

[0494] 表15.糖基化位点突变和表达滴度

[0495]

抗体	滴度（mg/L）
A-1	243
1.1.10-1	148
1.1.37-1	104
1.1.38-1	113
1.1.39-1	93
1.1.40-1	133
1.1.41-1	104
1.1.42-1	158
1.1.43-1	124
1.1.44-1	70
1.1.45-1	77
1.1.46-1	136
1.1.47-1	45
1.1.48-1	65

[0496]

抗体	滴度（mg/L）
1.1.49-1	27

[0497] 表15中的结果显示,所有缺少“NLT”糖基化共有基序的抗体显示出降低的表达滴度。这显示N72连接聚糖的去除可对蛋白质表达具有负面作用。结果还表明,L73F种系回复可系统地降低表达滴度。在测试的突变中,N72H、N72T和T74K具有最高的表达滴度,并且其被继续用于进一步的分析。

[0498] 实施例8:哺乳动物展示

[0499] 为识别消除Fab聚糖同时保持与HIV Env的结合,提高表达滴度和/或降低多特异性的突变,通过使用一组在6个位点(包括R65、W67、E70、N72、L73和T74)变化的三聚体寡核苷酸(GenScript)设计并构建了组合轻链突变文库。将带有~18,000个抗体的合成轻链文库亚克隆至修饰的pcDNA5/FRT载体(Invitrogen)中,所述载体包含在C末端处与人PDGFR跨膜结构域融合的抗体A重链。

[0500] 为了在稳定转染的细胞中展示抗体,遵循制造商的说明(R758-07,Invitrogen)将构建的表达载体与pOG44共转染至Flp-In-CHO细胞。选择转染的细胞,然后将其保持在潮霉素补充的培养基中。在抗人IgG(Fc γ特异性)和HIV BG505.SOSSIP(J.Virol.,89(10):5318-29(2015))染色之后,通过FACS分析了抗体展示和与HIV Env的结合。扩增FACS分选后收集的细胞以用于DNA提取和随后的PCR序列分析以鉴定回收的突变。在FACS分选之前和之后,挑选了一百多个克隆进行测序。接下来检查从连续两轮FACS分选回收的序列。

[0501] 结果显示在LC FR3区中具有TRRGQQYNLT(SEQ ID NO:332)、RRWGQNYNFT(SEQ ID NO:333)、TRRGQDYIFS(SEQ ID NO:334)、RRGGQDYILA(SEQ ID NO:335)、RRGGQNYTFT(SEQ ID NO:336)、RRFGQDYILT(SEQ ID NO:337)、TRFGQNYSLQ(SEQ ID NO:338)或TRRGQNYTLA(SEQ ID NO:339)、TRRGQQYTLP(SEQ ID NO:340)、TRRGQDYILA(SEQ ID NO:341)或SRFGQKYQLS(SEQ ID NO:342)的序列的抗体具有期望的表达水平并保留了与HIV BG505.SOSSIP的结合亲和力。将SEQ ID NO:334、SEQ ID NO:337和SEQ ID NO:342中的突变掺入抗体1.1.110-1、1.1.111-1、1.1.113-1、2.1.3-1、2.1.4-1和1.1.112-1中。

[0502] 实施例9:多特异性评估

[0503] 治疗性抗体的多特异性可能不利地影响药代动力学特性并展示潜在的安全隐患。在四个抗原组ELISA测定中,已显示抗体A对双链DNA和脂多糖具有多反应性(Science,333(6049):1633-1637(2011))。在多种测定中测试了本文所评估的抗体的多特异性风险,所述抗体包括抗核抗体(Genes Immun.,13(5):399-410(2012)),抗心磷脂(Hum Antibodies,14(3-4):59-67(2005),抗杆状病毒颗粒ELISA(Proc.Natl.Acad.Sci.USA,114(5):944-949(2017))和基于FACS的HEK-293和HEp2细胞结合测定(J Virol.,88(21):12669-82(2014))。为了比较多特异性,将抗体C和抗体D两种多特异性bNAb(J.Virol.,88(21):12669-82(2014))用作阳性对照;并将利妥昔单抗(Myoderm Medical Supply)的临床样本用作多特异性的低风险的基准。在ELISA测定中将测试物稀释至1μM,并将OD_{450}值归一化至对照(无抗体)以计算差异倍数(fold change)。在细胞结合测定中,通透化HEK293或HEp2细胞,然后将其与连续稀释的测试物一起孵育。FACS分析染色样品,并且将MFI(平均荧光强度)归一化至仅染色抗人IgG-Fc γ二抗的对照。相对于抗体浓度绘制相对结合信号,并将其拟合至非线性响应曲线。每种测试抗体的非特异性细胞结合以结合AUC(曲线下面积)表示。

[0504] 去除了N72聚糖(通过点诱变)的三个单突变体显示最高的表达滴度(表5)。为了评估它们对A-1多特异性的贡献,在如上所述的抗核抗体(ANA)和抗心磷脂ELISA测定中测试了所述突变体。两次独立测定的结果显示于表16中。这些结果表明,N72聚糖的去除可导致多特异性的增加。在测试的突变中,N72T和N72H突变显示出最低的多特异性得分。

[0505] 表16:多特异性评估

[0506]

mAb (1 μM)	ANA（归一化的 OD_{450}）		抗心磷脂（归一化的 OD_{450}）	
C	24.5	26.5	15.6	17.2
A-1	2.3	2.6	1.6	1.5
1.1.10-1	8.3	8.2	2.5	2.2
1.1.42-1	4.0	3.7	2.3	2.0
1.1.46-1	11.8	10.1	4.4	3.7
利妥昔单抗	1.5		1.3	

[0507] 在ANA和抗心磷脂ELISA测定中测试了具有基于表14和表23中展示的功能分析而选择的N72T、V19A和其他突变的抗体以用于多特异性评估。这些分析的结果示于表17中。

[0508] 表17.具有N72T突变的抗体的多特异性评估

[0509]

mAb (1 μM)	ANA（归一化的 OD_{450}）	抗心磷脂（归一化的 OD_{450}）
A	1.9	1.2
A-1	2.7	1.4
1.1.10-1	5.7	1.7
1.33.32-1	4.9	7.7
1.1.54-1	3.0	1.6
1.37.51-1	4.0	6.2
1.8.52-1	5.6	1.7
C	22.5	4.4
D-1	14.6	7.7
利妥昔单抗	1.3	1.0

[0510] 表17中的结果显示,所有缺少N72聚糖的抗体相比于抗体A-1显示出增加的多特异性。包含N72T和V19A突变的抗体1.1.54相比于仅包含N72T突变的抗体1.1.10显示出降低的多特异性。这表明被引入以去除T细胞表位的V19A突变在降低本文公开的抗体的多特异性方面可具有出人意料的益处。

[0511] 为了鉴定具有降低的多特异性的抗体,在如上所述的ANA、抗心磷脂ELISA、HEK293和HEp2结合测定中测试了包含抗体A-1的5组突变的32个成员的组合组(表18)。

[0512] 表18.用于生成32个成员的组合文库的突变

[0513]

突变组	HC 突变	LC 突变
组 1	无	V19A
组 2	无	N72H
组 3	无	V98F、V99G
组 4	无	T18R、R65S、N76S、N77S

[0514]

组 5	L5V、A10E、T12K、E23K、S105Q、Q108M	R39K、R40P

[0515] 使用多特异性得分(P-得分)总结并比较了测定的结果,所述多特异性得分被计算为每种测定中每种测试抗体与利妥昔单抗的比率(表19)。使用平均P-得分值对测试抗体的多特异性风险进行排名。为了统计分析每种突变在组合数据集中的贡献,在存在或不存在表19中列出的突变组的情况下,对每种组合抗体进行了成对比较。在本文测试的32个成员的组合抗体组的背景下,对测试的五个突变组中的每一个进行了16个独立的比较。

[0516] 表19.组合抗体的多特异性得分(P-得分)

[0517]

mAb	ANA		抗心磷脂		HEK293 结合		HEp2 结合	平均值	标准差（stdev）
A-1	2.8	3.2	1.3	1.5	3.7	2.2	3.5	2.6	1
1.1.17-1	1.8	1.8	1.2	1.1	2.5	1.6	2.7	1.8	0.5
1.1.42-1	不适用	4.3	不适用	1.9	6	不适用	5	4.3	1.5
1.1.64-1	2	1.9	1.2	1.1	2.4	1.6	2.5	1.8	0.5
1.1.67-1	2.3	2.5	1.2	1.4	2.8	1.9	2.6	2.1	0.6
1.1.72-1	不适用	4.7	不适用	1.4	4	不适用	3.9	3.5	1.2
1.1.75-1	3.2	3.3	1.7	1.7	3.8	2.3	4.4	2.9	1
1.1.78-1	3.4	3.5	1.8	1.4	2.9	2.6	3.4	2.7	0.8
1.41.5-1	不适用	5	不适用	3.7	7.2	不适用	4.9	5.2	1.3
1.41.81-1	4.3	4.5	2.7	3.4	6.1	2	4.6	3.9	1.3
1.1.82-1	3	2.9	1.2	1.2	3.7	1.6	2.9	2.4	0.9
1.41.83-1	4.2	4.5	4.1	5.3	4.9	2.1	3.9	4.1	0.9

[0518]

mAb	ANA		抗心磷脂		HEK293结合		HEp2结合	平均值	标准差（stdev）
1.1.84-1	2.2	2.4	1.3	1.2	2.3	1.7	2	1.9	0.5
1.41.85-1	3.3	3.5	3.3	3.2	3.7	1.6	3.2	3.1	0.6
1.41.86-1	5.1	6.2	3	3.8	4.1	1.8	4	4	1.3
1.41.87-1	3.3	3.4	3.5	3.7	3.2	1.9	2.9	3.1	0.6
1.1.88-1	1.6	1.8	1.2	1.2	3.7	1.5	2.4	1.9	0.8
1.41.89-1	1.9	1.9	1.9	2.2	6.3	1.7	4.4	2.9	1.6
1.1.90-1	1.5	1.2	1.2	0.9	3.7	1	2.3	1.7	0.9
1.41.91-1	2.9	3.1	3.6	6.2	2.5	2.1	2.9	3.3	1.2
1.41.92-1	不适用	15.7	不适用	11.2	5.8	不适用	5.4	9.5	4.2
1.41.93-1	不适用	9.5	不适用	9.8	5.1	不适用	5.4	7.4	2.2
1.1.94-1	6.2	7.7	4.7	4.9	3.4	3.2	3.3	4.8	1.6
1.41.95-1	10.2	14.8	8.9	9.2	6.5	3.8	5.4	8.4	3.4
1.1.96-1	4.7	6.1	2.4	2.7	2.4	2.8	2.8	3.4	1.3
1.41.97-1	5.4	6.5	5.4	7.3	4.5	3.9	4.1	5.3	1.2
1.41.98-1	5.9	8	4.6	5.9	3.9	3.3	4	5.1	1.5
1.41.99-1	6.4	6.9	6.1	9.2	7.8	3.2	4.6	6.3	1.9
1.1.100-1	4.6	4.2	2	2.1	4.7	1.7	2.7	3.1	1.2
1.41.101-1	5.6	7.2	5.5	6.8	8.7	3.2	4.8	6	1.7
1.1.102-1	3.3	4	1.8	1.7	4.5	2.8	2.6	3	1
1.41.103-1	3.6	4.6	5.9	5.3	6.8	4.4	4	5	1
C	17.6	14.7	3.8	8.3	13.1	8.6	6.9	10.4	4.5
D-1	8.7	10.4	1.9	3.3	7.3	7.1	4	6.1	2.8

[0519]

mAb	ANA		抗心磷脂		HEK293结合		HEp2结合	平均值	标准差（stdev）
利妥昔单抗	1	1	1	1	1	1	1.1	1	0

[0520] 对于16个成对组合中的每一个,使用配对T检验(paired T-test)比较了表19所示的七个测定的平均P-得分。结果显示由于轻链N72H突变的引入和由于组5突变的引入而导致的多特异性的增加。结果显示由于轻链V19A或V98F+V99G突变的引入而导致的多特异性减少。在引入组4突变后观察到多特异性适度但无统计学意义的降低。与该统计分析一致,具有最低平均多特异性得分的抗体是抗体1.1.90,所述抗体掺入了V19A突变、V98F+V99G突变和组4突变。

[0521] 接下来在多特异性测定中比较了抗体A-1和B-1。此外,还以各种组合测试了具有以下突变的抗体:N72T、N72H、V19A、V98F+V99G、组4突变或在SEQ ID NO:37中识别的突变。在杆状病毒颗粒(BVP)ELISA中测试了所述抗体并将结果总结于表20中。在每个实验中,以1μM浓度一式两份地测定测试物,并将BVP得分计算为OD_{450}与无mAb背景的比率。

[0522] 表20.BVP得分

[0523]

mAb	平均值	SD	n
A	10.9	1.1	2
A-1	9.4	0.7	6
1.1.10-1	13.9	不适用	1
1.1.42-1	9.7	1.1	2
1.1.111-1	22.1	2.0	4
1.1.113-1	11.9	不适用	1
1.1.90-1	2.5	0.6	2
B-1	2.7	0.9	3
2.1.2-1	47.1	不适用	1
2.1.3-1	8.2	不适用	1
2.1.4-1	7.7	不适用	1
D-1	29.2	9.7	4
C	44.2	10.2	4
利妥昔单抗	4.0	0.5	4

[0524] 表20中的结果显示,抗体B-1相比于抗体A-1显示出减少的多特异性。像抗体A一样,使用抗体1.1.42或抗体2.1.2中使用N72H突变去除N72聚糖导致了多特异性的增加。将通过哺乳动物展示发现的突变引入至抗体1.1.111中可增加多特异性,而将相同的突变引入至抗体2.1.3中相比于N72H突变可减少多特异性。添加V19A突变(例如抗体1.1.113或抗体2.1.4)可在两种情况下系统性地降低多特异性。

[0525] 产生了另外的96种抗体的组以鉴定具有改善的中和广度和效力并且理想地缺乏N72连接聚糖的抗体。该组测试了组1、3和4突变(表18)以及各种N72突变和源自哺乳动物展

示的突变在源自抗体A或抗体A和抗体B两者的组合元素的抗体可变结构域的背景下的作用。该文库还包括扫描诱变运动,其中在抗体A的背景下单独测试了抗体A和抗体B之间每个不同的氨基酸。使用高通量方法生成了该组,并使用样品浓度变化经归一化的高通量BVP ELISA测定了所述组。该测定的结果示于表21中。

[0526] 表21:BVP得分

mAb	归一化的BVP得分
A-1	5.5
3-1	3.7
2.2.1-1	5.5
2.3.1-1	3.5
1.1.64-1	7.2
3.1.8-1	3.8
2.2.8-1	13.7
2.3.8-1	10.8
1.1.67-1	5.0
3.1.9-1	8.2
2.2.9-1	15.7
2.3.9-1	9.0
1.1.115-1	15.0
3.1.10-1	6.0
2.2.10-1	25.8
2.3.10-1	13.6
1.1.116-1	27.1
3.1.11-1	14.6
2.2.11-1	34.4
2.3.11-1	19.1
1.1.117-1	18.7
3.1.12-1	15.2
2.2.12-1	35.7
2.3.12-1	24.3
1.1.118-1	13.1
3.1.13-1	19.4
2.2.13-1	15.2
2.3.13-1	12.5
1.1.10-1	10.8

[0527]

[0528]

mAb	归一化的 BVP 得分
3.1.14-1	12.5
2.2.14-1	26.4
2.3.14-1	6.0
1.1.54-1	8.3
3.1.5-1	7.0
2.2.5-1	13.2
2.3.5-1	6.3
1.1.104-1	7.8
3.1.15-1	8.1
2.2.15-1	25.3
2.3.15-1	12.2
1.1.119-1	12.9
3.1.7-1	8.4
2.2.7-1	15.5
2.3.7-1	9.1
1.1.42-1	7.7
3.1.2-1	7.4
2.2.2-1	26.0
2.3.2-1	11.3
1.1.75-1	14.6
3.1.16-1	13.4
2.2.16-1	33.9
2.3.16-1	18.0
1.1.78-1	10.4
3.1.17-1	14.4
2.2.17-1	39.6
2.3.17-1	25.6
1.1.102-1	7.4
3.1.18-1	11.9
2.2.18-1	26.5
2.3.18-1	15.4
1.1.120-1	14.2
3.1.19-1	14.1
2.2.19-1	32.1
2.3.19-1	24.4
1.1.121-1	8.4
3.1.20-1	6.7
2.2.20-1	22.7
2.3.20-1	13.2
1.1.122-1	12.5
1.1.123-1	10.0
1.1.124-1	8.9
1.1.125-1	8.6

[0529]

mAb	归一化的BVP得分
1.1.126-1	9.8
1.1.127-1	13.9
1.1.128-1	12.0
1.1.129-1	16.8
1.1.130-1	13.8
1.1.131-1	8.3
1.1.111-1	17.1
B-1	7.0
1.1.90-1	7.2
1.1.132-1	12.3
1.1.133-1	12.1
1.1.134-1	7.1
1.1.135-1	11.3
1.42.1-1	13.9
1.43.1-1	12.6
1.44.1-1	22.2
1.45.1-1	1.8
1.46.1-1	10.0
1.47.1-1	8.8
1.49.1-1	11.9
1.50.1-1	8.0
1.51.1-1	8.1
A-1	8.1

[0530] 表21的第一行和最后一行显示的抗体A-1的两次单独的生产运行的结果具有在5.5至8.1之间的BVP得分。在N72处引入了突变的抗体具有系统性地较高的BVP评分,这与上述结果一致,证明去除N72连接聚糖可导致增加的多特异性。选定的缺少N72并引入抗体B轻链或重链(或源自这些链的突变体)的抗体(例如抗体3.1.10-1、2.3.14、1.1.54-1、3.1.5-1和2.3.5-1)没有显示出相比于抗体A-1增加的BVP ELISA得分。

[0531] 产生了另外一个具有N72连接聚糖或缺乏所述聚糖的12种抗体的组以进一步评估聚糖在多特异性中的作用。在Expi293和CHO-S细胞两者中产生了一些抗体。在上述测定中识别出的可降低多特异性的突变被引入至该组中。该测定的结果显示于表22中。保留轻链N72连接糖基化基序的抗体相比于缺乏N72连接糖基化基序的抗体具有相对较低的BVP得分。

[0532] 表22:BVP得分。每个抗体的N＞＝3。

[0533]

N72连接聚糖	名称	细胞系	BVP得分

[0534]

有	A-1	Expi293	2.2
		CHO-S	7.7
	1.1.64-1	Expi293	2.0
		CHO-S	6.6
	1.52.64-1	Expi293	2.4
		CHO-S	2.6
	1.1.90-1	Expi293	1.7
	2.2.101	Expi293	12.8
	2.4.1-1	Expi293	5.2
	2.3.1-1	Expi293	5.3
无	1.1.104-1	ExpiCHO	8.8
	1.1.119-1	ExpiCHO	6.0
	3.1.5-1	ExpiCHO	3.3
		CHO-S	12.0
	2.2.5-1	Expi293	32.5
	2.3.5-1	Expi293	3.6

[0535] 实施例10:HIV中和测定

[0536] 为评估抗体的抗原识别的广度,使用多种病毒分离物和克隆进行了HIV中和测定。在基于CEM-NKr-CCR5-Luc报告细胞的测定中测量了针对具有复制能力的B亚型病毒的组的抗体的HIV中和效力(表示为IC_{50}(μg/mL))(Trkola等,(1999),J.Virol.,73(11):8966-74),所述B亚型病毒包含从患者血浆样品扩增出的分离物和克隆(NIH AIDS试剂计划)和实验室采用的毒株(stain)HIV-1 BaL。

[0537] 表23.HIV中和效力

[0538]

抗体	病毒中和效力(μg/mL)			
	CHO77	Bal	92US657	8320
A-1	0.12	0.16	1.31	0.31
1.2.2-1	0.12	0.23	1.38	0.70
1.3.1-1	0.08	0.26	1.84	0.37
1.4.1-1	0.04	0.21	1.35	0.28
1.5.1-1	0.14	0.26	0.85	0.50
1.6.1-1	0.10	0.39	1.32	0.62
1.7.1-1	0.10	0.51	1.10	0.54
1.8.1-1	0.09	0.04	1.88	0.59
1.9.1-1	0.17	0.20	1.39	0.50
1.15.1-1	0.10	0.17	1.42	0.31
1.18.1-1	0.10	0.12	1.78	0.33
1.21.1-1	0.17	0.11	2.51	0.59
1.22.1-1	0.95	>20	11.3	13.2
1v2-1	0.07	0.08	0.88	0.28

[0539]

抗体	病毒中和效力（μg/mL）			
	CHO77	Bal	92US657	8320
1.25.1-1	0.12	0.17	1.46	0.23
1.26.1-1	0.11	0.06	0.93	0.38
1.27.1-1	0.13	0.54	0.56	0.58
1.28.1-1	0.10	0.11	1.63	0.38
1.29.1-1	0.09	0.14	1.33	0.41
1.30.1-1	0.06	0.15	0.93	0.39
1.1.2-1	0.14	0.20	0.62	0.78
1.1.4-1	0.12	0.10	1.44	0.35
1.1.5-1	0.12	0.21	1.93	0.63
1.1.10-1	0.07	0.10	0.60	0.33
1.1.11-1	0.13	0.09	1.17	0.39
1.1.12-1	0.12	0.06	1.64	0.50
1.1.13-1	0.09	0.19	1.43	0.45
1.1.17-1	0.10	0.08	1.27	0.52
1.1.19-1	0.12	0.09	0.90	0.34
1.1.26-1	0.13	0.07	1.49	0.45
1.1.27-1	0.10	0.12	1.25	0.53
1.14.15-1	>20	>20	>20	>20
1.33.1-1	0.17	0.11	0.95	0.77
1.33.32-1	0.08	0.09	0.83	0.35
1.34.32-1	0.11	0.31	1.47	0.54
1.36.35-1	0.32	>20	5.37	3.82
1.36.36-1	0.30	>20	2.07	3.84

[0540] 某些抗体在ELISA测定中没有显示功能丧失(表14),但是在HIV中和测定中显示了减少的效力(表23)。几种抗体要么在病毒中和活性方面没有变化,要么在中和效力方面显示出小的提高。

[0541] 表24.引入突变的抗体上的HIV中和效力

[0542]

抗体	病毒中和效力（μg/mL）					
	BaL	92US727	92HT593	92US657	92US712	302076
A	0.063	7.81	0.019	2.63	0.104	0.183
A-1	0.037	6.08	0.013	2.160	0.085	0.145
1.1.10-1	0.021	>20	0.013	1.83	0.088	0.131
1.1.42-1	0.030	>20	0.046	2.14	0.078	0.157
1.33.32-1	0.063	>20	0.010	1.39	0.062	0.077
1.1.54-1	0.062	11.4	0.011	1.50	0.076	0.114
1.37.51-1	0.053	>20	0.014	2.58	0.149	0.112
1.8.52-1	0.076	>20	0.015	2.81	0.141	0.202

[0543] 如表24所示,缺乏N72聚糖的抗体在中和92US727病毒方面显示出降低的效力。抗体1.1.54-1(V19A+N72T)相比于抗体1.1.10-1(其包含N72T)显示出对92US727病毒增强的中和效力。这表明V19A与N72T突变组合可降低多特异性并提高对选择的病毒的中和效力。

[0544] 表25.使用病毒的扩展组的抗体上的HIV中和效力

病毒	病毒中和效力（μg/mL）			
	A-1	1.1.54-1	1.37.51-1	1.1.42-1
7467	0.07	0.06	0.06	0.07
302076	0.10	0.08	0.06	0.09
CH058	0.10	0.14	0.09	0.1
92US712	0.11	0.09	0.13	0.09
92HT593	0.12	0.06	0.12	0.05
7015	0.14	0.14	0.10	0.11
BaL	0.15	0.13	0.82	0.07
RHPA	0.16	0.16	0.09	0.15
1489	0.16	0.22	0.26	0.21
WITO	0.26	0.22	0.11	0.07
8176	0.28	0.18	0.18	0.16
8318	0.38	0.31	0.37	0.24
7576	0.46	0.32	0.34	0.4
8339	0.52	0.32	0.29	0.39
7051	0.61	0.52	0.49	0.29
8089	0.67	0.57	1.14	0.73
8106	1.03	0.82	0.97	0.92
8359	1.56	1.19	1.51	1.2
92US657	1.81	3.45	3.39	2.97
92US727	1.82	9.65	50.33	33.7
8117	1.93	1.12	0.92	1.17
CH077	2.45	1.63	2.29	1.80
CH106	2.71	3.05	2.8	1.30
REJO	2.88	1.93	3.04	2.82
THRO	3.1	1.81	1.28	2.33
1413	3.84	2.8	2.45	2.88
8320	4.07	2.61	4.09	2.55
7103	4.82	3.03	2.28	3.23
8134	5.08	7.19	6.97	8.71
7141	5.35	8.93	51.0	23.2
8110	7.09	5.29	4.14	5.97
7714	8.96	6.78	4.33	8.71
1003	23.0	15.35	12.6	17.7

[0545]

[0546]

病毒	病毒中和效力（μg/mL）			
	A-1	1.1.54-1	1.37.51-1	1.1.42-1
7595	24.6	18.9	16.17	18.02
8339	>200	>200	>200	>200
8398	>200	>200	>200	>200
7406	>200	>200	>200	>200
7552	>200	>200	>200	>200
7007	>200	>200	>200	>200

[0547] 在该测定中分析的抗体中,包含N72T和V19A突变的抗体1.1.54显示出最高的中和效力(表25)。

[0548] 表26.选择的抗体上的HIV中和效力

[0549]

病毒	A-1	1.1.110-1	1.1.111-1	1.1.112-1	1.1.90-1	1.1.64-1
CH106	1.29	1.33	1.42	1.31	1.69	0.99
1413	2.04	3.69	2.79	2.05	3.55	2.35
BaL	0.05	0.11	0.13	0.12	0.13	0.08
92HT593	0.34	0.50	0.52	0.56	0.68	0.35
92US657	0.70	0.69	0.79	0.74	1.17	0.79
302076	0.13	0.25	0.18	0.28	0.16	0.15
7015	0.68	0.77	0.73	0.75	1.03	0.60
8117	1.13	1.35	1.09	1.45	1.14	1.13
8339	>50	>50	>50	31.4	>50	>50
92US727	1.62	>50	35.19	30.3	3.80	0.79
92US712	0.08	0.06	0.06		0.07	0.06
7141	2.10	>50	27.09		2.41	1.99
7007	>50	>50	>50		>50	>50
8134	0.36	1.29	0.87		1.05	0.29
8318	0.15	0.23	0.19		0.21	0.23
7596	15.9	14.9	11.6		11.54	16.19
7103	0.95	1.00	0.69		1.13	1.01
8359	0.40	0.35	0.41		0.58	0.48
8110	2.63	3.85	2.19		1.65	2.62
7595	4.38	3.97	3.59		3.71	4.48
REJO	0.03	0.03	0.05		0.07	0.04
CH058	0.04	0.04	0.04		0.05	0.03
CH077	0.03	0.03	0.05		0.10	0.03
RHPA	0.19	0.20	0.16		0.16	0.09
WITO	0.12	0.08	0.06		0.07	0.13
7714	4.20	2.65	3.78		3.76	7.48
THRO	6.84	6.77	6.20		7.42	9.60

[0550]

病毒	A-1	1.1.110-1	1.1.111-1	1.1.112-1	1.1.90-1	1.1.64-1
CH040	4.86	6.86	16.1		9.57	18.59
8089	0.32	1.30	0.60		0.47	0.32
1489	0.09	0.08	0.10		0.24	0.13
7467	0.03	0.03	0.04		0.06	0.03
7352	>50	>50	>50		>50	40.1
8320	0.28	0.26	0.25		0.39	0.37
1003	1.25	1.35	1.17		1.92	1.25
1012	1.24	1.65	1.43		1.40	1.40
8398	>50	>50	>50		>50	>50
7576	0.38	0.50	0.32		0.36	0.41
7051	0.21	0.25	0.19		0.19	0.23
8176	0.18	0.18	0.19		0.24	0.24
8106	0.57	0.61	0.61		0.89	1.08
7552	27.24	>50	>50		>50	16.1

[0551] 在通过哺乳动物展示识别的选择抗体(抗体1.1.110、1.1.111和1.1.112)和表现出减少的多特异性的抗体(抗体1.1.90和1.1.64)上测试了HIV中和效力。对于通过哺乳动物展示识别的抗体,观察到针对病毒92US727和7141的效力丧失(表26)。

[0552] 表27.选择的抗体的HIV中和结果

[0553]

病毒	B-1	2.1.3-1	2.1.4-1	A-1	1.1.54-1	1.1.90-1	1.1.111-1	1.1.113-1
92US712	0.10	0.20	0.11	0.10	0.07	0.09	0.08	0.07
8318	0.11	0.24	0.21	0.11	0.32	0.57	0.48	0.14
92HT593	0.35	0.30	0.33	0.41	0.26	0.39	0.29	0.24
RHPA	0.09	0.07	0.05	0.12	0.03	0.15	0.08	0.05
7051	0.41	0.42	0.46	0.52	0.23	0.44	0.32	0.41
8320	0.27	0.28	0.23	0.42	0.29	0.34	0.30	0.28
7576	0.24	0.49	0.55	0.34	0.48	0.41	0.26	0.28
7015	1.12	0.89	0.59	1.17	0.40	0.41	0.48	0.44
92US657	0.53	0.42	0.38	0.52	0.45	0.48	0.40	0.40
CH106	1.51	1.01	0.91	0.91	0.90	1.00	0.86	0.59
1413	2.51	2.78	2.16	2.17	1.72	1.94	2.33	3.67

[0554]

病毒	B-1	2.1.3-1	2.1.4-1	A-1	1.1.54-1	1.1.90-1	1.1.111-1	1.1.113-1
7141	1.67	13.76	6.78	2.45	1.61	2.24	29.81	27.85
92US727	2.13	14.34	7.27	2.01	11.18	2.17	>50	>50
7595	1.24	1.35	1.19	1.73	1.62	1.76	1.31	1.78
CH040	0.14	0.47	0.36	0.57	>50	22.06	3.71	0.15
THRO	5.32	6.56	4.97	6.30	5.47	10.62	8.58	9.39
7552	26.02	>50	>50	16.55	6.22	27.82	>50	>50
8339	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
7007	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
8398	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50

[0555] 表27所示的HIV中和结果显示,N72聚糖(2.1.3-1、2.1.4-1、1.1.54-1、1.1.111-1和1.1.113-1)的去除相比于保留N72聚糖的抗体(抗体B-1、A-1、1.1.90-1)可导致对选择的病毒(即7141、92US727)的中和敏感性的丧失。

[0556] 在针对4种病毒的HIV中和测定中检测了在表21所示的高通量BVPELISA中测试的抗体。该研究的结果示于表28中。

[0557] 表28.HIV中和结果

[0558]

	指定病毒的中和 IC50 值（μg/mL）			
mAb	92US712	92US727	7141	VS001
A-1	0.13	3.8	3	0.18
3-1	0.11	3.92	4.03	0.1
2.2.1-1	0.05	~6-11	1.61	0.1
2.3.1-1	0.13	~4-12	2.65	0.2
1.1.64-1	0.05	0.55	0.64	0.05
3.1.8-1	0.12	1.15	3.51	0.11
2.2.8-1	0.07	3.38	1.6	0.07
2.3.8-1	0.07	1.72	1.64	0.15
1.1.67-1	0.1	8.1	3.76	0.15
3.1.9-1	0.11	3.54	4.35	0.16
2.2.9-1	0.06	13.1	1.75	0.15
2.3.9-1	0.09	11.1	2.56	0.22
1.1.115-1	0.08	>50	10.1	0.75
3.1.10-1	0.34	>50	44.8	2.24
2.2.10-1	0.05	>50	4.31	0.79

[0559]

	指定病毒的中和 IC50 值（μg/mL）			
mAb	92US712	92US727	7141	VS001
2.3.10-1	0.09	>50	15.3	0.94
1.1.116-1	0.12	>36	14.6	0.44
3.1.11-1	0.07	>44	8.7	0.57
2.2.11-1	0.04	>50	2.65	0.4
2.3.11-1	0.07	>50	11.2	0.83
1.1.117-1	0.09	>50	16.9	3.03
3.1.12-1	0.11	>41	24.5	2.41
2.2.12-1	0.04	>50	7.08	2.1
2.3.12-1	0.09	>50	23.8	1.92
1.1.118-1	0.18	>50	20.2	2.4
3.1.13-1	0.1	>21	13.2	0.56
2.2.13-1	0.08	>50	3.8	1.48
2.3.13-1	0.14	>38	15.5	1.5
1.1.10-1	0.12	45	5.43	0.17
3.1.14-1	0.12	>27	6.42	0.19
2.2.14-1	0.06	>50	2.26	0.21
2.3.14-1	0.11	35.3	5.23	0.21
1.1.54-1	0.16	>50	7.08	0.32
3.1.5-1	0.14	>17	9.8	0.23
2.2.5-1	0.05	>50	2.34	0.13
2.3.5-1	0.05	>50	3.52	0.19
1.1.104-1	0.12	>50	5.13	0.45
3.1.15-1	0.12	>33	9.1	0.49
2.2.15-1	0.03	>50	1.99	0.37
2.3.15-1	0.1	>50	5.93	0.85
1.1.119-1	0.08	>50	6.92	0.39
3.1.7-1	0.09	>50	5.65	0.3
2.2.7-1	0.04	>50	1.58	0.27
2.3.7-1	0.07	>50	5.08	0.47
1.1.42-1	0.29	>50	>50	0.9
3.1.2-1	0.09	>50	21.9	0.73
2.2.2-1	0.04	>50	2.06	0.44
2.3.2-1	0.1	>50	14.6	0.88
1.1.75-1	0.08	>50	11.3	0.5
3.1.16-1	0.29	>43	39	2.15
2.2.16-1	0.05	>50	3.38	0.78
2.3.16-1	0.09	>50	10.2	0.72
1.1.78-1	0.1	>50	29.5	3.3
3.1.17-1	0.1	>50	25.5	2.21
2.2.17-1	0.05	>50	6.28	4.38
2.3.17-1	0.08	>50	31.3	4.54
1.1.102-1	0.14	>50	22.7	3
3.1.18-1	0.24	>9.8	>9.8	3.52

[0560]

	指定病毒的中和 IC50 值（μg/mL）			
mAb	92US712	92US727	7141	VS001
2.2.18-1	0.09	>34	5.04	2.51
2.3.18-1	0.16	>23	>23	2.37
1.1.120-1	0.2	>32.9	17.8	0.88
3.1.19-1	0.1	>50	23.9	0.57
2.2.19-1	0.06	>50	4.83	1.04
2.3.19-1	0.09	>50	12	0.48
1.1.121-1	0.1	>37	28.7	1.3
3.1.20-1	0.06	>50	22.1	0.95
2.2.20-1	0.05	>50	4.01	1.25
2.3.20-1	0.08	>50	15.9	1.23
1.1.122-1	0.13	>42.4	6.79	0.32
1.1.123-1	0.09	>43.8	11.2	0.23
1.1.124-1	0.14	>25.4	9.87	0.3
1.1.125-1	0.12	>50	7.69	0.37
1.1.126-1	0.12	>50	6.49	0.35
1.1.127-1	0.16	>23	5.78	0.18
1.1.128-1	0.17	>28.3	9.5	0.67
1.1.129-1	0.15	>29.7	>29.7	2.09
1.1.130-1	0.21	>27.3	16.7	1.67
1.1.131-1	0.15	>31.9	16.4	0.57
1.1.111-1	0.13	>50	>50	3.24
B-1	0.13	2.57	1.43	0.29
1.1.90-1	0.12	8.72	2.65	0.2
1.1.132-1	0.12	2.26	3.39	0.14
1.1.133-1	0.14	2.27	3.38	0.16
1.1.134-1	0.14	4.23	3.15	0.22
1.1.135-1	0.22	5.61	4	0.31
1.42.1-1	0.13	0.98	2.34	0.11
1.43.1-1	0.08	3.35	2.42	0.1
1.44.1-1	0.06	~7-12	1.43	0.13
1.45.1-1	9.8	>50	>50	27.6
1.46.1-1	0.17	1.68	2.44	0.24
1.47.1-1	0.11	1.17	2.48	0.24
1.49.1-1	0.14	2.41	2.98	0.26
1.50.1-1	0.08	0.92	2.54	0.14
1.51.1-1	0.1	2.67	3.5	0.22
A-1	0.13	4.8	2.9	0.2

[0561] 在位置N72处携带突变的所有抗体在92US727病毒上显示出功能的丧失。具有最高中位效力的抗体是抗体1.1.64。一些抗体相比于抗体A-1显示出中位中和效力的改善。在具有减少的BVP ELISA得分的包含N72T突变的抗体中,抗体2.3.5在HIV中和测定中也显示出增加的效力。

[0562] 在设计用于去除A-1可变结构域中的重链W74a氧化基序和轻链N26脱酰胺基序的变体组上进行了另外的中和测定。评估结果示于表29和30中。结果显示,许多变体显示出功能的丧失,而选择的变体保留了更类似于A-1的效力。

[0563] 表29:设计用于去除化学不稳定性的A-1变体的HIV中和结果

[0564]

		病毒							
解决的不稳定性	抗体名称	VS003	VS046	VS001	VS026	VS052	US657	VS043	VS004
无	A-1	0.03	0.03	0.08	0.26	0.38	0.86	1.47	3.42
轻链 N26	1.1.136-1	0.03	0.04	0.20	0.76	0.38	0.92	1.57	>100
	1.1.137-1	0.03	0.05	0.16	0.43	0.35	0.78	1.65	>100
	1.1.138-1	0.06	0.04	0.18	0.35	0.46	0.54	1.41	39.24
	1.1.139-1	0.03	0.05	0.36	0.94	0.51	0.54	1.37	>100
	1.1.140-1	0.03	0.04	0.17	0.56	0.47	0.51	2.82	94.28
	1.1.141-1	0.02	0.04	0.25	0.69	0.51	0.38	1.30	>100
	1.1.142-1	0.02	0.03	0.20	0.48	0.56	0.44	1.42	>100
	1.1.143-1	0.05	0.05	0.40	3.85	0.92	0.82	2.05	89.88
	1.1.144-1	0.03	0.05	0.38	1.07	0.66	0.38	1.29	>100
重链 W74a	1.52.1-1	0.05	0.06	0.21	0.48	0.54	0.69	1.39	9.90
	1.53.1-1	0.06	0.05	0.18	0.49	0.57	0.72	1.44	14.10
	1.54.1-1	0.08	0.06	0.55	0.59	0.75	1.27	1.94	36.15
	1.55.1-1	0.08	0.07	0.49	0.83	1.08	1.39	2.48	34.00
	1.56.1-1	0.09	0.07	0.49	0.72	0.87	1.28	1.51	21.80
	1.57.1-1	0.06	0.09	0.65	0.91	1.21	2.43	2.47	56.68

[0565] 表30:病毒的扩展组上的选定的A-1变体的HIV中和结果

[0566]

平均 IC50（μg/mL）	抗体 A-1	1.1.136-1	1.1.137-1	1.1.138-1	1.1.140-1	1.1.142-1	1.52.1-1	1.53.1-1
US657(1)	0.864	0.92	0.78	0.55	0.55	0.51	0.44	0.73
VS003	0.027	0.03	0.03	0.06	0.03	0.02	0.04	0.06
VS046	0.029	0.04	0.05	0.04	0.04	0.03	0.05	0.05
VS001	0.080	0.20	0.16	0.18	0.17	0.20	0.21	0.18
VS026	0.259	0.76	0.43	0.35	0.56	0.48	0.48	0.50
VS052	0.381	0.38	0.35	0.45	0.47	0.56	0.54	0.56
VS043	1.466	1.57	1.65	1.41	2.82	1.42	1.39	1.44
VS004	3.419	>100	>100	39.24	>100	>100	9.90	14.10
US657(2)	0.336	0.30	0.31	0.42	0.46	0.59	0.82	0.65
VS002	0.024	0.02	0.03	0.03	0.03	0.02	0.05	0.05
VS011	0.147	0.19	0.18	0.25	025	0.37	0.33	0.34
VS017	0.443	2.14	1.75	2.02	2.13	2.87	3.01	3.03
VS030	1.614	2.49	2.86	2.81	3.28	3.61	4.86	3.54
VS032	0.256	0.27	0.28	0.25	0.20	0.17	0.27	0.25
VS033	0.207	0.15	0.20	0.19	0.09	0.08	0.27	0.11
VS034	0.358	0.54	0.40	0.45	0.23	0.33	0.28	0.45
VS038	0.210	0.22	0.18	0.12	0.28	0.34	0.40	0.18
VS039	0.121	0.10	0.07	0.07	0.05	0.07	0.17	0.15
VS042	3.171	3.37	2.23	1.73	2.01	1.72	4.54	3.42
VS044	0.312	0.73	0.39	0.36	0.06	0.07	0.16	0.12
VS053	0.530	1.83	0.88	1.52	1.61	1.17	1.07	0.87

[0567] 接下来,使用PhenoSense™ HIV中和测定(Monogram Biosciences;另参见Richman等,Proc Natl Acad Sci USA.(2003)100(7):4144-9,Whitcomb等,Antimicrob Agents Chemother.(2007)51(2):566-75),使用了经源自患者病毒的包膜假型化的报告病毒,对选定的A-1变体进行了关于突变对中和广度和效力的影响的分析(表31)。该组总共包含152个Env载体(每位患者一个载体)以及133个克隆载体和19个分离物(代表采样血浆中的准种(quasispecies))。简而言之,将假病毒与抗体的5倍系列稀释液在37℃下孵育1小时,然后用其感染表达CD4、CCR5和CXCR4的U87细胞(CD4+/CCR5+/CXCR4+/U87)。在用病毒孵育细胞后72小时测量荧光素酶活性以评估抗体中和HIV感染性的能力。使用病毒和抗体对照以监

控运行中的板对板的性能,并允许随时间的运行比较。针对由HIV-1NL4.3(CXCR4嗜性)、JRCSF(CCR5嗜性)和MLV(非HIV特异性对照)组成的病毒的对照组,筛选了所有测试抗体。广泛中和的HIV+血浆样品被用作抗体对照。尽管某些突变对活性有更微妙的影响,引起活性的少量减少或少量增加,但其他突变引起了中和广度的明显损失(表31和图4)。

[0568] 表31:针对从ART前血浆获得的152种源自患者的B亚型病毒分析了选择的抗体的中和效力和广度。

[0569]

名称	广度 [a]	中位 IC_{95}, μg/mL [b]	几何平均 IC_{95}, μg/mL [b]
A-1	89 %	2.66	3.06
1.1.90-1	86 %	2.59	3.01
1.1.64-1	92 %	2.25	2.70
1.1.10-1	86 %	1.93	2.53
1.52.1-1	83 %	3.66	4.33
1.52.90-1	78 %	4.42	4.56
1.1.138-1	82 %	2.59	2.96

[0570] a广度代表具有IC95≤50μg/mL的中和的病毒%。

[0571] b中位和几何平均IC95值是仅使用IC95≤50μg/mL的病毒计算的。

[0572] 将以上所示的中和数据与多特异性筛选(实施例9)和免疫原性筛选(实施例11)的结果相组合以设计12个先导变体的组。接着在针对病毒的扩展组的HIV中和测定中检测了在表22所示的BVP ELISA中测试的12种Expi293表达的抗体的组。保留N72连接聚糖的抗体的结果示于表32中,而缺少N72连接聚糖的抗体的结果示于表33中。

[0573] 表32:使用病毒的扩展组测试的7种保留N72连接聚糖的抗体的HIV中和效力

[0574]

病毒	病毒中和效力（μg/mL）						
	A-1	1.1.64-1	1.52.64-1	1.1.90-1	2.2.1-1	2.4.1-1	2.3.1-1
1003	1.79	2.97	3.29	1.17	1.61	3.62	1.87
1012	1.41	1.41	1.71	2.92	3.70	3.38	1.55
1413	5.31	4.22	7.79	2.07	4.13	5.04	5.28
1489	0.12	0.16	0.17	0.22	0.26	0.16	0.18
7015	0.53	0.65	0.98	0.63	0.47	0.54	0.63
7051	0.79	2.05	0.82	0.83	0.97	1.18	0.52
7103	0.76	1.56	1.09	1.75	1.72	1.31	0.94
7141	2.32	1.82	30.02	2.66	3.93	4.82	1.62
7467	0.04	0.06	0.07	0.05	0.03	0.05	0.06
7552	12.04	>80	50.05	>80	39.62	37.05	20.69
7576	0.69	0.39	1.46	1.42	0.70	1.40	0.92
7595	4.88	1.71	7.34	10.46	9.72	5.06	8.50
7714	4.20	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8106	2.72	3.31	8.15	4.54	2.46	4.25	3.12
8110	3.64	6.74	7.04	3.16	3.62	5.14	3.48
8117	0.86	1.77	2.18	1.47	0.94	2.58	2.08
8134	1.57	0.60	3.66	3.78	1.52	1.05	2.27
8176	0.26	0.66	0.34	0.27	0.30	0.33	0.30
8318	0.27	0.33	0.42	0.39	0.36	0.40	0.31
8320	2.20	2.89	3.82	3.22	3.88	6.69	2.88
302076	0.08	0.08	0.11	0.08	0.07	0.13	0.10
92HT593	0.27	0.37	0.25	0.22	0.17	0.37	0.29
92US657	0.38	0.42	0.48	0.40	0.25	0.34	0.36
92US712	0.06	0.06	0.13	0.05	0.05	0.07	0.06
92US727	2.43	1.12	5.47	8.61	4.84	13.74	2.02
CHO77	0.04	0.04	0.12	0.06	0.02	0.08	0.03
REJO	0.01	0.02	0.02	0.04	0.01	0.02	0.02
THRO	2.80	3.87	3.11	2.04	2.17	4.17	3.96
VS001	0.06	0.06	0.11	0.10	0.08	0.18	0.07

[0575]

病毒	病毒中和效力（μg/mL）						
	A-1	1.1.64-1	1.52.64-1	1.1.90-1	2.2.1-1	2.4.1-1	2.3.1-1
VS004	2.66	2.43	4.74	3.21	2.84	6.08	1.92
VS017	0.70	0.91	2.01	1.08	0.84	3.91	0.88
VS026	0.11	0.17	0.23	0.20	0.13	0.27	0.13
VS030	2.04	2.60	7.98	7.40	2.51	5.20	6.38
VS039	0.12	0.09	0.27	0.14	0.03	0.11	0.06
VS042	2.53	2.33	4.44	1.88	0.89	2.00	1.11
VS043	0.79	0.85	1.30	1.11	1.01	1.16	0.97
VS044	0.18	0.16	0.38	0.26	0.13	0.25	0.16
VS046	0.04	0.04	0.05	0.03	0.03	0.05	0.03
VS049	39.54	32.19	>100	>100	2.89	>100	4.86
VS052	0.28	0.45	0.61	0.64	0.24	0.50	0.33

[0576] 表33:使用病毒的扩展组测试的缺少N72聚糖的5种抗体的HIV中和效力

[0577]

病毒	病毒中和效力（(μg/mL）				
	1.1.104-1	1.1.119-1	3.1.5-1	2.2.5-1	2.3.5-1
1003	1.44	0.91	1.02	0.78	1.06
1012	2.87	1.06	1.19	0.98	1.63
1413	4.34	4.52	4.30	3.62	3.79
1489	0.28	0.17	0.16	0.11	0.14
7015	0.67	1.08	1.16	0.95	1.89
7051	1.32	1.89	1.27	3.51	4.46
7103	1.82	1.16	0.91	0.78	1.05
7141	6.57	4.98	3.31	1.75	2.41
7467	0.06	0.19	0.12	0.07	0.09
7552	>80	>80	>80	>80	>80
7576	1.10	0.60	0.55	0.58	0.61

[0578]

病毒	病毒中和效力（(μg/mL））				
	1.1.104-1	1.1.119-1	3.1.5-1	2.2.5-1	2.3.5-1
7595	8.47	3.07	3.56	2.94	3.07
7714	ND	1.93	1.50	0.80	1.47
8106	2.80	1.44	1.45	0.94	1.44
8110	4.19	2.37	1.81	1.10	1.82
8117	1.22	1.66	1.02	0.75	1.06
8134	6.07	3.44	2.78	1.74	1.52
8176	0.16	0.27	0.30	0.20	0.33
8318	0.32	0.42	0.36	0.33	0.41
8320	4.34	1.47	1.33	1.21	1.48
302076	0.10	0.08	0.06	0.06	0.06
92HT593	0.28	0.15	0.16	0.11	0.17
92US657	0.36	0.30	0.27	0.15	0.24
92US712	0.04	0.03	0.06	0.04	0.05
92US727	10.55	43.70	11.98	16.74	9.32
CHO77	0.03	0.02	0.04	0.02	0.04
REJO	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02
THRO	4.27	2.80	2.70	1.22	2.34
VS001	0.34	0.37	0.10	0.10	0.13
VS004	4.80	6.02	1.55	3.22	2.77
VS017	2.33	2.75	1.03	0.77	0.70
VS026	0.19	0.14	0.10	0.06	0.10
VS030	7.90	4.96	6.86	4.22	6.23
VS039	0.10	0.13	0.12	0.06	0.15
VS042	2.33	2.19	1.94	1.21	1.56
VS043	1.49	0.81	0.54	0.41	0.79
VS044	0.28	0.20	0.16	0.12	0.17
VS046	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04
VS049	>100	>100	20.37	10.85	36.15
VS052	0.27	0.39	0.31	0.20	0.31

[0579] 表32和33中的结果显示,测试的所有12种抗体变体在病毒的扩展组上具有相似的病毒中和效力值。还通过phenosense中和测定对变体的子集进行了关于中和广度和效力的

分析,所述phenosense中和测定使用了141种经源自B亚型患者病毒的包膜假型化的报告病毒的组(表34和图5)。每个包膜载体包含从一个患者中取样的分离物。变体显示出相当的中和效力和广度。

[0580] 表34:针对经来自B亚型血浆分离物的Env假型化的HIV-1而分析的mAb变体的中和活性

[0581]

	A	A-1	1.52.64-1
广度 [a]	87 %	87 %	86 %
中位 IC_{95}，μg/mL [b]	1.72	1.93	2.00
几何平均 IC_{95}，μg/mL [b]	2.26	2.23	2.94

[0582] [a]广度代表具有IC95≤50μg/mL的中和的病毒%。

[0583] [b]中位和几何平均IC95值是仅使用IC95≤50μg/mL的病毒计算的。

[0584] 实施例11:体外全分子T细胞增殖和IL2释放

[0585] 宿主抗药物抗体(ADA)响应可负面地影响治疗性抗体的功效和药代动力学,并且所产生的免疫复合物可展现安全隐患(Pratt KP.2018.Antibodies.7:19,Krishna M和Nadler SG.2016.Front.Immunol.7:21)。因此,已经开发了体外T细胞增殖和IL2释放测定(例如EpiScreen™(Abzena Ltd.))以评估生物治疗药物的总体免疫原性风险。EpiScreen™通过酶联免疫吸附斑点(ELISpot)测量生物治疗药物诱导的IL2释放,并通过将3H-胸腺嘧啶掺入至CD8+ T细胞耗竭的原代PMBC培养物中来测量T细胞增殖,所述培养物从被选择代表世界人口中表达的HLA同种异型的50个供体中获得。具有高度免疫原性的蛋白质(例如钥孔血蓝蛋白(KLH))会在>80%的供体中诱导IL2释放和T细胞增殖两者,具有高临床免疫原性率的被批准的生物治疗药物(例如阿仑单抗(Alemtuzumab)和英夫利昔单抗(Infliximab))可在25%-40%的供体中诱导响应速率,而具有低免疫原性风险的生物治疗药物通常显示出≤10%的供体响应速率。已显示EpiScreen™中的供体响应速率与临床ADA率相关(Baker和Jones 2007.Curr.Opin.Drug Discov.Devel.10:219-227)。

[0586] 表35显示了抗gp 120 bNAb的组的EpiScreen™测定的结果,所述抗gp 120 bNAb在Expi293细胞中瞬时表达并通过使用蛋白A和尺寸排阻色谱法被纯化。还显示的是A33抗体和KLH作为阳性对照。与免疫原性阳性对照蛋白相反,许多测试的抗gp120抗体(包括A-1)显示出异常高的T细胞增殖速率,但具有相对低的IL2释放速率。该数据显示,在没有靶标的情况下,A-1和其他抗gp120 bNAb可通过未知机制在体外直接刺激^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入至原代人PBMC中。这种未知的机制(以下称为"脱靶活性")如果在体内应用,可带来安全隐患。

[0587] 表35:在来自50个供体的PBMC上测试的10种Expi293™表达的抗gp120 Ab的EpiScreen™结果。

[0588]

Ab 名称	Lot #	表达细胞系	^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入（%）	IL2 释放（%）	^{3}H + IL2（%）
E	3	Expi293™	16	6	4
A-1	3	Expi293™	32	6	6
F	4	Expi293™	60	10	10
G	4	Expi293™	60	8	8
H	4	Expi293™	50	14	12
I	3	Expi293™	56	16	10
J	4	Expi293™	6	14	4
K	4	Expi293™	16	6	2
E-7	2	Expi293™	14	10	2
E-6	2	Expi293™	10	8	2
A33	NA	NA	20	22	14
KLH	NA	NA	90	82	80

[0589] 响应率(%)表示在指定测定中显示响应的50个供体的百分比。

[0590] 在表36中提供了抗体E、F、G、H、I、J、K、L、L-1、E-6和E-7的重链和轻链。

[0591]

表 36 - 比较 / 对照抗体

Ab 名称	重链（HC）氨基酸系列	轻链氨基酸序列
E	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSNFRISAHTMNWVRRVPGGGLEWVASI STSSTYRDYADAVKGRFTVSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGS DRLSDNDPFDAWGPGTVVTVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 632)	DVVMTQSPSTLSASVGDTITITCRASQSIE TWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTG VPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQFDDFATY HCQHYAGYSATFGQGTRVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 643)
F	EVQLVQSGTQMKEPGASVTISCVTSGYEFVEILNWVRQVPGRGLEWMGW MNPRGGGVNYARQFQGKVTMTRDVYRDTAYLTLSGLTSGDTAKYFCVRG RSCCGGRRHCNGADCFNWDFQHWGQGTLVIVSPASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 633)	YIGVTQSPAILSVSLGERVTLSCKTSQAIT PRHLVWHRQKGGQAPSLVMTGTSERAS GIPDRFIGSGSGTDFTLTITRLEAEDFAVY YCQCLEAFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 644)
G	EVQLVQSGTQMKEPGASVTISCVTSGYEFVEILNWVRQVPGRGLEWMGW MNPRGGGVNYARQFQGKVTMTRDVYRDTAYLTLSGLTSGDTAKYFCVRG KSCCAGRRFCGPTDCYNWDFAHWGQGTLVIVSPASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGP DVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO: 634)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSL AWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDR FSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 645)

[0592]

表 36 - 比较 / 对照抗体

Ab 名称	重链（HC）氨基酸系列	轻链氨基酸序列
H	QVRLSQSGGQMKKPGDSMRISCRASGYEFINCPINWIRLAPGKRPEWMGW MKPRGGAVSYARQLQGRVTMTRDMYSETAFLELRSLTSDDTAVYFCTRG KYCTARDYYNWDFEHWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLAGPDVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 635)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSL AWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDR FSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 646)
I	RVQLVESGGGVVQPGKSVRLSCVVSDFPFSKYPMYWVRQAPGKGLEWVA AISGDAWHVVYSNSVQGRFLVSRDNVKNTLYLEMNSLKIEDTAVYRCARM FQESGPPRLDRWSGRNYYYYYSGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 636)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSESLR QSNGKTSLYWYRQKPGQSPQLLVFEVSN RFSGVSDRFVGSGSGTDFTLRISRVEAED VGFYYCMQSKDFPLTFGGGTKVDLKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 647)
J	QEQLVESGGGVVQPGGSLRLSCLASGFTFHKYGMHWVRQAPGKGLEWVA LISDDGMRKYHSDSMWGRVTISRDNSKNTLYLQFSSLKVEDTAMFFCARE AGGPIWHDDVKYYDFNDGYYNYHYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLP EEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHS HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 637)	QSALTQPASVSGSPGQTITISCNGTSSDV GGFDSVSWYQQSPGKAPKVMVFDVSHR PSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLHIEDEG DYFCSSLTDRSHRIFGGGTKVTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 648)

[0593]

表 36 - 比较 / 对照抗体

Ab 名称	重链（HC）氨基酸系列	轻链氨基酸序列
K	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGNSFSNHDVHWVRQATGQGLEWM GWMSHEGDKTGLAQKFQGRVTITRDSGASTVYMELRGLTADDTAIYYCLT GSKHRLRDYFLYNEYGPNYEEWGDYLATLDVWGHGTAVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLH EALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 638)	EVVITQSPLFLPVTPGEAASLSCKCSHSL QHSTGANYLAWYLQRPGQTPRLLIHLAT HRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVESD DVGTYYCMQGLHSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 649)
L	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGKRPEWMGW LKPRGGAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGK NCDYNWDFEHWGRGTPVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 639)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSL AWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDR FSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 650)
L-1	QVQLVQSGGQMKKPGESMRISCRASGYEFIDCTLNWIRLAPGKRPEWMGW LKPRGGAVNYARPLQGRVTMTRDVYSDTAFLELRSLTVDDTAVYFCTRGK NCDYNWDFEHWGRGTPVIVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 640)	EIVLTQSPGTLSLSPGETAIISCRTSQYGSL AWYQQRPGQAPRLVIYSGSTRAAGIPDR FSGSRWGPDYNLTISNLESGDFGVYYCQ QYEFFGQGTKVQVDIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 651)

[0594]

表36 - 比较 / 对照抗体

Ab名称	重链（HC）氨基酸系列	轻链氨基酸序列
E-6	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSNFRISAHTMNWVRRVPGGGLEWVASI STSSTYRDYADAVKGRFTVSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGS DRLSDNDPFDAWGPGTVVTVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLLPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTL RVVSILTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 641)	DVVMTQSPSTLSASVGDTITITCRASQSIE TWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTG VPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQFDDFATY HCQHYAGYSATFGQGTRVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 652)
E-7	EVQLVESGGGLVKAGGSLILSCGVSNFRISAHTMNWVRRVPGGGLEWVASI STSSTYRDYADAVKGRFTVSRDDLEDFVYLQMHKMRVEDTAIYYCARKGS DRLSDNDPFDAWGPGTVVTVSPASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELVGGPSVFLLPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPPEEQYNSTL RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPLVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 642)	DVVMTQSPSTLSASVGDTITITCRASQSIE TWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASTLKTG VPSRFSGSGSGTEFTLTISGLQFDDFATY HCQHYAGYSATFGQGTRVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 653)

[0595] 为了更好地理解A-1出乎意料的脱靶活性,我们对A-1和本文所述的在A-1轻链中缺少N72连接糖基化基序的变体进行了第二次EpiScreen测定。为了确定表达宿主依赖性

N72连接聚糖组成变化(下文的实施例14)是否会影响A-1的脱靶活性,在ExpiCHO™细胞系中而非Expi293™细胞系中表达了用于第二次EpiScreen测定的蛋白。该EpiScreen™测定的结果示于表37中。与在Expi293细胞中表达的A-1(32%)相比,在ExpiCHO细胞系中表达的抗体A-1显示出更低的T细胞增殖速率(16%),其显示表达细胞系和相关的N72连接聚糖组成的变化可对EpiScreen™中观察到的推定脱靶活性产生影响。出乎意料的是,在抗体轻链中缺少N72连接糖基化位点的抗体A-1的所有变体显示出高得多的T细胞增殖速率。该结果显示,N72连接Fab聚糖的组成可在调节脱靶T细胞增殖活性中起作用,但是N72连接Fab聚糖的去除增强脱靶活性。

[0596] 表37:在来自50个供体的PBMC上测试的7种ExpiCHO™表达的抗gp120 Ab的EpiScreen™结果。

[0597]

名称	批次(Lot)#	表达细胞系	^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入 (%)	IL2释放(%)	^{3}H + IL2(%)
A-1	6	ExpiCHO™	16	6	4
1.1.10-1	2	ExpiCHO™	32	6	6
1.1.42-1	2	ExpiCHO™	60	10	10
1.33.32-1	3	ExpiCHO™	60	8	8
1.1.54-1	2	ExpiCHO™	50	14	12
1.37.51-1	2	ExpiCHO™	56	16	10
1.8.52-1	2	ExpiCHO™	6	14	4
A33	NA	NA	16	6	2
KLH	NA	NA	14	10	2

[0598] 响应速率(%)表示在指定测定中显示响应的50个供体的百分比。

[0599] 由于EpiScreen™测定测量原代PBMC培养物中的^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入,因此有可能在没有IL2释放的情况下,观察到的A-1及其变体的脱靶活性可涉及存在于PBMC中的任何细胞类型的增殖(例如B细胞增殖而非T细胞增殖)。为了确定源自ExpiCHO™的A-1及其缺少N72聚糖的变体是否刺激T细胞增殖,我们接下来使用取自相同的10个供体的CD8$^+$T细胞耗

竭的PBMC或CD8+和CD4+T细胞耗竭的PBMC进行了EpiScreen™测定。关于阴性对照,我们选择了源自Expi293的抗体L,所述抗体L先前在EpiScreen™中显示出低供体响应速率(参见例如WO 2017/106346)。该测定的结果示于表38中。结果清楚地表明,在缺失CD4+T细胞的情况下,^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入率降低。该数据显示,观察到的A-1及其变体的脱靶活性取决于T细胞的存在。随着HIV感染并在T细胞中建立潜伏性储存库,脱靶的抗gp120抗体诱导的T细胞增殖可潜在地扩大HIV-1潜伏性储存库,因此,这并不被期望作为旨在耗竭HIV-1储存库的HIV治疗策略的一部分。

[0600] 表38:在存在(+CD4)或不存在(-CD4)CD4+T细胞的情况下在来自10个供体的PBMC上测试的3种抗gp120 Ab的EpiScreen™结果。

[0601]

名称	批次 #	表达细胞系	^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入 +CD4 (%)	^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入 -CD4 (%)
A-1	6	ExpiCHO™	40	0
1.1.54-1	2	ExpiCHO™	40	10
L	3	Expi293™	0	0

[0602] 响应速率(%)表示在指定测定中显示响应的10个供体的百分比。

[0603] 如稍后在实施例15中所述,A-1 N72-连接轻链聚糖的分子组成和所得的药代动力学可根据表达宿主和轻链N72-连接Fab聚糖的所得的唾液酸化的含量而急剧变化。基于表35至38报告的EpiScreen测定的结果,我们假设A-1 N72连接轻链聚糖的分子组成可影响本文所述的观察到的脱靶T细胞增殖活性。为了验证这一想法,我们接下来进行了10次供体EpiScreen,使用源自ExpiCHO或CHO-S的A-1或其变体测量了T细胞增殖。如实施例14和15所述,源自CHO-S的A-1具有比源自Expi293™或ExpiCHO™的材料显著更高的N72-聚糖唾液酸化的含量。该EpiScreen的结果示于表39中。在CHO-S细胞系中表达的抗体A-1和1.1.90-1没有显示出脱靶T细胞增殖。尽管此筛选中的供体数量小,但该数据显示,A-1表达细胞系和相关的N72连接轻链聚糖组成不仅可以调节药代动力学,而且还可以调节EpiScreen™测定中观察到的脱靶活性。

[0604] 表39:在来自10个供体的PBMC上测试的6种ExpiCHO™或CHO-S表达的抗gp120 Ab的EpiScreen™ T细胞增殖结果。

[0605]

名称	批次 #	表达细胞系	^{3}H-胸腺嘧啶核苷掺入（%）
1.1.54-1	6	ExpiCHO™	40
L-1	2	CHO-S	20
1.1.111-1	2	CHO-S	30
1.1.90-1	3	CHO-S	0
B-1	2	CHO-S	20
A-1	18	CHO-S	0
艾塞那肽（Exenatide）	NA	NA	40
KLH	NA	NA	60

[0606] 响应速率(%)表示在指定测定中显示响应的50个供体的百分比。

[0607] 基于表39所示的初步结果,我们接下来在7种抗gp120抗体的组(包括在ExpiCHO或CHO-S细胞系中表达的A-1及其变体)上进行了50个供体的EpiScreen™。该筛选的结果示于表40中并显示当使用将高水平的唾液酸掺入至N72连接轻链糖基化位点的CHO-S细胞系生成A-1时,其展示出非常低的T细胞增殖和IL2释放(参见实施例14-15)。结果进一步证明,当以相同方式生产和测试选定的A-1变体时,其具有进一步减少的T细胞增殖速率。

[0608] 表40:在来自50个供体的PBMC上测试的7种抗gp120 Ab的EpiScreen™结果。

[0609]

名称	批次 #	表达细胞系	^{3}H -胸腺嘧啶核苷掺入（%）	IL2 释放（%）	^{3}H + IL2（%）
1.1.64-1	5	CHO-S	36	6	2
A-1	27	CHO-S	10	0	0
1.52.64-1	3	CHO-S	4	4	0

[0610]

3.1.5-1	3	CHO-S	28	6	4
2.3.5-1	3	CHO-S	28	2	0
1.1.10-1	3	ExpiCHO™	22	10	4
L-1	7	CHO-S	12	4	2
艾塞那肽	NA	NA	38	20	10
KLH	NA	NA	98	94	92

[0611] 响应速率(%)表示在指定测定中显示响应的50个供体的百分比。

[0612] 实施例12:体外结合测定

[0613] 抗体治疗药物的药代动力学(PK)和药效学(PD)是通过可变结构域与靶蛋白的特异性结合和/或与先天免疫细胞上的Fc-γ受体(FcγR)、内皮细胞上的新生儿Fc受体(FcRn)和循环补体蛋白C1q的结合介导的(Nimmerjahn和Ravetch.2008.Nat.Rev.Immunol.8:34-47,Rogers等2014.Immunol.Res.59:203-210,Kuo TT和Aveson VG.2011.MAbs 3:422-430)。抗体可变结构域或Fc结构域的基因工程可影响与这些受体的结合并影响PK和PD。因此,我们使用各种常见的体外结合测定(包括表面等离子体共振(SPR)和酶联免疫吸附测定(ELISA))评估了本文所述的选定的抗体的相对亲和力。

[0614] 使用Biacore 4000表面等离子体共振(SPR)生物传感器并使用C1或CM4传感器芯片(GE Healthcare)确定了本文所述的选定的抗体与人和食蟹猕猴(cyno)Fc结合受体(FcγRs、FcRn)的体外结合解离常数(KD)。生物素化人FcRn购自Immunitrack。生物素化食蟹猕猴FcRn和人FcγRIIIB-NA1和FcγRIIIB-NA2购自Acro Biosystems。人FcγRIIA-167H、FcγRIIA-167R、FcγRIIIA-176F、FcγRIIIA-176V、FcγRIIB/C、FcγRI和食蟹猕猴FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB和FcγRIII购自R&D systems。

[0615] 对于人FcRn结合测定,使用标准NHS/EDC偶联将600RU的链霉亲和素胺偶联至C1传感器芯片。固定缓冲液是PBS+0.005%吐温20(Tween 20),pH 7.4。在10mM NaAc(pH 4.5)中制备50μg/ml链霉亲和素。运行激活、偶联和封闭步骤10分钟,每个步骤以10μl/min运行。生物素化人FcRn被捕获至约20个相对单位(RU)。使用至多1μM的两倍浓度系列测试了mAb样品A-1、A和1.52.64-1与FcRn表面的结合。在pH 6.0和pH 7.4收集数据,三个重复。将稳定状态下的响应数据拟合至简单的结合等温线。

[0616] 将人FcγRIIA和FcγRIIIA在CM4传感器芯片上以4种不同的密度(约100RU、约250RU、约375RU和约725RU)进行胺偶联。测试了3个mAb样品以至多1μM的两倍浓度系列在PBS pH 7.4+Tween20(0.005%)运行缓冲液中的结合。每个mAb浓度系列在4个受体密度表面的每个表面上进行了两次测试,每次相互作用生成8个数据组。将稳定状态下的响应数据拟合至简单的结合等温线。

[0617] 以三种不同水平(50、400和800RU)将人FcRIIB/C胺偶联至CM4传感器芯片。使用2μM作为最高浓度在两倍稀释系列中测试了三种mAb。对于每种抗体,在低、中和高密度受体表面上三个重复地进行浓度系列。将稳定状态下的响应数据拟合至简单的结合等温线。

[0618] 为了确定人FcγRIIIB的结合亲和力,将每种测试抗体以两种密度(约100RU和约800RU)胺偶联至CM4传感器芯片。使用至多0.5μM的两倍浓度系列测试了人FcγRIIIB样品的结合。将稳定状态下的响应数据拟合至简单的结合等温线。

[0619] 为了确定人FcγRI结合亲和力,将每种测试抗体以两种密度(约100RU和约800RU)胺偶联至CM4传感器芯片。使用两步滴定系列(3nM和30nM)测试了人FcγRI的结合。将响应拟合至简单的动力学模型。

[0620] 为了确定食蟹猕猴FcRn的结合亲和力,使用标准NHS/EDC偶联将600RU的链霉亲和素胺偶联至C1传感器芯片。固定缓冲液是PBS+0.005%Tween 20,pH 7.4。在10mM NaAc pH4.5中制备50μg/ml的链霉亲和素。运行激活、偶联和封闭步骤10分钟,每个步骤以10μl/min运行。生物素化食蟹猕猴FcRn被捕获至约20RU。使用至多1μM的两倍浓度系列测试抗体

与FcRn表面的结合。在pH 6.0和pH 7.4收集数据,三次重复。将稳定状态下的响应数据拟合至简单的结合等温线。

[0621] 为了确定食蟹猕猴Fc γ RIIA、Fc γ RIIB、Fc γ RIII和Fc γ RI结合亲和力,将每种测试抗体以两种密度(约100RU和约800RU)胺偶联至CM4传感器芯片。Cyno Fc γ RIIA和Fc γ RIIB以至多1μM的两倍浓度系列测试。以至多500nM的两倍浓度测试Fc γ RIII。使用两步滴定法(3nM和30nM)测试了Cyno Fc γ RI的结合。将稳定状态下Fc γ RIIA、Fc γ RIIB、Fc γ RIII的响应数据拟合至简单的结合等温线。将对Fc γ RI的响应拟合至简单的动力学模型。

[0622] 通过表面等离子体共振(SPR)确定的整组结合常数示于表41中。数据显示,具有基因工程化Fc结构域的抗体A的变体对人和食蟹猕猴Fc γ R和FcRn蛋白两者具有增强的结合亲和力。

[0623] 表41:通过SPR确定的Fc受体结合常数(KD)

[0624]

Fc 受体类型-等位基因	A	A-1	1.52.64-1
人 FcγRI	0.107 ± 0.040 nM	0.002 ± 0.002 nM	0.0012 ± 0.0005 nM
食蟹猕猴 FcγRI	0.038 ± 0.016 nM	0.005 ± 0.004 nM	0.005 ± 0.003 nM
人 FcγRIIA-167H	1.8 ± 0.5 μM	131 ± 22 nM	221 ± 21 nM

[0625]

人 FcγRIIA-167R	3 ± 1 μM	130 ± 9 nM	199 ± 21 nM
食蟹猕猴 FcγRIIA	2000 ± 1000 nM	1100 ± 80 nM	1180 ± 60 nM
人 FcγRIIB	11 ± 0.8 μM	1.6 ± 0.2 μM	1.9 ± 0.2 μM
食蟹猕猴 FcγRIIB	895 ± 50 nM	240 ± 9 nM	280 ± 32 nM
人 FcγRIIIA – 176V	670 ± 40 nM	59 ± 4 nM	67 ± 6 nM
人 FcγRIIIA – 176F	2.3 ± 0.6 μM	52 ± 4 nM	63 ± 5 nM
人 FcγRIIIB – NA1	2000 ± 1000 nM	59 ± 9 nM	64 ± 15 nM
人 FcγRIIIB – NA2	1500 ± 400 nM	56 ± 18 nM	55 ± 14 nM
食蟹猕猴 FcγRIII	200 ± 70 nM	7.1 ± 0.7 nM	8 ± 2 nM
人 FcRn pH 7.4	42 ± 1 μM	1.7 ± 0.3 μM	1.12 ± 0.08 μM
人 FcRn pH 6.0	485 ± 43 nM	38 ± 3 nM	49 ± 5 nM
人 FcRn pH 7.4	12.8 ± 0.4 μM	4.3 ± 0.4 μM	5.3 ± 0.2 μM
食蟹猕猴 FcRn pH 6.0	1100 ± 100 nM	16 ± 2 nM	22 ± 2 nM

[0626] 进行剂量响应结合ELISA以确定本文所述的抗体的相对C1q结合亲和力。为了进行测定,在4℃下用pH 7.4PBS中的25μl 5μg/mL抗体溶液包被384孔Maxisorp板过夜。然后将板用75μL的含1%BSA的PBS封闭2小时,并用PBS+0.05%Tween 20(PBST)洗涤4次。接下来,将25μL的PBS+5%BSA中的人C1q蛋白的三倍系列稀释液加至板中。将板在600rpm振荡下孵

育1小时,用PBST洗涤4次,然后将25μL的抗C1q-HRP缀合的多克隆抗体加至PBS+5％BSA。将板在600rpm振荡下孵育15分钟,用PBST洗涤8次,然后使用3,3′,5,5′-四甲基联苯胺(TMB)底物显影,并用HCl淬灭。使用Spectrummax m5读板仪读取450nM处的吸光度,并使用4个参数的剂量响应拟合来确定EC50值。

[0627] C1q结合ELISA的平均EC50值是通过三种独立的测定计算得出的并显示在表42中。

[0628] 表42:通过ELISA测定的C1q结合EC50值(n＝3个测定)

[0629]

抗体	C1q 结合 EC50 (nM)
A	2.2 ± 1.2 nM
A-1	> 100 nM

[0630]

1.52.64-1	> 100 nM

[0631] 结果显示抗体A的Fc工程化变体具有显著减少的C1q结合亲和力。

[0632] 进行剂量响应结合ELISA以确定本文所述的抗体的相对gp120结合亲和力。为了进行测定,用25μl 5μg/mL gp120包被384孔Maxisorp板并在4℃下孵育过夜。用PBS 0.05％Tween 20将板洗涤4次,并在室温下以600rpm振荡的同时用75μl PBS 5％BSA封闭1小时。封闭后,对孔进行抽吸并加入25μL的一抗的3倍系列稀释液,并在室温下以600rpm振荡孵育1小时。然后将板用PBS 0.05％Tween 20洗涤4次,并添加25μL的山羊抗人IgG(H+L)HRP二抗(在PBS 1％BSA中以1/10,000稀释),并在室温下以600rpm振荡孵育30分钟。接下来,用PBS 0.05％Tween 20将板洗涤4次,并添加25μl的新鲜TMB底物。将板在600rpm振荡下显影90秒,然后用25μl的1M HCl淬灭。在Spectramax m5读板仪上读取A450处的吸光度。

[0633] 平均EC50值是根据三种独立的ELISA测定计算得出的并示于表43中。

[0634] 表43:通过ELISA测定的gp120结合EC50值

[0635]

gp120蛋白	A	A-1	1.52.64-1
Bal	0.05±0.02nM	0.06±0.01nM	0.07±0.02nM
CAAN	1.84±0.22nM	2.17±0.56nM	3.79±1.26nM
REJO	2.21±0.44nM	2.37±0.68nM	4.02±0.45nM

[0636] 结果显示,所有测试的抗体以相似的亲和力结合HIV gp120蛋白。

[0637] 实施例13:Fc突变对血清半衰期的影响

[0638] 在该实施例中,评估了增强效应细胞杀伤和/或增强FcRn结合的IgG1 Fc突变对血清半衰期的影响。数据与以下结论一致:IgG1 Fc中增强效应细胞杀伤活性的突变(例如根据EU编号的位置239处的天冬氨酸、位置332处的谷氨酸、位置236处的丙氨酸、位置330处的亮氨酸(DEAL))可以缩短体内的血清半衰期。还可以通过在IgG1 Fc中掺入增强FcRn结合的突变(例如根据EU编号的位置428处的亮氨酸和位置44处的丝氨酸(LS))部分或全部恢复这种缩短的血清半衰期。

[0639] 将PGT121-WT、PGT121-DEAL、PGT121.60、PGT121-LS(例如在WO 2017/106346中描

述的)和来自本申请的A-1分别以10mg kg或0.5mg/kg(A-1)通过单次静脉(IV)注射施用于食蟹猕猴(Covance,TX)以表征它们的基础药代动力学(PK)曲线。使用具有足够选择性和敏感性的生物分析方法分析从猴中收集的血清样品以确定血清浓度-时间曲线,并通过非房室PK分析(NCA)计算平均血清PK参数。该生物分析方法利用进化枝B gp120抗原(Immune-tech,CA)作为捕获试剂,并使用生物素缀合的山羊抗人IgG抗体(Southern Biotech,AL)作为第二试剂,并用SULFO-TAG标记的链霉亲和素(MesoScale Discovery,MD)进行电化学检测。

[0640] 图6所述的测得的PGT121-WT、PGT121-DEAL、PGT121.60、PGT121-LS和A-1的血清浓度与时间的曲线被用于计算表44所述的平均(±SD)PK参数。

[0641] 表44:在对幼稚(naive)食蟹猕猴进行IV施用之后的PGT121-WT、PGT121-DEAL、PGT121.60、PGT121-LS和A-1的药代动力学参数(n=3)。

[0642]

测试物	剂量 (mg/kg IV)	$AUC_{0-\infty}$ (天*ug/mL)	Cl (mL/天/kg)	V_d (mL/kg)	$t_{1/2}$ (天)
PGT121-WT	10	1510±470	7.0±1.9	105±17.6	10.6±1.3
PGT121-DEAL	10	1020±167	9.9±1.5	109±20	7.7±1.3
PGT121.60	10	1490±377	7.0±1.9	96±19	9.7±0.8
PGT121-LS	10	3540±463	2.9±0.4	82±11	19.9±2.1
A-1	0.5	70±7.0	7.2±0.7	91±14	8.7±0.8

[0643] PK分析显示,将Fc突变(DEAL)包含于PGT121-WT中通过将PGT121-DEAL清除(Cl)增加至9.9±1.5mL/天/kg(相对于PGT121-WT 7.0±1.9mL/天/kg的清除)和将半衰期(t1/2)减少至7.7±1.3天(相对于PGT121-WT 10.6±1.3天的半衰期)来负面地影响PK。将FcRn结合突变(LS)包含于含有DEAL突变的Fc的抗体(PGT121.60和A-1)中导致分别为7.0±1.9和7.2±0.7mL/天/kg的Cl值以及分别为9.7±0.8天和8.7±0.8天的t1/2值,这与PGT121-WT的PK相当。仅将LS包含于PGT121-WT将PGT121-LS的Cl减少至2.9±0.4mL/天/kg并将其t1/2增加至19.9±2.1天。PK分析支持Fc增强突变DEAL的引入降低抗体PK(可能是由于增强的FcgR结合),其可以通过对LS FcRn结合突变的包含来恢复。

[0644] 实施例14.轻链Fab聚糖谱评估

[0645] 在不存在潜在干扰的重链Fc聚糖的情况下,使用两种技术来分离和分析轻链Fab聚糖谱。这些实验的主要目的是了解以一个或多个唾液酸基团为末端的轻链聚糖的相对百分比(以下称为唾液酸化百分比)。第一种方法(“方法1”)是还原的完整轻链的反相质谱。在该技术中,在去卷积质谱中观察到的质量偏移被分配给由生物合成的N-聚糖途径可知的聚糖结构以对应于质量偏移。唾液酸化形式的相对定量是通过将唾液酸化的物质的去卷积峰高相加并将该值除以所有唾液酸化和非唾液酸化的峰高的总和而获得的。用于定量轻链fab聚糖上的唾液酸化的第二种方法(“方法2”)是基于在分离剩余蛋白质和释放剩余轻链Fab聚糖之前选择性酶促释放Fc聚糖(在纯水条件下)。然后荧光标记(Waters RapiFluor)对应于Fc和Fab聚糖的独立等分试样并通过HILIC色谱对其进行分析、识别和定量。在下文的表45A和45B中显示了本文描述的并且通过这些技术之一分析的多种抗体的Fab唾液酸化

百分比值。

[0646] 表45A.抗体A-1的轻链Fab聚糖评估

批次	14	10	7
表达系统	CHO-S	Tuna293^{T} M	ExpiCHO^{T} M
聚糖 ID[1]	峰面积 %	峰面积%	峰面积%
未知峰[2]	6.47	3.50	4.16
G0-GlcNAc	0.00	4.20	4.49
G0	0.91	55.97	52.43
G0F	0.00	1.25	1.52
G1F-GlcNAc	0.00	11.77	0.00
Man5	0.88	4.02	0.00
G1(a)	0.44	6.50	9.54
G1(b)	0.46	0.43	6.92
G1-GlcNAc	0.00	0.00	11.17
G1F(a)	0.27	0.00	0.00
G1F(b)	0.00	0.00	0.31
G1S	0.00	1.88	0.87
G2	0.00	7.42	8.59
G2F	6.14	0.00	0.00
G2S(a)	0.28	1.79	0.00
G2S(b)	38.65	1.30	0.00

[0647]

[0648]

批次	14	10	7
表达系统	CHO-S	Tuna293™	ExpiCHO™
聚糖 ID[1]	峰面积%	峰面积%	峰面积%
G2FS	0.67	0.00	0.00
G2S2	39.13	0.00	0.00
G2FS2	0.69	0.00	0.00
G2S + 2 GlcNAc	2.60	0.00	0.00
G2S2+2GlcNAc(a)	0.82	0.00	0.00
G2S2+2GlcNAc(b)	1.60	0.00	0.00
唾液酸化的聚糖的总和[3]	84.44	4.97	0.87

[0649] [1]从选择性fab聚糖(VL)释放、标记和亲水性相互作用液相色谱(HILIC)方法获得的识别和峰百分比。所有识别均基于观察到的单同位素质量和已知的生物合成途径,但是对于某些条目而言,异构变体也是可能的。

[0650] [2]未知的、系统的和试剂峰的总和。

[0651] [3]唾液酸化的聚糖的总和;识别的以一个或多个唾液酸(N-乙酰神经氨酸)残基(带下划线)为末端的N-聚糖的总和。

[0652] 表45B.比较抗体A-1和1.52.64-1的轻链Fab聚糖评估

[0653]

名称	批次#	细胞系	唾液酸化百分比	方法
A-1	5	Expi293™	67/52	1/2
	7	ExpiCHO™	1/1	1/2
	10	Tuna293™	5	2
	14	CHO-S	84	2
	22	CHO 来源	73	1
1.52.64-1	18-PP21	CHO 来源	49	1
	14525-02	CHO 来源	83	1

[0654] [1]减少的轻链LC/MS

[0655] [2]选择性Fab聚糖的释放、标记和HILIC色谱

[0656] 实施例15:Fv突变和Fv糖基化谱对抗体药代动力学的影响

[0657] 将本文所述的抗体A和多种工程化抗体施用于食蟹猕猴以表征它们的药代动力学(PK)曲线。在某些情况下,在不同的表达细胞系中瞬时或稳定地产生抗体A-1变体以评估N72连接Fab聚糖的唾液酸化对PK的影响。如实施例14所述,使用LCMS确定Fab聚糖的唾液酸化百分比。使用具有足够选择性和敏感性的生物分析方法分析从猴收集的血清样品以通过非房室PK分析(NCA)确定血清浓度-时间曲线和平均血清PK参数。该生物分析方法利用进化枝B gp120抗原(Immune-tech,CA)作为捕获试剂,并使用生物素缀合的山羊抗人IgG抗体(Southern Biotech,AL)作为第二试剂,并用SULFO-TAG标记的链霉亲和素(MesoScale Discovery,MD)进行电化学检测。

[0658] 在对每组三只(n=3)幼稚雄性食蟹猕猴(Covance,TX)进行单次静脉内(IV)施用后表征了抗体A和在不同细胞系中瞬时表达的几种工程化变体的体内处置。在图7中描述了测得的平均值±标准差(SD)的血清浓度-时间曲线。以0.5mg/kg IV的剂量在Expi293™(ThermoFisher Scientific,MA)中瞬时表达的抗体A的药代动力学分析显示了17.9±1.0的清除(Cl)值和8.9±1.7天的相对半衰期(t1/2),其与在类似条件下在Expi293™中表达的抗体A-1批次3相当(其具有18.7±2.3mL/天/kg的Cl和7.6±0.3天的t1/2)(表46)。

[0659] 具有包含低唾液酸或高甘露糖的可变结构域Fab聚糖的抗体可能已经改变了PK(Liu L.2015.J.Pharm.Sci.104:1866-1884)。聚糖的组成可能会因蛋白质表达条件而改变,因此,使用其他瞬时表达的批次(即CHO-S(批次14)、CHO来源(批次22)(Sigma-Aldrich,MO)和Tuna293™(批次10)(LakePharma,CA)和ExpiCHO™(批次7)(ThermoFisher Scientific,MA))来评估A-1的体内处置,所述批次的特征在于它们的Fab聚糖的唾液酸化的含量%。在给予幼稚雄性食蟹猕猴(Covance,TX)0.5mg/kg(批次14、22和10)或5.0mg/kg(批次7)的单次IV剂量后,对抗体进行了表征。每批抗体A-1的测量的平均(±SD)血清浓度-时间曲线描绘于图7中。将批次7的剂量归一化以用于直接比较。测试的抗体A-1批次的药代动力学分析显示基于Fab唾液酸化的含量%的可变的PK(表46)。具有84%的Fab聚糖唾液酸化的抗体A-1批次14具有最低的清除(Cl)值(7.2±0.7mL/天/kg),而Cl是逐渐更快,抗体A-1批次22(73%)的Cl是10.7±1.7,抗体A-1批次3的Cl值是18.7±2.3mL/天/kg,抗体A-1批次10(5%)的Cl值是68.7±19.8mL/天/kg和抗体A-1批次7(<1%)的Cl值是120±46.7mL/天/kg。数据支持蛋白质表达条件可影响Fab聚糖的组成和所得的PK。

[0660] 表46:在对幼稚雄性食蟹猕猴(n=3)进行IV施用后的抗体A和多种工程化变体的药代动力学。

[0661]

测试物	表达系统	批次	IV 剂量 (mg/kg)	Cl (mL/天/kg)	% Fab 唾液酸化
A	Expi293™	5	0.5	17.9 ± 1.0	ND
A-1	Expi293™	3	0.5	18.7 ± 2.3	ND
A-1	CHO-S	14	0.5	7.2 ± 0.7	84
A-1	CHO-origin	22	0.5	10.7 ± 1.7	73
A-1	Tuna293™	10	0.5	68.7 ± 20	5
A-1	ExpiCHO$^{T}_{M}$	7	5	120 ± 47	<1
1.1.54-1	ExpiCHO$^{T}_{M}$	3	5	12 ± 1	ND
1.37.51-1	ExpiCHO$^{T}_{M}$	3	5	15 ± 12	ND

[0662] ND＝未测定的

[0663] 为了评估旨在去除可变结构域N72连接聚糖和多特异性的蛋白质修饰的影响,评估了1.1.54-1和1.37.51-1(两种无去除的N72连接聚糖的抗体)的体内PK。两种抗体均在导致A-1(上述批次7)的PK降低的类似条件下在ExpiCHO™哺乳动物细胞表达系统中瞬时表达。在给予三只幼稚雄性食蟹猕猴(Covance,TX)5mg/kg的单次静脉推注剂量之后表征抗体。PK分析(表46)证明,1.1.54-1的Cl与1.37.51-1的Cl相当(分别为12±1和15±12mL/天/kg),但与A-1批次7(120±47mL/天/kg的Cl)相比具有显著改善的Cl,其支持去除可变结构域N72连接聚糖的蛋白质修饰可以改善本文所述的抗体变体的PK。去除聚糖没有达到与高度唾液酸化的批次相同的清除,这表明可能存在N72连接聚糖以减少非特异性蛋白质的相互作用。

[0664] 在对幼稚雄性和雌性食蟹猕猴(n＝3)进行单次IV施用后,研究了源自CHO-S中的瞬时表达的1.52.64-1(批次4)的PK或来自CHO来源细胞的稳定库的1.52.64-1的PK或来自克隆选择的CHO来源细胞系(批次1425-32)的1.52.64-1的PK。图8展示了0-14天的平均±SD血清浓度-时间曲线。NCA的结果示于表47中。1.52.64-1(批次4)包含约75％的Fab唾液酸化。以0.5mg/kg静脉缓慢推注给药的1.52.64-1批次4导致食蟹猕猴清除为7.8±0.6mL/天/kg;相当于在类似条件下在CHO-S中表达的A-1批次14(7.2±0.7mL/天/kg)。

[0665] 表47:在对幼稚雄性和雌性食蟹猕猴(n＝3)进行IV施用后的三批1.52.64-1的药代动力学参数。

[0666]

表达系统	批次	IV 剂量 (mg/kg)	Cl (mL/天 /kg)	% Fab 唾液酸化
CHO-S 瞬时转染	批次 4	0.5	7.8 ± 0.6	75
CHO 来源的稳定库	批次 18-PP21	30	20.8 ± 9.5	49
CHO 来源的稳定克隆	批次 14525-32	30	7.9 ± 1.3	84

[0667] 1.52.64-1批次18-PP21产生了具有约49％的Fab唾液酸化的物质,而批次14525-32从CHO来源的稳定表达系统产生了具有约84％的Fab唾液酸化的物质。通过30分钟的静脉内输注以30mg/kg施用了1.52.64-1批次18-PP21和批次14525-32。PK分析显示,批次18-PP21相对于批次14525-32而言具有减少的暴露,这是由于相比于7.9±1.3mL/天/kg清除增加(20.8±9.5mL/天/kg)。增加的清除与减少的Fab聚糖唾液酸化％的降低相符(49％相比于84％)。临床前PK评估总体表明,含有Fab聚糖结构的抗体A变体需要受控的蛋白质生产条件以产生具有高Fab聚糖唾液酸化(例如≥75％)的抗体以实现期望的抗体药代动力学。

[0668] 实施例16:高度唾液酸化的细胞系的选择

[0669] 鉴于前述数据和分析,我们分离了细胞系以产生高度唾液酸化的抗体。为此,如本文所述,细胞系发育(CLD)倾向于鉴定表达高度唾液酸化的抗gp120抗体的细胞系。简而言之,用编码本文描述的抗体变体的重链和轻链的载体转染了基于CHO的发育细胞系。评估了多个稳定库的生物反应器性能和产品质量(包括％唾液酸化)。选择了表达具有高唾液酸化水平(例如至少约75％唾液酸化)的抗体的稳定库以产生克隆。为了使克隆细胞系的分离进一步偏向于更高的唾液酸化,在整个克隆产生的工作流程中过度代表从具有最高的唾液酸化百分比(约95％唾液酸化)的亲本稳定库产生的克隆细胞系。评估了多个克隆细胞系的生物反应器性能和产品质量(包括％唾液酸化),并选择了表达高度唾液酸化的抗体(>85％)的克隆细胞系作为主细胞库(MCB)制造的先导细胞系。

[0670] 其他实施方式

[0671] 尽管已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但是前述描述旨在说明而不是限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求的范围限定。其他方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。

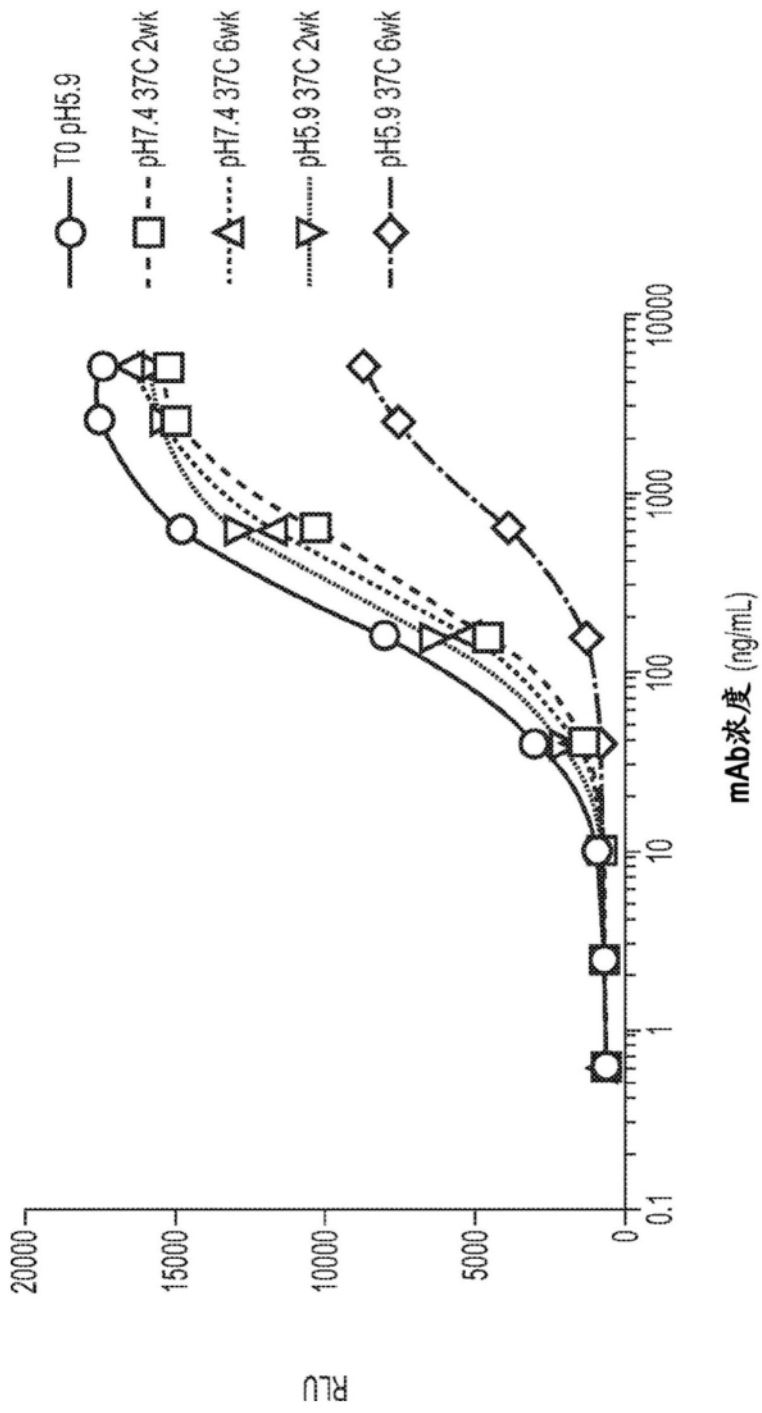

T0 pH5.9
pH7.4 37C 2wk
pH7.4 37C 6wk
pH5.9 37C 2wk
pH5.9 37C 6wk
RLU
20000
15000
10000
5000
0
0.1
1
10
100
1000
10000
mAb浓度 (ng/mL)

图1

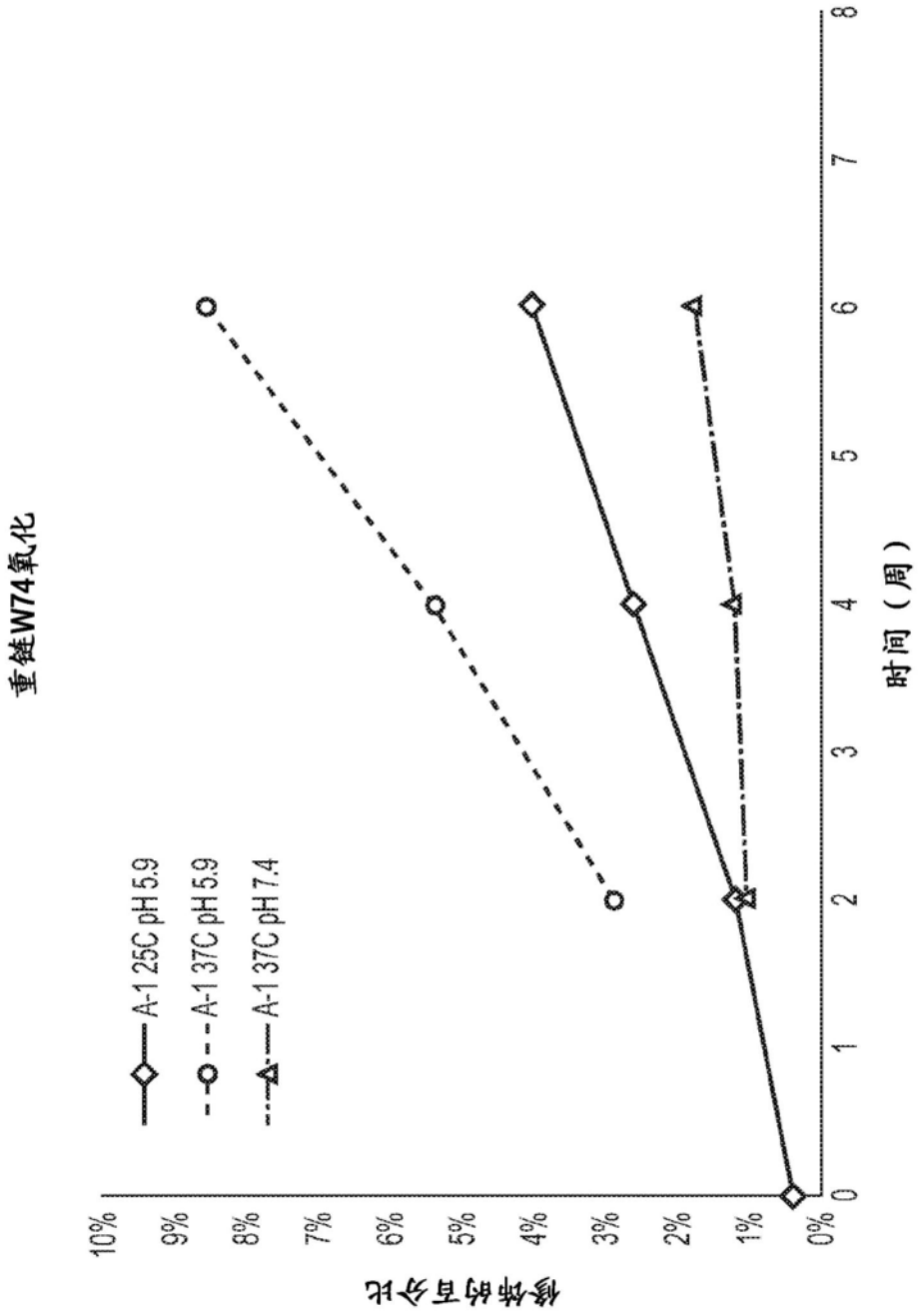

重链W74氧化
A-1 25C pH 5.9
A-1 37C pH 5.9
A-1 37C pH 7.4
修饰的百分比
10%
9%
8%
7%
6%
5%
4%
3%
2%
1%
0%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间（周）

图2

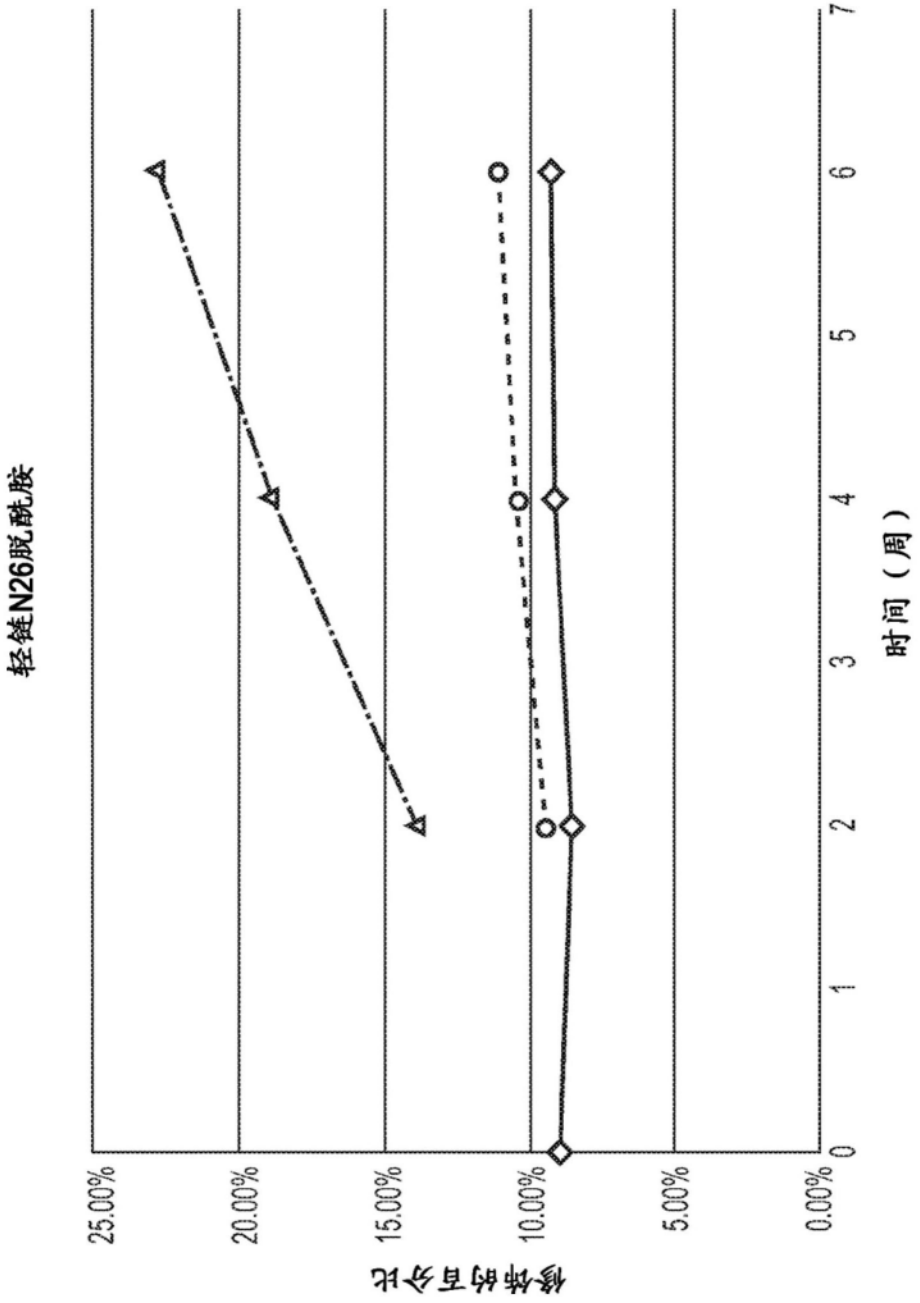


图3

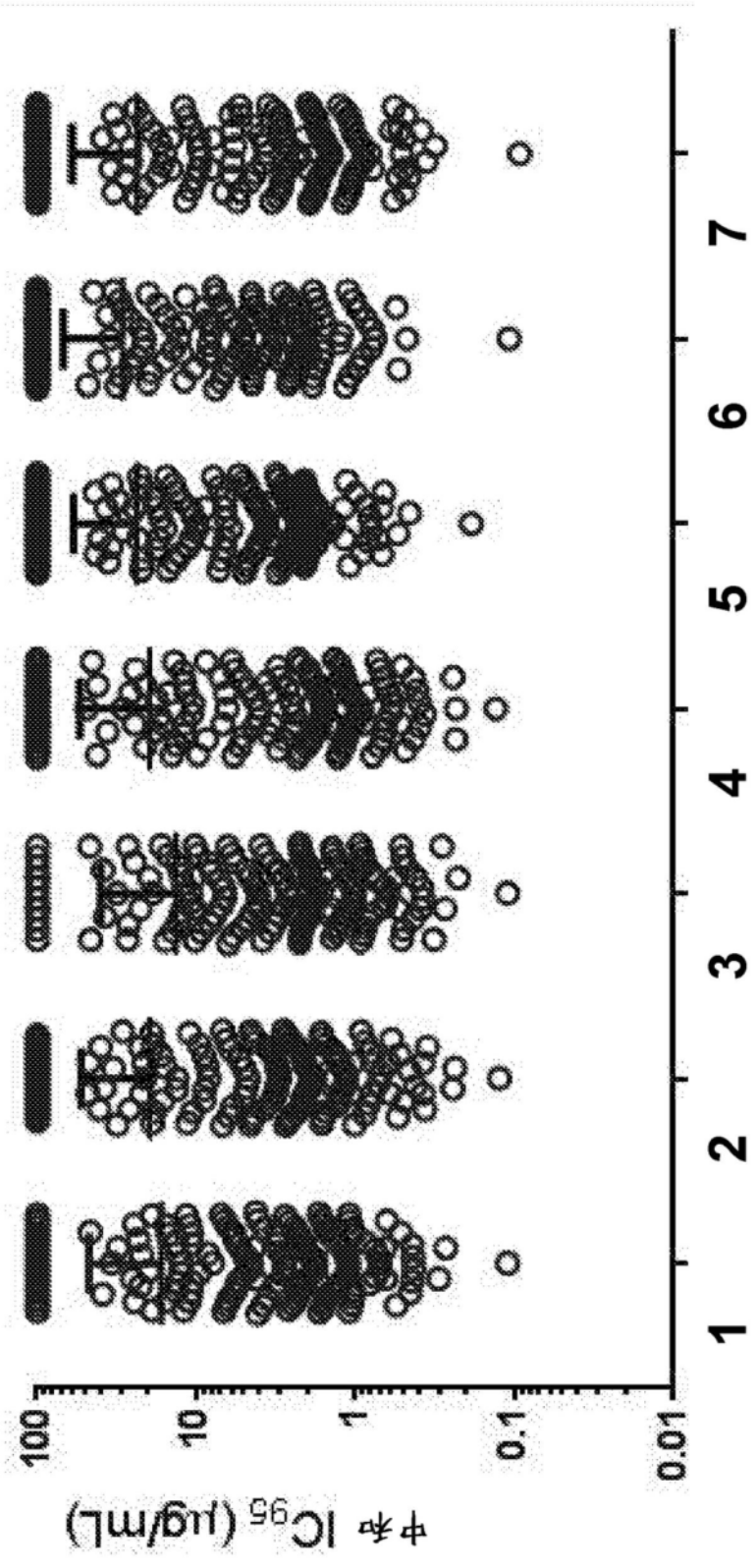


图4

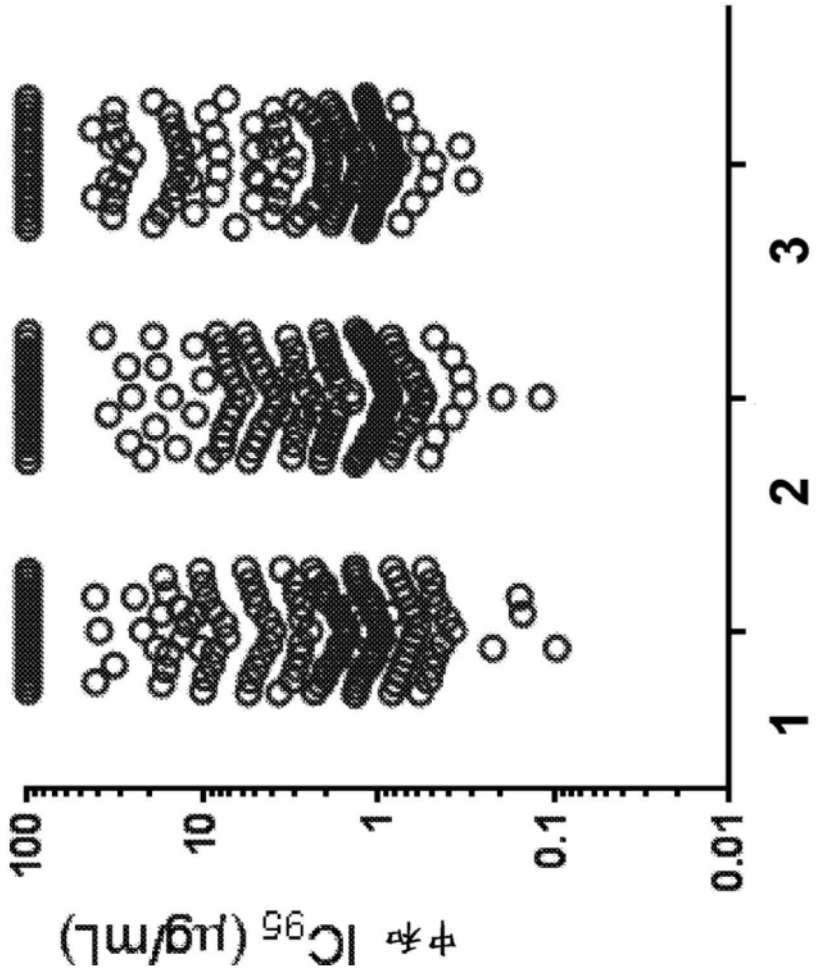


图5

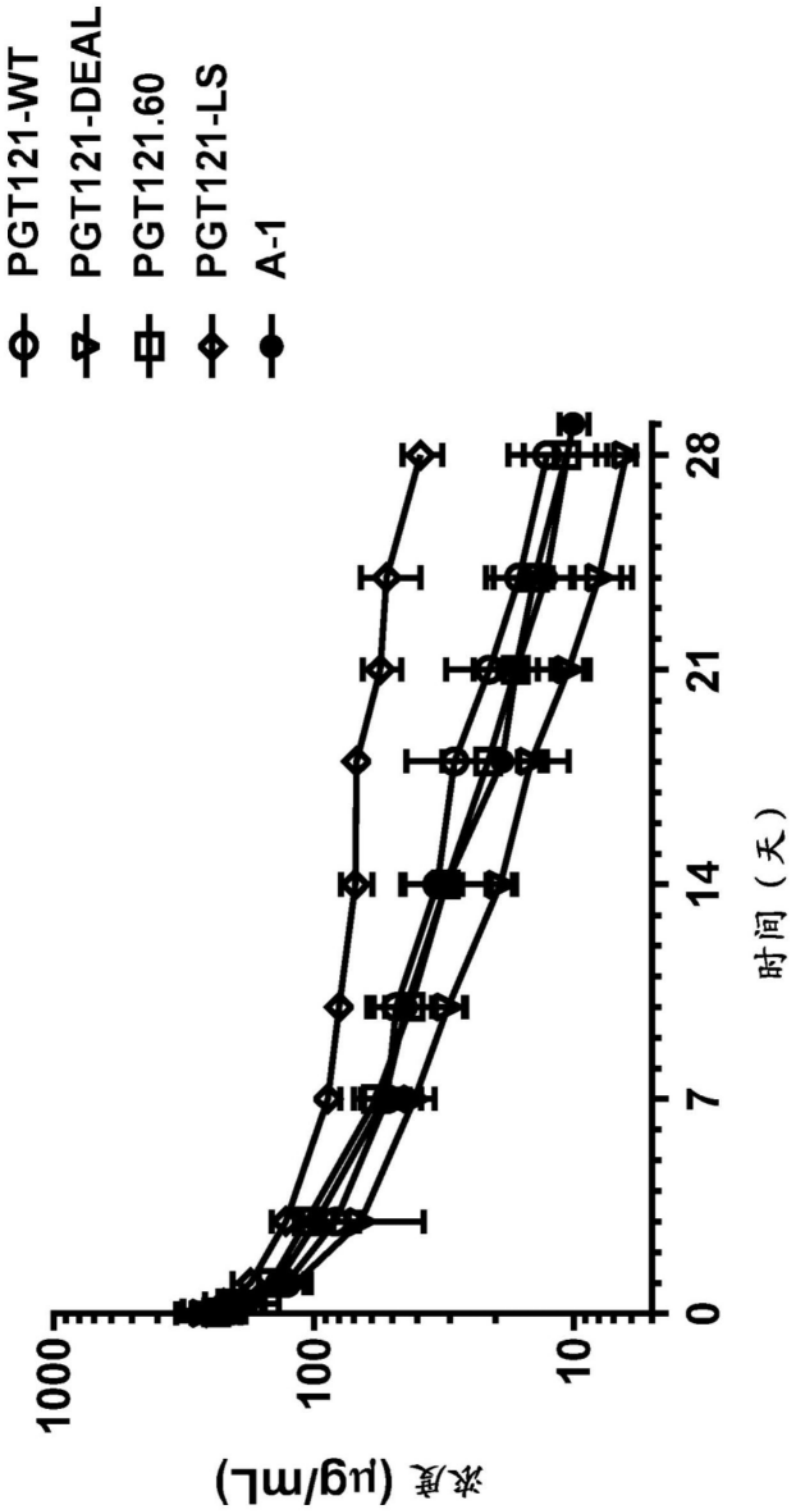

PGT121-WT
PGT121-DEAL
PGT121.60
PGT121-LS
A-1
浓度 (μg/mL)
1000
100
10
0
7
14
21
28
时间（天）

图6

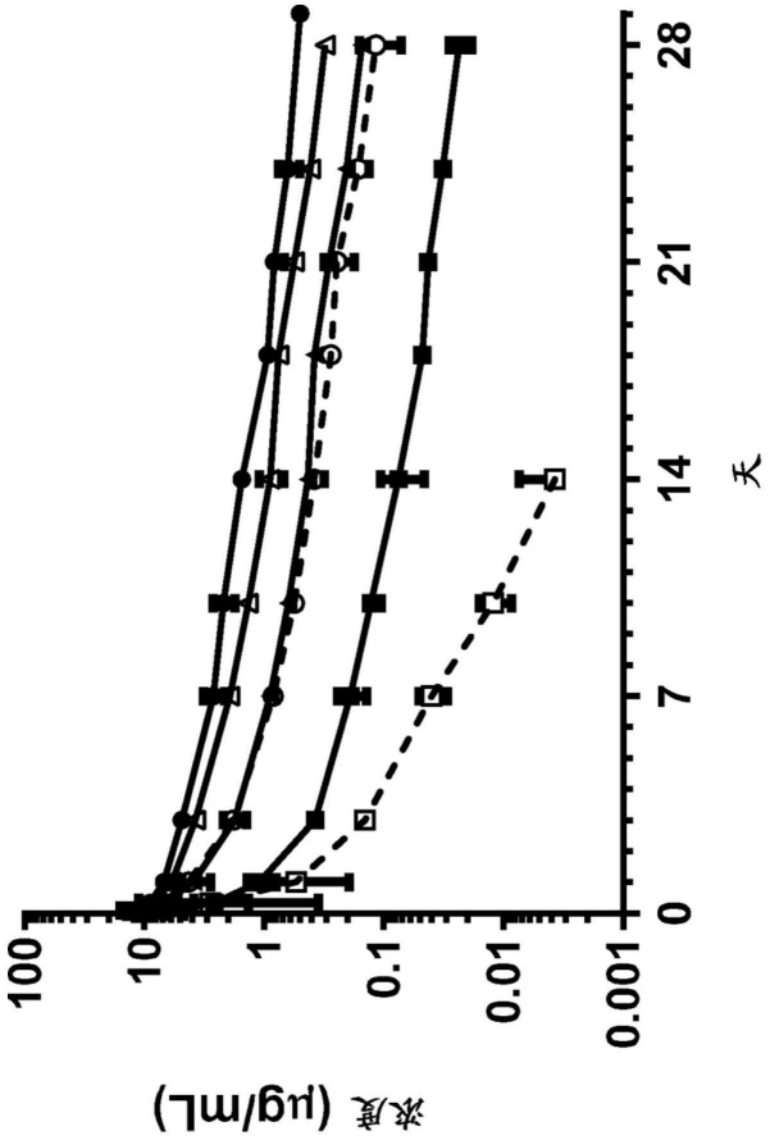


图7

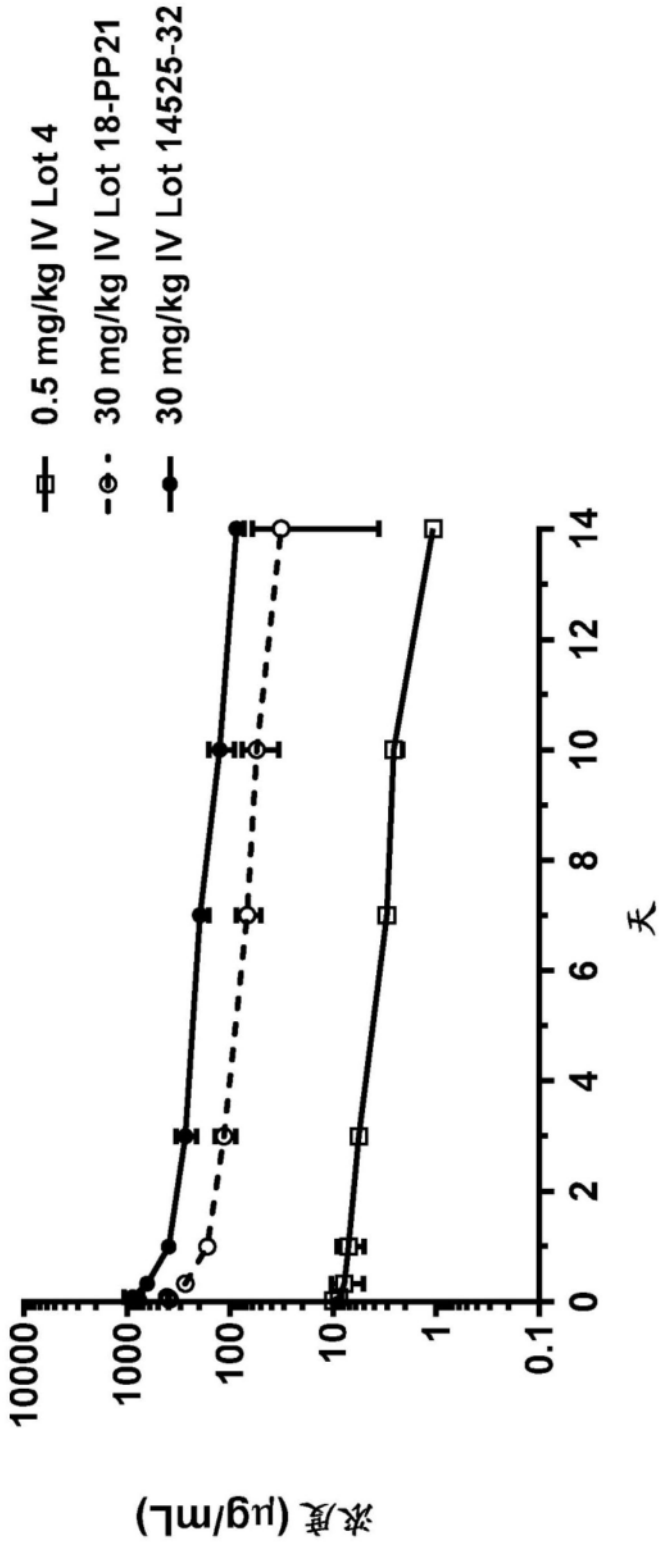

0.5 mg/kg IV Lot 4
30 mg/kg IV Lot 18-PP21
30 mg/kg IV Lot 14525-32
浓度 (μg/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
0
2
4
6
8
10
12
14
天

图8