



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109195629 A

(43)申请公布日 2019.01.11

(21)申请号 201780024602.2

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22)申请日 2017.02.23

代理人 过晓东

(30)优先权数据

62/299,162 2016.02.24 US

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07K 16/10(2006.01)

2018.10.19

A61P 31/16(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/019053 2017.02.23

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/147248 EN 2017.08.31

(71)申请人 威特拉公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 S·斯隆 徐碧

权利要求书6页 说明书126页

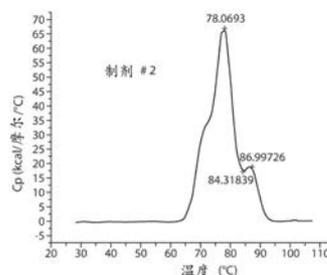
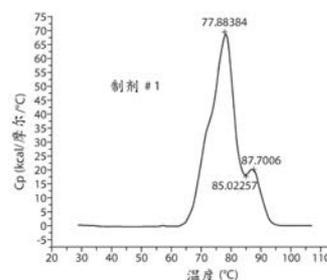
序列表123页 附图20页

(54)发明名称

流行性感冒抗体分子制剂

(57)摘要

这里公开的内容涉及肽试剂的制剂,例如,抗体及其抗原-结合片段,所述肽试剂能够结合流行性感冒病毒的血球凝集素蛋白,这里公开的内容还涉及所述制剂的使用方法。



1. 一种制剂,包括一种抗-HA抗体分子、一种缓冲剂和一种张力剂,其中,所述抗体分子包括:

(a) 一种免疫球蛋白重链可变区(HC)片段,包括:

HC CDR1,其包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);

HC CDR2,其包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);和

HC CDR3,其包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);

和

(b) 一种轻链(LC)免疫球蛋白可变区片段,包括:

LC CDR1,其包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:145);

LC CDR2,其包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和

LC CDR3,其包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73)。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述抗体分子以大约5毫克/毫升到大约150毫克/毫升的浓度存在。

3. 根据权利要求1或者2所述的制剂,其中,所述抗体分子以大约10毫克/毫升到大约40毫克/毫升的浓度存在。

4. 根据权利要求1-3中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子以大约20毫克/毫升到大约60毫克/毫升的浓度存在。

5. 根据权利要求1-4中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子以大约25毫克/毫升到大约50毫克/毫升的浓度存在,例如,大约25毫克/毫升。

6. 根据权利要求1-5中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子以大约50毫克/毫升到大约100毫克/毫升的浓度存在,例如,大约50毫克/毫升。

7. 根据权利要求1-6中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子包括一种重链免疫球蛋白可变区片段,其包括SEQ ID NO:25或与其相差不超过1、2、3、4或者5个氨基酸的氨基酸序列。

8. 根据权利要求1-7中任意一项所述的制剂,其中,抗体分子包括一种轻链免疫球蛋白可变区片段,所述轻链免疫球蛋白可变区片段包括SEQ ID NO:52,或与其相差不超过1、2、3、4或者5个氨基酸的氨基酸序列。

9. 根据权利要求1-8中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子包括:

(a) 一种重链免疫球蛋白可变区片段,其包括SEQ ID NO:25或与其相差不超过1、2、3、4或者5个氨基酸的氨基酸序列;和

(b) 一种轻链免疫球蛋白可变区片段,所述轻链免疫球蛋白可变区片段包括SEQ ID NO:52,或与其相差不超过1、2、3、4或者5个氨基酸的氨基酸序列。

10. 根据权利要求1-9中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子包括包含SEQ ID NO:25的重链免疫球蛋白可变区片段或者包含SEQ ID NO:52的轻链免疫球蛋白可变区片段。

11. 根据权利要求1-10中任意一项所述的制剂,其中,所述抗体分子包括包含SEQ ID NO:25的重链免疫球蛋白可变区片段并且包含SEQ ID NO:52的轻链免疫球蛋白可变区片段。

12. 根据权利要求1-11中任意一项所述的制剂,其中,所述缓冲剂以大约5mM到大约

150mM的浓度存在。

13. 根据权利要求1-12中任意一项所述的制剂,其中,所述缓冲剂以大约20mM到大约60mM的浓度存在。

14. 根据权利要求1-13中任意一项所述的制剂,其中,所述缓冲剂以大约40mM的浓度存在。

15. 根据权利要求1-14中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂是柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂或者柠檬酸-磷酸盐缓冲剂。

16. 根据权利要求1-15中任意一项所述的制剂,其中,所述缓冲剂包括柠檬酸钠磷酸盐。

17. 根据权利要求1-16中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂包括浓度为大约20mM到大约60mM的柠檬酸钠磷酸盐。

18. 根据权利要求1-17中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂包括浓度为大约40mM的柠檬酸钠磷酸盐。

19. 根据权利要求1-18中任意一项所述的制剂,其中,所述缓冲液提供的pH值为大约5.5到大约7。

20. 根据权利要求1-19中任意一项所述的制剂,其中,所述缓冲液包括柠檬酸钠并且提供的pH值为大约6到大约6.5。

21. 根据权利要求1-20中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂以大约10mM到大约500mM的浓度存在。

22. 根据权利要求1-21中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂以大约50mM到大约200mM的浓度存在。

23. 根据权利要求1-22中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂以大约150mM的浓度存在。

24. 根据权利要求1-23中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂包括氯化钠。

25. 根据权利要求1-24中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂包括氯化钠,并且以大约140到大约160mM的浓度存在。

26. 根据权利要求1-25中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂提供的张力(渗透力)为大约250mOsm/L到大约350mOsm/L。

27. 根据权利要求1-26中任意一项所述的制剂,其中,所述张力剂提供的张力(渗透力)为大约280mOsm/L到大约320mOsm/L。

28. 根据权利要求1-27中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂的pH值为大约5.5到大约7。

29. 根据权利要求1-28中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂的pH值为大约6到大约6.5。

30. 根据权利要求1-29中任意一项所述的制剂,包括:

(a) 浓度为大约10-40毫克/毫升的抗-HA抗体分子;

(b) 浓度为20mM到60mM的柠檬酸钠磷酸盐;和

(c) 浓度为大约75到大约150mM的氯化钠,

其中,制剂的pH是大约5.5到大约6.5。

31. 根据权利要求1-30中任意一项所述的制剂,其中,包括大约25毫克/毫升的抗-HA抗体分子,大约40mM的柠檬酸钠磷酸盐和大约150mM的氯化钠,pH值大约为6。

32. 根据权利要求1-30中任意一项所述的制剂,进一步包括一种表面活性剂。

33. 根据权利要求32所述的制剂,其中,所述表面活性剂以大约0.005%到大约0.1%的浓度存在。

34. 根据权利要求32或者33所述的制剂,其中,所述表面活性剂以大约0.01%到大约0.05%的浓度存在。

35. 根据权利要求32-34中任意一项所述的制剂,其中,所述表面活性剂以大约0.025%的浓度存在。

36. 根据权利要求32-35中任意一项所述的制剂,其中,所述表面活性剂是聚山梨醇酯八十(吐温®80)。

37. 根据权利要求32-36中任意一项所述的制剂,其中,所述表面活性剂是聚山梨酸酯80并且以大约0.01%和大约0.05%的浓度存在。

38. 根据权利要求32-37中任意一项所述的制剂,其中,包括:

- (a) 抗-HA抗体分子,其浓度为大约10到大约40毫克/毫升;
 - (b) 柠檬酸钠-磷酸盐,浓度为大约20毫摩尔到大约60毫摩尔;
 - (c) 氯化钠,浓度为大约75到大约150毫摩尔;和
 - (d) 聚山梨酸酯80,浓度为大约0.01%到大约0.05%,
- 其中制剂的pH值为大约5.5到大约6.5。

39. 根据权利要求32-38中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂包括大约25毫克/毫升的抗-HA抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约150毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,其中,所述制剂的pH值大约为6。

40. 根据权利要求32-38中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂包括大约25毫克/毫升的抗-HA抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约150毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,其中,所述制剂的pH值大约为6.5。

41. 根据权利要求32-38中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂包括大约25毫克/毫升的抗-HA抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约75毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,其中,所述制剂的pH值大约为6.5。

42. 根据权利要求1-41所述的制剂,进一步包括稳定剂。

43. 根据权利要求42所述的制剂,其中,所述稳定剂以大约0.1%到大约10%的浓度存在。

44. 根据权利要求42或者43所述的制剂,其中,所述稳定剂是氨基酸。

45. 根据权利要求44所述的制剂,其中,所述氨基酸是甘氨酸,组氨酸,精氨酸,甲硫氨酸,脯氨酸,赖氨酸,谷氨酸,或者其组合。

46. 根据权利要求1-45中任意一项所述的制剂,包括甘氨酸,其以大约0.5%到大约2%的浓度存在。

47. 根据权利要求1-46中任意一项所述的制剂,包括:

- (a) 抗-HA抗体分子,其浓度为大约10到大约40毫克/毫升;
- (b) 柠檬酸盐-磷酸钠,浓度为大约20毫摩尔到大约60毫摩尔;

- (c) 氯化钠,浓度为大约75到大约150毫摩尔;
 - (d) 聚山梨酸酯80,浓度为大约0.01%到大约0.04%;和
 - (c) 甘氨酸,浓度为大约0.5%到大约2%,
- 其中所述制剂的pH值为大约5.5到大约6.5。

48. 根据权利要求1-47中任意一项所述的制剂,包括大约25毫克/毫升的抗-HA抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸钠-磷酸盐,大约150毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,大约1%甘氨酸,制剂的pH值大约为6。

49. 根据权利要求1-48中任意一项所述的制剂,进一步地包括碳水化合物。

50. 根据权利要求49所述的制剂,其中所述碳水化合物是蔗糖,海藻糖,甘露醇,葡聚糖,山梨糖醇,环己六醇,葡萄糖,果糖,乳糖,木糖,甘露糖,麦芽糖,棉子糖,或其组合。

51. 根据权利要求1-50中任意一项所述的制剂,进一步地包括聚合物。

52. 根据权利要求51所述的制剂,其中,所述聚合物是聚乙二醇(PEG),葡聚糖,羟甲基淀粉(HETA),或者明胶。

53. 根据权利要求1-52中任意一项所述的制剂,进一步地包括防腐剂。

54. 根据权利要求53所述的制剂,其中,所述防腐剂是苯甲醇,间甲酚,或者酚。

55. 根据权利要求1-54中任意一项所述的制剂,其中,制剂中高分子量(HMW)种类的含量小于大约5%,在存储前或者在4°C下存储至少大约2周之后,在45°C下存储至少大约2周之后。

56. 根据权利要求1-55中任意一项所述的制剂,其中,制剂中低分子量(LMW)种类的水平小于大约5%,在存储前或者在4°C下存储至少大约2周之后,在45°C下存储至少大约2周之后。

57. 根据权利要求1-56中任意一项所述的制剂,其中,制剂中高分子量和低分子量种类的水平小于大约8%,在存储前或者在4°C下存储至少大约2周之后,在45°C下存储至少大约2周之后。

58. 根据权利要求1-57中任意一项所述的制剂,其中,大约90%或更多的抗-HA抗体分子在制剂中作为单体存在,在存储前或者在4°C下存储至少大约2周之后,在45°C下存储至少大约2周之后。

59. 根据权利要求55-58中任意一项所述的制剂,其中,单体水平、HMW硬币水平或者低分子量种类水平通过尺寸排除-高效液相色谱法(SEC-HPLC)确定。

60. 根据权利要求1-59中任意一项所述的制剂,其中,在4°C下存储2周之后,制剂中存在的抗体的纯度为至少大约96%。

61. 根据权利要求1-60中任意一项所述的制剂,其中,在45°C下存储2周之后,制剂中存在的抗体的纯度为至少大约90%。

62. 根据权利要求60或者61所述的制剂,其中,抗-HA抗体分子的纯度通过毛细管电泳-十二烷基硫酸钠(CE-SDS)在样品中确定。

63. 根据权利要求1-62中任意一项所述的制剂,其中,在45°C下存储至少大约2周后所述抗-HA抗体分子的活性减少小于大约25%。

64. 根据权利要求63所述的制剂,其中,抗-HA抗体分子的活性通过HA结合实验确定。

65. 根据权利要求1-64中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂是液体制剂。

66. 根据权利要求1-64中任意一项所述的制剂,其中,所述制剂是冷冻干燥制剂。
67. 一种容器,包括权利要求1-66中任意一项所述的制剂。
68. 根据权利要求67所述的容器,包括大约10毫克/毫升到大约60毫克/毫升的抗体分子。
69. 根据权利要求67或者68所述的容器,包括大约25毫克/毫升到大约50毫克/毫升的抗体分子。
70. 根据权利要求67-69中任意一项所述的容器,包括大约10毫升到大约50毫升的制剂。
71. 根据权利要求67-70中任意一项所述的容器,包括大约20毫升到大约40毫升的制剂。
72. 根据权利要求67-71中任意一项所述的容器,其中,所述容器是小瓶,选择性的,玻璃小瓶。
73. 包括权利要求1-66中任意一项所述的制剂的装置。
74. 一种试剂盒,包括一个或者一个以上容器,所述容器包括权利要求1-66中任意一项所述的制剂和使用该制剂的说明书。
75. 治疗或者预防流行性感的方法,所述方法包括对患有流行性感冒的主体或者有风险患上流行性感冒的主体给药有效量的权利要求1-66中任意一项所述的制剂,从而治疗或者预防流行性感冒。
76. 根据权利要求75所述的方法,其中,所述制剂被静脉给药。
77. 用于治疗或者预防流行性感冒的权利要求1-66中任意一项所述的制剂。
78. 一种制备对主体给药的组合物的方法,该方法包括将权利要求1-66中任意一项所述的制剂与适合于静脉给药的溶液相结合。
79. 根据权利要求78所述的方法,其中,所述溶液包括盐水,任选地进一步包括葡聚糖。
80. 根据权利要求78或者79所述的方法,其中,2000毫克到5000毫克的抗体分子与所述溶液相结合。
81. 根据权利要求78-80中任意一项所述的方法,其中,2300毫克到4600毫克的抗体分子与所述溶液相结合。
82. 根据权利要求78-81中任意一项所述的方法,其中,所述制剂与溶液在静脉(IV)溶液袋中结合。
83. 一种容器,包括200毫升到300毫升的包括抗-HA抗体分子的溶液,其中,所述溶液适合于静脉给药,其中,所述抗体分子以5毫克/毫升到20毫克/毫升的浓度存在,并且其中,所述抗体分子包括:
- (a) 一种免疫球蛋白重链可变区(HC)片段,包括:
- HC CDR1,其包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);
- HC CDR2,其包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);和
- HC CDR3,其包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);
- 和
- (b) 一种轻链(LC)免疫球蛋白可变区片段,包括:
- LC CDR1,其包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:145);

LC CDR2,其包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和

LC CDR3,其包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73)。

84.根据权利要求83所述的容器,包括250毫升包含所述抗体分子的溶液。

85.根据权利要求83或者84所述的容器,其中,所述抗体分子以8毫克/毫升到16毫克/毫升的浓度存在。

86.根据权利要求83-85中任意一项所述的容器,其中,所述抗体分子包括包含SEQ ID NO:25的重链免疫球蛋白可变区片段,包含SEQ ID NO:52的轻链免疫球蛋白可变区片段,或者二者。

87.根据权利要求83-86中任意一项所述的容器,是一种静脉(IV)溶液袋。

流行性感胃抗体分子制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年2月24日递交的美国临时申请系列号62/299,162的优先权在先申请所公开的内容通过引证在此并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含一个序列表,该序列表以ASCII格式电子递交并通过引证在此并入本文。所述ASCII拷贝是于2017年2月20日创建的,名为P2029-7011W0_SL.TXT,大小为193,913字节。

背景技术

[0005] 流行性感胃是由正粘性病毒家族的RNA病毒(流行性感胃病毒)引起的传染性疾病。根据核心蛋白质,流行性感胃病毒被分成三种种类,A、B和C,这三种种类进一步被分成各个亚类,由病毒封套糖蛋白血细胞凝集素(HA)和神经氨酸苷酶(NA)所确定。A型流行性感胃病毒感染大范围的哺乳动物和禽类,而B型和C型感染主要局限于人。这里只关心类型A和B造成的人类疾病。

[0006] 流行性感胃病毒的高突变率和遗传病毒基因重组使血球凝集素(HA)和神经氨酸苷酶(NA)抗原之间差别很大。造成小差异的低等点突变(“抗原性漂移”)相对经常发生。抗原性漂移能够使病毒避开免疫识别,造成两次流行性感胃爆发年之间流行性感胃的重复爆发。在血细胞凝集抗原中的大差异(“抗原性转变”)是由于不同A型流行性感胃亚类遗传物质的病毒基因重组造成的。抗原性转变很少会产生新的流行性菌株,通常通过动物和人亚类之间的病毒基因重组发生,例如,在同时感染的猪之间。

[0007] A型流行性感胃在季节性流行性疾病传播时广泛传播,每年会导致250,000到500,000人死亡,并且,在一些流行的年份中,导致高达百万人死亡。在1979年到2001年之间,每年平均有41,400人死于流行性感胃。

发明内容

[0008] 这里所公开的内容基于,至少部分的基于发现了人抗血球凝集素(HA)抗体,所述人抗血球凝集素(HA)抗体包括这里所公开的功能特性和结构特性,例如,能够结合流行性感胃病毒上保守区域或者抗原决定簇的抗体及其应用。

[0009] 因此,这里公开的内容的特点在于能够结合流行性感胃病毒血球凝集素(HA)的结合试剂,例如,抗体分子,或者制剂,或者其分离的制剂。在一个实施方案中,结合试剂(例如,抗体分子)是广谱的,并且能够结合超过一个血球凝集素(HA),例如,来自A型流行性感胃病毒组1或者组2菌株的血球凝集素(HA)和/或一种或者一种以上B型流感病毒菌株。因此,在一些实施方案中,这里公开的结合试剂(例如,抗体分子)的特点在于可以治疗或者预防组1流行性感胃病毒感染和组2流行性感胃病毒感染。在其他实施方案中,这里公开的结合试剂(例如,抗体分子)的特点在于可以治疗或者预防A型流行性感胃病毒感染和B型流行性感胃病毒感染。所述结合试剂(例如,抗体分子)与这里公开的抗体或可变区域具有高度

的结构相似性,从而具有这里公开的抗体所具有的功能特征。在实施方案中,所述结构相似性可以依据三维结构或者线性氨基酸序列,或者二者都依据。

[0010] 在一个方面,这里公开的特点在于一种制剂,例如,药物制剂,所述制剂包括这里所公开的抗-HA抗体分子,例如,包括Ab004的一个、两个或者三个重链(HC) CDR和/或一个、两个或者三个轻链(LC) CDR,一种缓冲剂和一种张力剂。

[0011] 在一个实施方案中,抗体分子存在的浓度大约为5毫克/毫升到大约150毫克/毫升,例如,大约为10毫克/毫升到大约100毫克/毫升、大约为15毫克/毫升到大约75毫克/毫升,大约为20毫克/毫升到大约60毫克/毫升,大约为20毫克/毫升到大约50毫克/毫升、大约为20毫克/毫升到大约30毫克/毫升、大约为15毫克/毫升到大约25毫克/毫升、大约为25毫克/毫升到大约35毫克/毫升、大约为25毫克/毫升到大约50毫克/毫升、大约为5毫克/毫升到大约20毫克/毫升、大约为8毫克/毫升到大约16毫克/毫升、大约为5毫克/毫升到大约50毫克/毫升、大约为50毫克/毫升到大约100毫克/毫升、大约为40毫克/毫升到大约110毫克/毫升、大约为100毫克/毫升到大约150毫克/毫升、大约为5毫克/毫升到大约25毫克/毫升、大约为10毫克/毫升到大约30毫克/毫升、大约为20毫克/毫升到大约40毫克/毫升、大约为30毫克/毫升到大约50毫克/毫升、大约为40毫克/毫升到大约60毫克/毫升、大约为50毫克/毫升到大约70毫克/毫升、大约为60毫克/毫升到大约80毫克/毫升、大约为70毫克/毫升到大约90毫克/毫升、大约为80毫克/毫升到大约100毫克/毫升、大约为90毫克/毫升到大约110毫克/毫升、大约为100毫克/毫升到大约120毫克/毫升,例如,大约150毫克/毫升或者更少、大约100毫克/毫升或者更少、大约50毫克/毫升或者更少、大约25毫克/毫升或者更少、大约20毫克/毫升或者更少、大约16毫克/毫升或者更少、大约10毫克/毫升或者更少、大约8毫克/毫升或者更少、例如,大约5毫克/毫升、大约8毫克/毫升、大约10毫克/毫升、大约15毫克/毫升、大约16毫克/毫升、大约20毫克/毫升、大约25毫克/毫升、大约30毫克/毫升、大约35毫克/毫升、大约40毫克/毫升、大约45毫克/毫升、大约50毫克/毫升、大约60毫克/毫升、大约70毫克/毫升、大约80毫克/毫升、大约90毫克/毫升、大约100毫克/毫升、大约110毫克/毫升、大约120毫克/毫升、大约130毫克/毫升、大约140毫克/毫升、或者大约150毫克/毫升。

[0012] 在一个实施方案中,抗体分子以大约10到大约40毫克/毫升,例如,大约20毫克/毫升到大约30毫克/毫升,例如,大约25毫克/毫升的浓度存在。在一个实施方案中,抗体分子以大约25毫克/毫升的浓度存在。在另一个实施方案中,抗体分子以大约40毫克/毫升到大约60毫克/毫升的浓度存在,例如,大约50毫克/毫升。在一个实施方案中,抗体分子以大约50毫克/毫升的浓度存在。在另一个实施方案中,抗体分子以大约20毫克/毫升到60毫克/毫升,例如,大约20毫克/毫升到50毫克/毫升的浓度存在。

[0013] 在一个实施方案中,抗体分子以大约5到大约10毫克/毫升,例如,大约8毫克/毫升的浓度存在。在一个实施方案中,抗体分子以大约8毫克/毫升的浓度存在。在另一个实施方案中,所述抗体分子以大约10毫克/毫升到大约20毫克/毫升,例如,大约16毫克/毫升的浓度存在。在一个实施方案中,抗体分子以大约16毫克/毫升的浓度存在。在另一个实施方案中,抗体分子以大约5毫克/毫升到大约20毫克/毫升,例如大约8毫克/毫升到16毫克/毫升的浓度存在。

[0014] 在一个实施方案中,抗体分子以大约25毫克/毫升到大约150毫克/毫升,例如,大约50毫克/毫升到100毫克/毫升,例如,大约50毫克/毫升的浓度存在。

[0015] 在一个实施方案中,抗体分子包括一种重链免疫球蛋白可变区片段,所述重链免疫球蛋白可变区片段包括:

[0016] HC CDR1,包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68);

[0017] HC CDR2,包括序列

[0018] V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69);并且

[0019] HC CDR3,包括序列

[0020] D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70) .

[0021] 在一个实施方案中,抗体分子包括一种轻链免疫球蛋白可变区片段,所述轻链免疫球蛋白可变区片段包括:

[0022] LC CDR1,包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:145);

[0023] LC CDR2,包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和

[0024] LC CDR3,包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73)。

[0025] 在一个实施方案中,抗体分子包括

[0026] (a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括:

[0027] HC CDR1,包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68);

[0028] HC CDR2,包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69);和

[0029] HC CDR3,包括序列

[0030] D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70);

[0031] 以及

[0032] (b) 一种轻链免疫球蛋白可变区片段,包括:

[0033] LC CDR1,包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:145);

[0034] LC CDR2,包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和

[0035] LC CDR3,包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) .

[0036] 在一个实施方案中,抗体分子包括一种重链免疫球蛋白可变区片段,所述重链免疫球蛋白可变区片段包括SEQ ID NO:25,或与其相差不超过1、2、3、4或者5个氨基酸的氨基酸序列。

[0037] 在一个实施方案中,抗体分子包括一种轻链免疫球蛋白可变区片段,所述轻链免疫球蛋白可变区片段包括SEQ ID NO:52,或与其相差不超过1、2、3、4或者5个氨基酸的氨基酸序列。

[0038] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:

[0039] (a) 一种重链免疫球蛋白可变区片段,所述重链免疫球蛋白可变区片段包括SEQ ID NO:25或者与之仅仅相差1、2、3、4、5个氨基酸的氨基酸序列,并且

[0040] (b) 一种轻链免疫球蛋白可变区,所述轻链免疫球蛋白可变区片段包括SEQ ID NO:52或者与之仅仅相差1、2、3、4、5个氨基酸的氨基酸序列。

[0041] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:

[0042] (a) 包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段;和

[0043] (b) 包括SEQ ID NO:52的轻链免疫球蛋白可变区片段。

[0044] 在一个实施方案中,所述缓冲剂以大约5毫摩尔到大约150毫摩尔的浓度存在,例如,大约10毫摩尔到大约100毫摩尔、大约20毫摩尔到大约75毫摩尔、大约30毫摩尔到大约

50毫摩尔、大约10毫摩尔到大约50毫摩尔、大约50毫摩尔到大约100毫摩尔、大约100毫摩尔到大约150毫摩尔、大约10毫摩尔到大约30毫摩尔、大约20毫摩尔到大约40毫摩尔、大约30毫摩尔到大约50毫摩尔、大约40毫摩尔到大约60毫摩尔、大约50毫摩尔到大约70毫摩尔、大约60毫摩尔到大约80毫摩尔、大约70毫摩尔到大约90毫摩尔,或者大约80毫摩尔到大约100毫摩尔,例如,大约150毫摩尔或者更少、大约100毫摩尔或者更少、大约75毫摩尔或者更少、大约50毫摩尔或者更少、大约25毫摩尔或者更少,或者大约10毫摩尔或者更少,例如,大约5毫摩尔、大约10毫摩尔、大约20毫摩尔、大约30毫摩尔、大约40毫摩尔、大约50毫摩尔、大约60毫摩尔、大约70毫摩尔、大约80毫摩尔、大约90毫摩尔、大约100毫摩尔、大约110毫摩尔、大约120毫摩尔、大约130毫摩尔、大约140毫摩尔,或者大约150毫摩尔。

[0045] 在一个实施方案中,所述缓冲剂以大约20毫摩尔到大约60毫摩尔的浓度存在,例如,大约30到大约50毫摩尔,例如,大约40毫摩尔。在一个实施方案中,所述缓冲剂以大约40毫摩尔的浓度存在。

[0046] 在一个实施方案中,所述缓冲剂是柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲液或者柠檬酸盐-磷酸盐缓冲液。在一个实施方案中,所述缓冲剂包括柠檬酸盐-磷酸钠。在一个实施方案中,所述制剂以大约20毫摩尔到大约60毫摩尔的浓度包括柠檬酸盐-磷酸钠,例如,大约30到大约50毫摩尔,例如,大约40毫摩尔。

[0047] 在一个实施方案中,所述缓冲剂的pH值大约为5.5到大约7,例如,大约6到大约6.5,例如,大约5.5、大约6、大约6.5或者大约7。在一个实施方案中,所述缓冲剂包括柠檬酸盐-磷酸钠和其pH值为大约6到大约6.5,例如,大约6或者大约6.5。

[0048] 在一个实施方案中,所述张力剂以大约10毫摩尔到大约500毫摩尔的浓度存在,例如,大约50毫摩尔到大约200毫摩尔、大约60毫摩尔到大约190毫摩尔、大约70毫摩尔到大约180毫摩尔、大约80毫摩尔到大约170毫摩尔、大约90毫摩尔到大约160毫摩尔、大约100毫摩尔到大约150毫摩尔、大约145毫摩尔到大约155毫摩尔、大约140毫摩尔到大约160毫摩尔、大约135毫摩尔到大约165毫摩尔、大约130毫摩尔到大约170毫摩尔、大约120毫摩尔到大约180毫摩尔、大约110毫摩尔到大约190毫摩尔、大约100毫摩尔到大约200毫摩尔,或者大约50毫摩尔到大约100毫摩尔,大约100到大约150毫摩尔,或者大约150毫摩尔到大约120毫摩尔,例如,大约200毫摩尔或者更少、大约150毫摩尔或者更少、大约100毫摩尔或者更少、大约75毫摩尔或者更少、大约50毫摩尔、大约60毫摩尔、大约70毫摩尔、大约80毫摩尔、大约90毫摩尔、大约100毫摩尔、大约110毫摩尔、大约120毫摩尔、大约130毫摩尔、大约140毫摩尔、大约150毫摩尔、大约160毫摩尔、大约170毫摩尔、大约180毫摩尔、大约190毫摩尔,或者大约200毫摩尔。

[0049] 在一个实施方案中,所述张力剂以大约50毫摩尔到大约200毫摩尔的浓度存在,例如,大约75毫摩尔到大约150毫摩尔,大约120毫摩尔到大约180毫摩尔,例如,大约140到大约160毫摩尔,例如,大约150毫摩尔。

[0050] 在一个实施方案中,所述张力剂包括氯化钠。在一个实施方案中,所述张力剂包括氯化钠并且以大约140到大约160毫摩尔的浓度存在,例如,大约150毫摩尔。

[0051] 在一个实施方案中,所述张力剂提供的张力(或者渗透压)为大约250毫克渗透压/升到大约350毫克渗透压/升,大约260毫克渗透压/升到大约340毫克渗透压/升,大约270毫克渗透压/升到大约330毫克渗透压/升,大约280毫克渗透压/升到大约320毫克渗透压/升,

大约285毫克渗透压/升到大约310毫克渗透压/升,否则大约290毫克渗透压/升到大约300毫克渗透压/升,例如,大约250毫克渗透压/升、大约260毫克渗透压/升、大约270毫克渗透压/升、大约280毫克渗透压/升、大约280毫克渗透压/升、大约280毫克渗透压/升、大约280毫克渗透压/升、大约290毫克渗透压/升、大约300毫克渗透压/升、大约310毫克渗透压/升、大约320毫克渗透压/升、大约330毫克渗透压/升、大约340毫克渗透压/升、或者大约350毫克渗透压/升。

[0052] 在一个实施方案中,所述制剂具有的pH值大约为5.5到大约7,例如,大约6到大约6.5,例如,大约5.5、大约6、大约6.5或者大约7。

[0053] 在一个实施方案中,所述制剂包括:

[0054] (a) 这里所描述的抗体分子,浓度为大约10到大约40毫克/毫升,例如,大约20到大约30毫克/毫升,例如,浓度为大约25毫克/毫升。

[0055] (b) 缓冲剂,例如,柠檬酸盐-磷酸钠,浓度为大约20毫摩尔到大约60毫摩尔,例如,大约30到大约50毫摩尔,例如,大约40毫摩尔;和

[0056] (c) 张力剂,例如,氯化钠,浓度为大约75到大约150毫摩尔,大约120毫摩尔到大约180毫摩尔,例如,大约140到大约160毫摩尔,例如,大约150毫摩尔的浓度,

[0057] 其中制剂的pH值为大约5.5到大约6.5,例如,大约6或者大约6.5。

[0058] 在一个实施方案中,所述制剂包括:大约25毫克/毫升的这里所描述的抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约150毫摩尔氯化钠,pH值大约为6。

[0059] 在一个实施方案中,所述制剂进一步地包括表面活性剂,例如,非离子表面活性剂。

[0060] 在一个实施方案中,所述表面活性剂以大约0.005%到大约0.1% (重量/体积) 的浓度存在,例如,大约0.01%到大约0.05%,大约0.015%到大约0.04%,大约0.02%到大约0.03%,大约0.01%到大约0.03%,大约0.02%到大约0.04%,大约0.01%到大约0.025%,大约0.025%到大约0.1%,大约0.005%到大约0.05%,或者大约0.05%到大约0.1%,例如,大约0.1%或者更少,大约0.075%或者更少,大约0.05%或者更少,大约0.025%或者更少,或者大约0.01%或者更少,例如,大约0.005%,大约0.01%,大约0.015%,大约0.02%,大约0.025%,大约0.03%,大约0.035%,大约0.04%,大约0.05%,大约0.06%,大约0.07%,大约0.08%,大约0.09%,或者大约0.1%。

[0061] 在一个实施方案中,所述表面活性剂以大约0.01%到大约0.05%的浓度存在,例如,大约0.025%。

[0062] 在一个实施方案中,所述表面活性剂是聚山梨醇酯八十(吐温® 80)。在一个实施方案中,所述表面活性剂是聚山梨酸酯80并且以大约0.01%和大约0.05%的浓度存在,例如,大约0.025%。

[0063] 在一个实施方案中,所述制剂包括:

[0064] (a) 这里所描述的抗体分子,其浓度为大约10到大约40毫克/毫升,例如,大约20到大约30毫克/毫升,例如,大约25毫克/毫升;

[0065] (b) 缓冲剂,例如,柠檬酸盐-磷酸钠,浓度为大约20毫摩尔到大约60毫摩尔,例如,大约30毫摩尔到大约50毫摩尔,例如,浓度为大约40毫摩尔;

[0066] (c) 张力剂,例如,氯化钠,浓度为大约75到大约150毫摩尔,大约120毫摩尔到大约

180毫摩尔,例如,大约140到大约160毫摩尔,例如,大约150毫摩尔的浓度;和

[0067] (d) 表面活性剂,例如,聚山梨酸酯80,浓度为大约0.01%到大约0.04%,例如,大约0.025%,

[0068] 其中药物组合物的pH值为大约5.5到大约6.5,例如,大约6或者大约6.5。

[0069] 在一个实施方案中,所述制剂包括:大约25毫克/毫升的这里所描述的抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约150毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,pH值大约为6。

[0070] 在一个实施方案中,所述制剂包括:大约25毫克/毫升的这里所描述的抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约150毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,pH值大约为6.5。

[0071] 在一个实施方案中,所述制剂包括:大约25毫克/毫升的这里所描述的抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约75毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,pH值大约为6.5。

[0072] 在一个实施方案中,所述制剂进一步地包括一稳定剂。

[0073] 在一个实施方案中,所述稳定剂以大约0.1%到大约10%(重量/体积)的浓度存在,例如,大约0.2%到大约5%,大约0.5%到大约1.5%,大约0.5%到大约1%,大约1%到大约2%,例如,大约5%或者更少,大约4%或者更少,大约3%或者更少,大约2%或者更少,大约1%或者更少,大约0.5%或者更少,或者大约0.2%或者更少,例如,大约0.6%,大约0.8%,大约1%,大约1.5%,大约2%,大约3%,大约4%,或者大约5%。

[0074] 在一个实施方案中,所述稳定剂是氨基酸。在一个实施方案中,所述氨基酸是甘氨酸,组氨酸,精氨酸,甲硫氨酸,脯氨酸,赖氨酸,谷氨酸,或者其组合。在一个实施方案中,所述制剂包括以下一个、两个或者全部:甘氨酸,组氨酸,或者精氨酸。在一个实施方案中,所述稳定剂是甘氨酸。在一个实施方案中,所述制剂包括甘氨酸,其以大约0.5%到大约2%的浓度存在,例如,大约1%。

[0075] 在一个实施方案中,所述制剂包括:

[0076] (a) 这里所描述的抗体分子,其浓度为大约10到大约40毫克/毫升,例如,大约20到大约30毫克/毫升,例如,大约25毫克/毫升;

[0077] (b) 缓冲剂,例如,柠檬酸盐-磷酸钠,浓度为大约20毫摩尔到大约60毫摩尔,例如,大约30毫摩尔到大约50毫摩尔,例如,浓度为大约40毫摩尔;

[0078] (c) 张力剂,例如,氯化钠,浓度为大约75到大约150毫摩尔,大约120毫摩尔到大约180毫摩尔,例如,大约140到大约160毫摩尔,例如,大约150毫摩尔的浓度,

[0079] (d) 表面活性剂,例如,聚山梨酸酯80,浓度为大约0.01%到大约0.04%,例如,大约0.025%,和

[0080] (c) 稳定剂,例如,甘氨酸,浓度为大约0.5%到大约2%,例如,大约1%,

[0081] 其中药物组合物的pH值为大约5.5到大约6.5,例如,大约6或者大约6.5。

[0082] 在一个实施方案中,所述制剂包括:大约25毫克/毫升的这里所描述的抗体分子,大约40毫摩尔的柠檬酸盐-磷酸钠,大约150毫摩尔氯化钠,大约0.025%聚山梨酸酯80,大约1%甘氨酸,pH值大约为6。

[0083] 在一个实施方案中,所述制剂进一步地包括碳水化合物,例如,多元醇或者糖。在

一个实施方案中,所述碳水化合物是蔗糖,海藻糖,甘露醇,葡聚糖,山梨糖醇,环己六醇,葡萄糖,果糖,乳糖,木糖,甘露糖,麦芽糖,棉子糖,或其组合。

[0084] 在一个实施方案中,所述制剂进一步地包括聚合物,例如,亲水聚合物。在一个实施方案中,所述聚合物是聚乙二醇(PEG),葡聚糖,羟基乙基淀粉(HETA),或者明胶。

[0085] 在一个实施方案中,所述制剂进一步地包括防腐剂。在一个实施方案中,所述防腐剂是苯甲醇,间甲酚,或者酚。

[0086] 在一个实施方案中,制剂中高分子量(HMW)种类的含量小于大约5%,小于大约4%,小于大约3%,小于大约2%或者小于1%,例如,在存储前,或者在4°C下存储至少大约1周之后,在45°C下存储至少大约1周之后,在4°C下存储至少大约2周之后,在45°C下存储至少大约2周之后,在4°C下存储至少大约3周之后,在45°C下存储至少大约3周之后,在4°C下存储至少大约4周之后,或者在45°C下存储至少大约4周之后。在一个实施方案中,在贮存之前所述高分子量种类的水平小于大约2%。在一个实施方案中,在4°C下贮存2周之后所述高分子量种类的水平小于大约2%。在一个实施方案中,在45°C下贮存2周之后所述高分子量种类的水平小于大约5%。

[0087] 在一个实施方案中,制剂中低分子量(LMW)种类的水平小于大约5%,小于大约4%,小于大约3%,小于大约2%或者小于1%,例如,在存储前或者在4°C下存储至少大约1周、在45°C下存储至少大约1周、在4°C下存储至少大约2周、在45°C下存储至少大约2周、在4°C下存储至少大约3周、在45°C下存储至少大约3周、在4°C下存储至少大约4周、在45°C下存储至少大约4周之后。在一个实施方案中,在贮存之前所述低分子量种类的水平小于大约1%。在一个实施方案中,在4°C下贮存2周之后所述低分子量种类的水平小于大约1%。在一个实施方案中,在4°C下贮存2周之后所述低分子量种类的水平小于大约2%。

[0088] 在一个实施方案中,制剂中高分子量和低分子量种类的水平小于大约8%,小于大约7%,小于大约6%,小于大约5%,小于大约4%,小于大约3%,小于大约2%,或者小于1%,例如,在存储前或者在4°C下存储至少大约1周、在45°C下存储至少大约1周、在4°C下存储至少大约2周、在45°C下存储至少大约2周、在4°C下存储至少大约3周、在45°C下存储至少大约3周、在4°C下存储至少大约4周、在45°C下存储至少大约4周之后。在一个实施方案中,在贮存之前所述高分子量和低分子量种类的水平小于大约2%。在一个实施方案中,在4°C下贮存2周之后所述高分子量和低分子量种类的水平小于大约2%。在一个实施方案中,在4°C下贮存2周之后所述低分子量种类的水平小于大约6%。

[0089] 在一个实施方案中,大约90%或更多、大约92%或更多、大约94%或更多、大约95%或更多、大约96%或更多、大约97%或更多、大约98%或更多、或者大约99%或更多的抗体分子在制剂中作为单体存在,例如,在存储前,或者在4°C下存储至少大约1周、在45°C下存储至少大约1周、在4°C下存储至少大约2周、在45°C下存储至少大约2周、在4°C下存储至少大约3周、在45°C下存储至少大约3周、在4°C下存储至少大约4周、在45°C下存储至少大约4周之后。在一个实施方案中,在贮存之前大约98%或更多的所述抗体分子在所述制剂里作为单体存在。在一个实施方案中,在4°C下贮存2周之后大约98%或更多的所述抗体分子在所述制剂里作为单体存在。在一个实施方案中,在45°C下贮存2周之后大约94%或更多的所述抗体分子在所述制剂里作为单体存在。

[0090] 在一个实施方案中,单体水平、HMW硬币水平或者低分子量种类水平通过尺寸排阻

色谱法 (SEC) 确定, 例如, 尺寸排除-高效液相色谱法 (SEC-HPLC)。在另一个实施方案, 通过结合分析, 表面电荷分析、生物实验确定抗体分子的单体性质或者HMW种类与LMW种类的比例。

[0091] 在一个实施方案中, 制剂中存在的抗体的纯度, 例如, 在4°C下存储2周之后, 为至少大约96%、至少大约97%、至少大约98%, 或者至少大约99%。在一个实施方案中, 制剂中存在的抗体的纯度, 例如, 在45°C下存储2周之后, 为至少大约90%、至少大约92%、至少大约94%、至少大约96%、至少大约97%、至少大约98%, 或者至少大约99%。在一个实施方案中, 抗体分子的纯度 (或者非均匀性) 可以通过检测所述制剂中完整的重链和轻链 (例如, 在一减少样品中) 或者完整的免疫球蛋白 (例如, 在一非减少性样品中) 来确定。

[0092] 在一个实施方案中, 在制剂中所述抗体分子的纯度 (或者非均匀性) 通过毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (CE-SDS) 在还原的样品中确定。在一个实施方案中, 在制剂中所述抗体分子的纯度 (或者非均匀性) 通过毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (CE-SDS) 在非还原样品中确定。在一个实施方案中, 制剂中存在的抗体的纯度, 例如, 在4°C下存储2周之后的纯度至少为大约98%, 通过在减少的样品中使用毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (CE-SDS) 确定。在一个实施方案中, 制剂中存在的抗体的纯度, 例如, 在45°C下存储2周之后的纯度至少为大约96%, 通过在还原的样品中使用毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (CE-SDS) 确定。在一个实施方案中, 制剂中存在的抗体的纯度, 例如, 在4°C下存储2周之后的纯度至少为大约97%, 通过非还原的样品中使用毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (CE-SDS) 确定。在一个实施方案中, 制剂中存在的抗体的纯度, 例如, 在45°C下存储2周之后的纯度至少为大约92%, 通过非减少的样品中使用毛细管电泳-十二烷基硫酸钠 (CE-SDS) 确定。

[0093] 在一个实施方案中, 在存储后, 例如, 在4°C下或者在45°C下存储至少大约1周、至少大约2周、或者至少大约3周之后, 所述抗体分子的活性减少小于大约25%、小于大约15%、小于大约10%、小于大约5%、或者小于大约2%。在一个实施方案中, 在45°C下贮存大约2周之后所述抗体分子的活性减少小于大约25%。在一个实施方案中, 抗体分子的活性通过血球凝集素 (HA) 结合分析, 例如, 血球凝集素 (HA) -结合ELISA分析测定。

[0094] 在一个实施方案中, 所述制剂是液体制剂 (例如, 冷冻的或者非冷冻液体制剂)。在一个实施方案中, 所述制剂被存储为冷冻液体。在另一个实施方案中, 所述制剂被存储为冷冻干燥制剂。

[0095] 在一个实施方案中, 所述制剂用于治疗或者预防患者的流行性感冒。在一个实施方案中, 所述制剂用于治疗患有流行性感冒的患者。在另一个实施方案中, 所述制剂用于预防主体患上流行性感冒。在一个实施方案中, 所述制剂被静脉内给药。

[0096] 在另一个方面, 这里所公开的特征在于一种装置, 例如, 喷射器, 包括这里所描述的制剂, 例如这里所描述的药物制剂。

[0097] 在依旧另一个方面, 这里公开的特点在于一种试剂盒, 包括一种或者一种以上容器, 所述容器包括这里所描述的制剂, 例如, 这里所描述的药物制剂和使用该制剂的说明书, 例如, 用于将所述制剂向患者给药, 或者用于对患者确定一种给药途径。

[0098] 在另一个方面, 这里公开的特点在于一种容器 (例如, 小瓶或者静脉 (IV) 溶液袋), 所述容器包括这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体或者包括这里所描述的血球凝集素 (HA) 抗体分子的制剂 (例如, 这里所描述的药物制剂)。

[0099] 在一个实施方案中,所述溶液是小瓶,例如,玻璃小瓶。在一个实施方案中,所述容器(例如,小瓶)包括大约10毫克/毫升到大约100毫克/毫升,例如,大约20毫克/毫升到大约60毫克/毫升(例如,大约25毫克/毫升到大约50毫克/毫升)的所述抗体分子。在一个实施方案中,所述容器(例如,小瓶)包括大约10毫升到大约60毫升,例如,大约20毫升到大约40毫升的制剂。在一个实施方案中,所述容器(例如,小瓶)是第一(或者主要的)容器,例如,用于储备所述抗体分子或者制剂。

[0100] 在使用前,所述抗体分子或者制剂可以被传递入第二(或者次级)容器中。在一个实施方案中,第二(或者次级)容器是适当的,或者包括适合于,例如,静脉给药的溶液。在一个实施方案中,第二(或者次级)容器包括适合静脉内给药的溶液。在一个实施方案中,所述溶液包括盐水,选择性地,进一步地包括葡萄糖。在一个实施方案中,所述溶液(例如,盐水)不包括葡萄糖。例如,等于一剂量抗体分子的量可以被传递到容器中用于IV给药。在一个实施方案中,1到10小瓶(例如,1到8小瓶,1到6小瓶,1到4小瓶,1到2小瓶,6到8小瓶,4到8小瓶,或者2到8小瓶)的制剂被传递(例如,稀释的)入IV溶液袋中,例如,包含盐水(有或者没有葡萄糖)。

[0101] 在一个实施方案中,所述容器是适合于IV给药的容器(例如,IV溶液袋)。在一个实施方案中,在容器(例如,IV溶液袋)中抗体分子的量等于所述抗体分子在如上所述制剂的1到10个小瓶(例如,1到8个小瓶,1到6个小瓶,1到4个小瓶,1到2个小瓶,6到8个小瓶,4到8个小瓶,或者2到8个小瓶)中的量。在一个实施方案中,容器(例如,IV溶液袋)包括大约2000毫克到大约5000毫克,例如,大约2300毫克到大约4600毫克的抗体分子,例如,在适合于IV给药的溶液中(例如,含有或者不含有葡萄糖的盐水)。

[0102] 在一个实施方案中,适合于IV给药的容器(例如,IV溶液袋)不是第二(次级)容器(例如,是第一(或者主要)容器,例如,抗体分子存储于其中)并且包括大约5毫克/毫升到大约25毫克/毫升,例如,大约8毫克/毫升到大约16毫克/毫升的所述抗体分子。在一个实施方案中,所述容器(例如,IV溶液袋)包括大约100毫升到大约400毫升(例如,大约200毫升到大约300毫升)的溶液(例如,适合于IV给药的溶液),所述溶液中包括所述抗体分子。在一个实施方案中,容器(例如,IV溶液袋)包括大约2000毫克到大约5000毫克,例如,大约2000毫克到大约4000毫克或者大约2300毫克到大约4600毫克的抗体分子。

[0103] 在另一个方面,这里公开的特点在于一种制备用于对主体给药的组合物(例如,溶液)的方法。所述方法包括将这里所描述的制剂与适合于静脉内给药的溶液相结合。

[0104] 在一个实施方案中,所述溶液包括盐水,选择性地,进一步地包括葡萄糖。在一个实施方案中,所述溶液不包括葡萄糖。在一个实施方案中,大约2000毫克到大约5000毫克的所述抗体分子与所述溶液结合。在另一个实施方案中,大约2300毫克到大约4600毫克的所述抗体分子与所述溶液结合。在还有另一个实施方案中,大约2000毫克到大约4600毫克的所述抗体分子与所述溶液结合。在一个实施方案中,所述制剂与所述溶液在静脉(IV)溶液袋中结合。

[0105] 在依旧另一个方面,这里公开的特点在于治疗或者预防流行性感冒的方法,所述方法包括对患有流行性感冒的主体或者有风险患上流行性感冒的主体给药有效量的这里所描述的制剂,例如,这里所描述的药物制剂,从而治疗或者预防流行性感冒。

[0106] 在另一个方面,这里公开的特点在于这里所描述的制剂,例如,这里所描述的药物

制剂,用于治疗或者预防主体的流行性感冒。

[0107] 抗-血球凝集素(抗-HA)抗体分子

[0108] 多种抗-HA抗体分子、或制剂、或者其分离的制剂可以被包括在这里公开的制剂(例如,药物制剂)中。

[0109] 在一个实施方案中,抗体分子包括如下所列出的一种或者一种以上或者全部(例如,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,或者全部)性质:

[0110] (a) 在与抗体分子和一种流行性感冒A病毒混合物一起进行的细胞培养中10、9、8、7、6或者5轮感染后,病毒滴定度不能恢复,由此决定了其不能产生任意逃逸突变体,所述流行性感冒A病毒例如,组1株,例如,H1N1菌株,例如,A/南卡罗莱纳/1/1918,A/波多黎各/08/1934,或者A/加利福尼亚/04/2009,或者一种H5N1菌株,例如A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004;或者H7N9菌株,例如,A/安徽/1/2013或者A/上海/1/2013;

[0111] (b) 当使用(a)中描述的方法检测时,比参照抗-HA抗体分子(例如,Ab 67-11、FI6、FI28、C179、F10、CR9114、或者CR6261)产生更少的逃逸突变体;

[0112] (c) 能够以高结合亲合性结合组1至少1、2、3、4或者5种流行性感冒亚类和组2至少1、2、3、4或者5种流行性感冒亚类的HA;

[0113] (d) 能够预防组1至少1、2、3、4或者5种流行性感冒亚类,和组2至少1、2、3、4或者5种流行性感冒亚类;

[0114] (e) 抑制目标HA的融合活性;

[0115] (f) 能够治疗或者预防组1病毒感染,例如,所述病毒是H1、H5或者H9病毒;并且,能够治疗或者预防组2病毒感染,例如,所述病毒是H3或者H7病毒;

[0116] (g) 能够治疗或者预防流行性感冒A菌株H1N1、H3N2或二者造成的感染;

[0117] (h) 当以50毫克/千克、25毫克/千克、10毫克/千克、6毫克/千克、5毫克/千克、4毫克/千克、3毫克/千克、2毫克/千克或者1毫克/千克给药时能够有效的预防或者治疗,例如,在人类或者老鼠中的感染,例如,H1N1和H3N2感染;

[0118] (i) 能够治疗或者预防流行性感冒A菌株H5N1、H7N9或二者造成的感染;

[0119] (j) 当以50毫克/千克、25毫克/千克、10毫克/千克、6毫克/千克、5毫克/千克、4毫克/千克、3毫克/千克、2毫克/千克或者1毫克/千克给药时能够有效的预防或者治疗,例如,在人类或者老鼠中的感染,例如,H5N1感染或者H7N9感染;

[0120] (k) 实现流行性感冒A病毒50%中和作用所需要的抗体分子浓度小于10微克/毫升;

[0121] (l) 能够治疗或者预防流行性感冒B病毒感染,例如B/威斯康辛/1/2010;

[0122] (m) 当以10毫克/千克、6毫克/千克、4毫克/千克、3毫克/千克、2毫克/千克或者1毫克/千克给药时能够有效的预防或者治疗,例如,在人类或者老鼠中的流行性感冒B病毒感染,例如B/威斯康辛/1/2010感染;

[0123] (n) 实现流行性感冒B病毒(例如,B/威斯康辛/1/2010)50%中和作用所需要的抗体分子浓度小于10微克/毫升;

[0124] (o) 能够预防或者最小化主体继发性感染(例如,继发性病毒感染)或其作用;

[0125] (p) 当以50毫克/千克、25毫克/千克、10毫克/千克、6毫克/千克、5毫克/千克、4毫克/千克、3毫克/千克、2毫克/千克或者1毫克/千克给药时能够有效的预防或者最小化主体

继发性感染(例如,继发性病毒感染)或其作用;

[0126] (q) 能够结合一种抗原决定簇,所述抗原决定簇包括或者由血凝素三聚体界面组成;并且

[0127] (r) 能够结合除了参照抗-HA抗体分子(例如,Ab 67-11,FI6,FI28,C179,F10,CR9114,或者CR6261)结合的抗原决定簇之外的抗原决定簇,如通过这里所描述的结构分析(例如,X-射线晶体学或者NMR光谱分析)或者竞争性分析(例如,通过ELISA)所确定的;或者

[0128] (s) 其能够结合一种抗原决定簇,所述抗原决定簇含有与这里所公开的抗体重叠的或者相同的抗原决定簇,如突变分析或者晶体结构分析所确定的。

[0129] 在一个实施方案中,所述抗体分子具有一个、两个或者全部下列特征:(i) 所述抗血球凝集素(HA)抗体分子能够预防至少1、2、3、4或者5种组1流行性感冒亚类和至少1、2、3、4或者5种组2流行性感冒亚类的感染;(ii) 中和50%的A型流行性感冒病毒所需要的抗血球凝集素(HA)抗体分子的浓度小于10微克/毫升;或者(iii) 所述抗血球凝集素(HA)抗体分子结合一种抗原决定簇,所述抗原决定簇包括或者由血球凝集素三聚物界面组成。

[0130] 在一个实施方案中,所述抗体分子治疗或者预防组1病毒感染,例如,其中,所述病毒是H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H11、H13、H16或者H17病毒;并且能够治疗或者预防组2病毒感染,例如,其中,所述病毒是H3、H4、H7、H10或者H15病毒。在一个实施方案中,所述抗体分子预防至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或者11种组1流行性感冒亚类感染,以及至少1、1、2、3、4、5或者6种组2流行性感冒亚类感染。在一个实施方案中,所述抗体分子治疗或者预防H1N1、H2N2、H5N1和H9N2中的一个或多个所产生的感染,并且能够预防H3N2、H7N7或者H7N9中的一个或者更多个所产生的感染。

[0131] 在一个实施方案中,所述抗体分子能够结合并且在一些实施方案中中和:来自组1H1簇的至少一个菌株,例如,H1a或者H1b,和来自组2H3或者H7簇的至少一个菌株。在一个实施方案中,所述抗体分子能够结合并且在一些实施方案中中和:来自组1H1簇的至少一个菌株,例如H1a或者H1b,和至少一种B型流行性感冒菌株,例如,B/威斯康星/1/2010。在一个实施方案中,所述抗体分子能够结合并且在一些实施方案中中和:来自组2H3或者H7簇的至少一个菌株和至少一种B型流行性感冒菌株,例如,B/威斯康星/1/2010。在一个实施方案中,所述抗体分子能够结合并且在一些实施方案中中和:来自组1H1簇的至少一个菌株,例如H1a或者H1b,来自组2H3或者H7簇的至少一个菌株,和至少一种B型流行性感冒菌株,例如,B/威斯康星/1/2010。在一个实施方案中,所述抗体分子能够治疗或者预防一个或多个B型流行性感冒病毒感染,例如,B/威斯康星/1/2010感染。

[0132] 在一个实施方案中,所述抗体分子不是本领域中在先描述的抗血球凝集素(HA)抗体分子。例如,所述抗血球凝集素(HA)抗体分子并不是Ab 67-11(美国临时申请第61/645,453号)、FI6(这里使用的FI6指的是美国临时专利申请第2010/0080813号、美国临时专利申请第2011/0274702号,WO2013/011347或者2011年7月28日在线公开的Corti et al., Science 333:850-856,2011;图12A到12C中所涉及的任意具体的FI16序列),FI28(美国临时专利申请第2010/0080813号)、C179(Okuno et al.,J.Virol.67:2552-1558,1993)、F10(Sui et al.,Nat.Struct.Mol.Biol.16:265,2009)、CR9114(2012年8月9日在线公开的Dreyfus et al.,Science.2012;337(6100):1343-1348),或者CR6261(2009年2月在线公开的Ekiert et al.,Science 324:246-251,2009)中的任意一个或者多个,或者全部。

[0133] 在一个实施方案中,所述抗体分子体外中和H1N1和H3N2感染。在另一个实施方案中,所述抗体分子体内中和H1N1和H3N2感染。在一个实施方案中,所述抗体分子体外中和H5N1感染。在另一个实施方案中,所述抗体分子体内中和H5N1感染。在一个实施方案中,所述抗体分子体外中和H7N9感染。在另一个实施方案中,所述抗体分子体内中和H7N9感染。在一个实施方案中,所述抗体分子体外中和B型流行性感冒病毒感染,所述B型流行性感冒病毒例如B/威斯康星/1/2010。在另一个实施方案中,所述抗体分子体内中和B型流行性感冒病毒感染,所述B型流行性感冒病毒例如B/威斯康星/1/2010。

[0134] 在另一个实施方案中,50%中和A型流行性感冒病毒所需的抗体分子的浓度是10微克/毫升或者更少,例如,9微克/毫升或者更少、8微克/毫升或者更少、7微克/毫升或者更少、6微克/毫升或者更少或者5微克/毫升或者更少。在另一个实施方案中,60%中和A型流行性感冒病毒、50%中和A型流行性感冒病毒或者40%中和A型流行性感冒病毒所需的抗体分子的浓度是10微克/毫升或者更少,例如,9微克/毫升或者更少、8微克/毫升或者更少、7微克/毫升或者更少、6微克/毫升或者更少或者5微克/毫升或者更少。

[0135] 在依旧另一个实施方案中,当给药50毫克/千克、25毫克/千克、10毫克/千克、6.0毫克/千克、5.0毫克/千克、4.0毫克/千克、3.0毫克/千克、2.0毫克/千克、1.0毫克/千克或者更少时,所述抗体分子可以有效用于预防或者治疗,例如,在人或者老鼠体内的H1N1感染和H3N2感染。在依旧另一个实施方案中,当给药50毫克/千克、25毫克/千克、10毫克/千克、6.0毫克/千克、5.0毫克/千克、4.0毫克/千克、3.0毫克/千克、2.0毫克/千克、1.0毫克/千克或者更少时,所述抗体分子可以有效用于预防或者治疗,例如,在人或者老鼠体内的H5N1或者H7N9感染。在另一个实施方案中,抗体分子可以有效用于治疗或者预防组1病毒,其中,所述组1病毒是H1、H5或者H9,并且在另一个实施方案中,所述抗体分子可以有效用于治疗或者预防组2病毒,其中,所述组2病毒是H3或者H7。

[0136] 在另一个实施方案中,50%中和B型流行性感冒病毒(例如,B/威斯康星/1/2010)所需的抗体分子的浓度是10微克/毫升或者更少,例如,9微克/毫升或者更少、8微克/毫升或者更少、7微克/毫升或者更少、6微克/毫升或者更少或者5微克/毫升或者更少。在另一个实施方案中,60%中和B型流行性感冒病毒(例如,B/威斯康星/1/2010)、50%中和B型流行性感冒病毒(例如,B/威斯康星/1/2010)或者40%中和B型流行性感冒病毒(例如,B/威斯康星/1/2010)所需的抗体分子的浓度是10微克/毫升或者更少,例如,9微克/毫升或者更少、8微克/毫升或者更少、7微克/毫升或者更少、6微克/毫升或者更少或者5微克/毫升或者更少。

[0137] 在一个实施方案中,抗体分子包括一个或者两个如下所列特点:(i)在与抗体分子和一种流行性感冒A病毒混合物一起进行的细胞培养中10、9、8、7、6或者5轮感染后,病毒滴定度不能恢复,由此决定了其不能产生任意逃逸突变体,所述流行性感冒A病毒例如,组1株,例如,H1N1菌株,例如,A/南卡罗莱纳/1/1918,A/波多黎各/08/1934,或者A/加利福尼亚/04/2009,或者一种H5N1菌株,例如A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004;或者一种流行性感冒B病毒,例如,B/威斯康星/1/2010;或者(ii)当使用(i)中描述的方法检测时,比参照抗-HA抗体分子(例如,Ab 67-11、FI6、FI28、C179、F10、CR9114、或者CR6261)产生更少的逃逸突变体。

[0138] 在另一个实施方案中,所述抗体分子是一种全长四聚体抗体、单链抗体(scFv)、F

(ab')₂片段、一种Fab片段或者Fd片段。在另一个实施方案中,所述抗体分子的重链是 γ 1重链,和在还有另一个实施方案中,所述抗体分子的轻链是 κ 轻链或者轻链。在还有另一个实施方案中,所述抗血球凝集素(HA)抗体分子在这里公开的特点是一种IgG1抗体。

[0139] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合具有下列a-f中一种、两种、三种、四种、五种或者全部性质的抗原决定簇:a)其包括H3 HA1残基N38、I278和D291中的一个、两个或者全部;b)其包括H3 HA2残基N12;c)其不包括H3 HA1残基Q327、T328和R329中的一个、两个或者全部;d)其不包括H3HA2残基G1、L2、F3、G4和D46中的一个、两个、三个、四个或者全部;e)其包括H3 HA1残基T318、R321和V323中的一个、两个或者全部;或者f)其包括H3 HA2残基A7、E11、I18、D19、G20、W21、L38、K39、T41、Q42、A43、I45、I48、N49、L52、N53、I56和E57中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或者全部。

[0140] 在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:a;和b。

[0141] 在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:c;和d。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:a;和c或者d。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:b;和c或者d。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:c;和a或者b。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:d;和a或者b。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:a,b,c和d。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:a,b,c,d,e和f。

[0142] 在一个实施方案中,所述抗体分子的H3 KD等于或者小于 10^{-6} nM,其中,所述KD被下面任意一个或者多个突变增加至少2倍、至少5倍、至少10倍或者至少100倍:a)H3 HA1残基N38、I278或者D291;b)H3 HA2残基N12;c)H3 HA1残基T318、R321或者V323;或者d)H3 HA2残基A7、E11、I18、D19、G20、W21、L38、K39、T41、Q42、A43、I45、I48、N49、L52、N53、I56或者E57。在一个实施方案中,所述抗体分子的H3 KD等于或者小于 10^{-6} nM,其中,所述KD被下面任意一个或者多个突变增加不超过2倍、不超过5倍:e)H3 HA1残基Q327、T328或者R329;或者f)H3 HA2残基G1、L2、F3、G4或者D46。

[0143] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合具有下列aa-ff中一种、两种、三种、四种、五种或者全部性质的抗原决定簇:aa)其包括H1 HA1残基H31、N279和S292中的一个、两个或者全部;bb)其包括H1 HA2残基G12;cc)其不包括H1 HA1残基Q328和S329中的一个或者两个;dd)其不包括H1 HA2残基G1、L2、F3、G4和D46中的一个、两个、三个、四个或者全部。ee)其包括H1 HA1残基T319、R322和I324中的一个、两个或者全部,所述残基与Ab 044和FI6结合;或者ff)其包括H1 HA2残基A7、E11、I18、D19、G20、W21、Q38、K39、T41、Q42、N43、I45、I48、T49、V52、N53、I56和E57中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或者全部。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:aa;和bb。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:cc;和dd。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:aa;和cc或者dd。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:bb;和cc或者dd。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:cc;和aa或者bb。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:dd;和aa或者bb。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:aa,bb,cc和dd。在一个实施方案中,所述抗体分子具有如下性质:aa,bb,cc,dd,ee和ff。

[0144] 在一个实施方案中,所述抗体分子的H1 KD等于或者小于 10^{-6} nM,其中,所述KD被下面任意一个或者多个突变增加至少2倍、至少5倍、至少10倍或者至少100倍:aa)H1 HA1残基H31、N279,和S292;bb)H1 HA2残基G12;cc)H1 HA1残基T319、R322和I324;或者dd)H1 HA2残

基A7、E11、I18、D19、G20、W21、Q38、K39、T41、Q42、N43、I45、I48、T49、V52、N53、I56和E57。在一个实施方案中,所述抗体分子的H1 KD等于或者小于 10^{-6} nM,其中,所述KD被下面任意一个或者多个突变增加不超过2倍或者不超过5倍:ee) H1 HA1残基Q328和S329;或者ff) H1 HA2残基G1,L2,F3,G4和D46。

[0145] 在一个实施方案中,所述抗体分子具有下列性质中的一个、两个、三个或者全部:a和aa;b和bb;c和cc;d和dd。在一个实施方案中,所述分子具有如上所述性质c、cc、d和dd。

[0146] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7中的重链可变区具有至少或者多于百分之60、百分之65、百分之70、百分之75、百分之80、百分之85、百分之87、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B或者图7中的轻链可变区具有至少或者多于百分之60、百分之65、百分之70、百分之75、百分之80、百分之85、百分之87、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0147] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括重链可变区25 (SEQ ID NO:25),或者如这里所述的在结构上或者功能上相关的可变重链区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包括轻链可变区52 (SEQ ID NO:52),155 (SEQ ID NO:155)、或者45 (SEQ ID NO:45)或者如这里所述的在结构上或者功能上相关的可变轻链区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包括:重链可变区25 (SEQ ID NO:25),或者如这里所述的在结构上或者功能上相关的可变重链区域;和轻链可变区52 (SEQ ID NO:52),155 (SEQ ID NO:155)、或者45 (SEQ ID NO:45)或者如这里所述的在结构上或者功能上相关的可变轻链区域。

[0148] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括一种重链可变区,所述重链可变区包括来自重链可变区25 (SEQ ID NO:25)的CDR1、CDR2和CDR3中的一个、两个或者全部,或这里描述的结构上或者功能上有关的可变重链区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包括一种轻链可变区,所述轻链可变区包括来自轻链可变区52 (SEQ ID NO:52)、155 (SEQ ID NO:155)、或者45 (SEQ ID NO:45)的CDR1、CDR2和CDR3中的一个、两个或者全部,或这里描述的结构上或者功能上有关的可变轻链序列。在一个实施方案中,所述抗体分子包括:一种重链可变区,所述重链可变区包括来自重链可变区25 (SEQ ID NO:25)的CDR1、CDR2和CDR3中的一个、两个或者全部,或这里描述的结构上或者功能上有关的可变重链区域;和一种轻链可变区,所述轻链可变区包括来自轻链可变区52 (SEQ ID NO:52)、155 (SEQ ID NO:155)、或者45 (SEQ ID NO:45)的CDR1、CDR2和CDR3中的一个、两个或者全部,或这里描述的结构上或者功能上有关的可变轻链序列。

[0149] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括图2或者图5的重链可变区,或者如这里所述的在结构上或者功能上相关的可变重链区域。在一个实施方案中,所述抗体分子包括图3A-3B或者图6A-6B的轻链可变区,或者如这里所述的在结构上或者功能上相关的可变轻链区域。

[0150] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括一种重链可变区,所述重链可变区包括来自图2或者图5的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3中的一个、两个或者全部,或这里描述的结构上或者功能上有关的可变有关序列。在一个实施方案中,所述抗体分子包括一种轻链可变区,所述轻链可变区包括来自图3A-3B或者图6A-6B的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3中

的一个、两个或者全部,或这里描述的结构上或者功能上有关的可变有关序列。

[0151] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括这里所公开的表3所述抗体的HC CDR1、HC CDR2和HC CDR3中的一个、两个或者全部以及LC CDR1、LC CDR2和LC CDR3的一个、两个或者全部,或者如这里所描述的结构上或者功能上有关的序列。

[0152] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包括所述轻链LC45 (SEQ ID NO:45)。在依旧另一个实施方案中,所述抗体分子包括轻链LC45和重链HC25 (SEQ ID NO:25) 或者HC24 (SEQ ID NO:24)。在一个实施方案中,所述抗体分子包括轻链LC45 (SEQ ID NO:45) 和重链HC25 (SEQ ID NO:25)。在还有另一个实施方案中,所述抗体分子包括轻链LC52 (SEQ ID NO:52) 和重链HC25 (SEQ ID NO:25)。

[0153] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:a) 一种或者一种以上来自这里所公开的重链的骨架区域 (FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与这里所公开的重链有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的FR序列;以及b) 一种或者一种以上来自这里所公开的轻链的骨架区域 (FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与这里所公开的轻链有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的FR序列。

[0154] 在一个方面,这里所公开的抗体分子包括:(a) 一种免疫球蛋白重链可变域,所述免疫球蛋白重链可变域包括与这里提供的重链共有序列具有至少60%、70%、80%、85%、87%、90%、95%、97%、98%,或者99% (例如,90%) 同源性的序列,例如,在图2或者图13中提供的重链共有序列,例如,在图2、SEQ ID NO:161中提供的重链共有序列;和(b) 一种免疫球蛋白轻链可变域,所述免疫球蛋白轻链可变域包括与这里提供的轻链共有序列具有至少60%、70%、80%、85%、87%、90%、95%、97%、98%,或者99%同源性的序列 (例如具有95%同源性),例如,在图3A-3B或者图6中提供的轻链共有序列,例如,在图3A-3B、SEQ ID NO:62中提供的轻链共有序列。

[0155] 例如,在一个实施方案中,这里公开的抗体分子的特点在于包括以下一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重链可变域,包括SEQ ID NO:161序列、或者与SEQ ID NO:161具有至少87%一致性的序列。(b) 一种免疫球蛋白轻链可变域,包括SEQ ID NO:62序列、或者与SEQ ID NO:62具有至少95%一致性的序列。

[0156] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包括:(a) 一种免疫球蛋白重链可变域,包括SEQ ID NO:161序列或者与SEQ ID NO:161具有至少87%一致性的序列;和(b) 一种免疫球蛋白轻链可变域,包括SEQ ID NO:62序列、或者与SEQ ID NO:62具有至少95%一致性的序列,其中所述抗体分子:(i) 在与抗体分子和一种流行性感冒A病毒混合物一起进行的细胞培养中10、9、8、7、6或者5轮感染后,病毒滴定度不能恢复,由此决定了其不能产生任意逃逸突变体 (所述流行性感冒A病毒例如,组1株,例如,H1N1菌株,例如,A/南卡罗莱纳/1/1918、A/波多黎各/08/1934、或者A/加利福尼亚/04/2009,或者一种H5N1菌株,例如A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004;或者B型流行性感冒病毒,例如,B/威斯康星/1/2010);和(ii) 当使用(i)中描述的方法检测时,比参照抗-HA抗体分子 (例如Ab 67-11、FI6、FI28、C179、F10、CR9114、或者CR6261) 产生更少的逃逸突变体。

[0157] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重

链可变区,所述免疫球蛋白重链可变区包括SEQ ID NO:161的序列或者与SEQ ID NO:161具有最多1个、2个、3个、4个、5个、6个、8个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、或者16个(例如,最多2个、3个、4个或者5个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列;和(b)一种免疫球蛋白轻链可变域,包括所述SEQ ID NO:62序列,或者与SEQ ID NO:62具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列。

[0158] 在一个实施方案中,所述免疫球蛋白重链可变区上1个、2个、3个、4个、5个、6个、8个、10个、11个、12个、13个、14个、15个或者16个氨基酸区别(例如保守氨基酸区别)位于所述免疫球蛋白重链可变域的FR区域。在另一个实施方案中,在轻链免疫球蛋白可变域中的1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸差异(例如保守氨基酸差异)位于免疫球蛋白轻链可变域的FR区域。在一个实施方案中,在所述免疫球蛋白重链可变区中的氨基酸差异或者在轻链免疫球蛋白可变区中的氨基酸差异是保守性的氨基酸变化。

[0159] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:a)一种或者一种以上来自这里所公开的重链共有序列的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与这里所公开的重链共有序列有不少于1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的FR序列;以及b)一种或者一种以上来自这里所公开的轻链共有序列的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与这里所公开的轻链共有序列有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的FR序列。

[0160] 在一个实施方案中,所述抗体分子结合一种抗原决定簇,例如,所述抗原决定簇具有与这里公开的抗体相重叠或者相同的抗原决定簇,例如,如通过突变研究或者晶体结构分析所确定的。

[0161] 在一个实施方案中,所述抗体分子特异性的结合参照抗体分子,例如,这里所描述的用于结合底物(例如,所述血细胞凝集抗原)的抗体分子。

[0162] 所述血球凝集素(HA)来自于组1菌株,例如,HA1或者HA5,例如,来自H1N1菌株(例如A/南卡罗莱纳/1/1918,A/波多黎各/08/1934,或者A/加利福尼亚/04/2009)或者H5N1菌株(例如,A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004)。与相同的抗原决定簇或者其一部分的结合可以表示为如下一个或者更多个:a)突变分析,例如,如果残基突变的话,对血球凝集素(HA)的结合或者对血球凝集素(HA)的结合亲合性会被减少或者消除;b)分析,例如,比较,所述抗体分子和血球凝集素(HA)的晶体结构,以及参照抗体和血球凝集素(HA)的晶体结构,从而确定每个接触点;c)两种抗体结合血球凝集素(HA)的竞争作用,所述血球凝集素(HA)例如,HA1或者HA5,来自H1N1菌株(例如A/南卡罗莱纳/1/1918,A/波多黎各/08/1934,或者A/加利福尼亚/04/2009)或者H5N1菌株(例如,A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004);和d) (c)以及(a)和(b)的一种或者两种。

[0163] 通过评价抗体分子或者参照抗体分子中的一个减少另一个与底物结合的能力来确定抗体分子和所述参照抗体分子之间的竞争,所述底物例如血球凝集素(HA),例如,HA1或者HA5,例如,来自H1N1菌株(例如,A/南卡罗莱纳/1/1918,A/波多黎各/08/1934或者A/加利福尼亚/04/2009)或者H5N1菌株(例如,A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004)。可以使用本领域已知的方法评价结合能力的降低。例如,结合能力的降低可以使用以下一种或者一种以上方法来评价:a) BIAcore分析;b) EUSA试验;和c) 流式细胞仪。所述抗体分子

可以与所述参照抗体竞争从而参照抗体的结合被降低50%以上。

[0164] 在一个实施方案中,抗体分子结合与参照抗体分子所结合的相同的抗原决定簇或者其部分。在一个实施方案中,所述抗体分子不结合与参照抗体分子所结合的相同的抗原决定簇或者其部分。

[0165] 在一个实施方案中,抗体分子包括Ab044的结构或者功能性质。

[0166] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如,这里所描述的抗体分子)竞争结合底物,例如,血球凝集素(HA)。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:145);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段;和(ii)包括SEQ ID NO:52的轻链可变区片段;或者c)Ab 044。

[0167] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如这里所公开的抗体分子)结合血球凝集素(HA)上相同的抗原决定簇或者其一部分。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);以及CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:145);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段;和(ii)包括SEQ ID NO:52的轻链可变区片段;或者c)Ab 044。

[0168] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与SEQ ID NO:52具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0169] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与SEQ ID NO:52具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性,其中,每个HC CDR仅与SEQ ID NO:25的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)的区别,并且,每个LC CDR仅与SEQ ID NO:52的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)的区别。

[0170] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所

述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与SEQ ID NO:52具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。其中,所述抗体分子包括以下的1、2、3、4、5个或者全部:(i) HC CDR1,包括在HC CDR1的第1位点是S,在第3位点是A;(ii) HC CDR2,包括HC CDR2的第2位点为V;或者第7位点为N和第16位点为Q中的一个或者两个;(iii) HC CDR3,包括在第三位点为R(并且选择性的,在第三位点为L);(iv) LC CDR1,包括在LC CDR1中第三位点为I;或者第六位点为D中的一个或者两个,例如,其中一个;(v) LC CDR2,包括LC CDR2的第2位点为G;第4位点为Y;或者第5位点为L中的一个、两个或三个,例如其中一个;(vi) LC CDR3,包括在LC CDR3的第9位点为S。

[0171] 在一个实施方案中,所述抗体分子,包括:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,该免疫球蛋白重链可变区片段包括SEQ ID NO:25(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(b)一种轻链可变区片段,该轻链可变区片段包括SEQ ID NO:52(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0172] 在一个实施方案中,所述抗体分子,包括以下的一个或者两个:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括一种CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列);一种CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列);一种CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列);和(b)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,包括所述序列:Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:145)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR2,包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR3,包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0173] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括下列的一个或者两个:a) LC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 044 LC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个(例如,1个、2个、3个或者4个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列;和b) HC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 044HC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个(例如,1个、2个、3个或者4个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列。

[0174] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a)包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段;和(b)包括SEQ ID NO:52的轻链可变区片段。

[0175] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68)(或者与此具有不

超过1个、2个、3个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列,因此,选择性的,前提是1个或者两个突出显示的残基不发生变化,例如,S和A都不变);CDR2,所述CD R2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个,(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)区别的序列,因此,选择性的,条件是至少1个、2个或者3个突出显示的残基不发生变化,例如,V或者N和Q二者,或者V、N和Q三者都不变);CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是R不变);并且(b)一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列:Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:145)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,I或者D不变);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个、2个或者3个不变,例如,G、Y和L的一个、两个或者全部不变);CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S不变)。在一个实施方案中,轻链或者重链的CDR包括此CDR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该互补决定区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。例如,在一个实施方案中,对于重链CDR2,V或者N和Q二者不变。

[0176] 在一个实施方案中,轻链的互补决定区和重链的互补决定区分别包括对于此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链和重链中的六个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。

[0177] 在一个实施方案中,所述结合试剂是一种抗体分子,所述抗体分子包括一种或者一种以上下列性质:(a)在HC CDR1中的S和A是不变的;(b)在HC CDR2中的V或者N和Q二者或者V、N和Q三者是不变的;(c)在HC CDR3中的R是不变的;(d)在LC CDR1中的I和D中的一个或者两个都是不变的;(e)在LC CDR2中的G、Y和L中的1个、2个或者3个是不变的;或者(f)在LC CDR3中的S是不变的。在一个实施方案中,所述抗体分子包括选自(a)到(f)中的1个、2个、3个、4个、5个或者全部6个性质。在一个实施方案中,所述抗体分子包括具有选自(a)、(b)和(c)中一个或者更多个性质的重链和具有选自(d)、(e)和(f)中一个或者更多个性质的轻链。

[0178] 在一个实施方案中,所述结合试剂,例如,抗体分子,包括以下的一个或者两个:

(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO: 68); CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO: 69); CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO: 70); 和 (b) 一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO: 145); CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO: 72); 和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO: 73)。

[0179] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:a) 来自SEQ ID NO: 25的一种或者一种以上骨架区域 (FRs),例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO: 25有不少于1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基(例如,保守残基)分别不同的或者整体不同的序列;以及b) 一种或者一种以上来自SEQ ID NO: 52的骨架区域 (FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO: 52有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的序列。

[0180] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,该片段进一步包括以下一种或者一种以上或者全部:FR1,所述FR1包括序列Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T (SEQ ID NO: 74) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是T不变);FR2,所述FR2包括序列W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A (SEQ ID NO: 75) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是W不变,或者如果变化的话,不是R);FR3,所述FR3包括序列R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K (SEQ ID NO: 76) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是I、R或者L中一个、两个或者三个不变,或者如果I变化的话不会变成G、如果R发生变化的话不会变成P,或者如果L变化的话,不会变成A);和FR4,所述FR4包括序列W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S (SEQ ID NO: 77) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)或者W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S (SEQ ID NO: 171) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(b) 一种免疫球蛋白轻链可变区片段,该片段进一步包括以下一种或者一种以上或者全部:FR1,所述FR1包括序列D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S (SEQ ID NO: 78) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是R不变);FR2,所述FR2包括序列W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y (SEQ ID NO: 79) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);FR3,所述FR3包括序列G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C (SEQ ID NO: 80) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是C不变,或者如果变化的话,不是P);和FR4,所述FR4包括序列F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K (SEQ ID NO: 81) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。在一个实施方案中,轻链或者重链的FR包括此

FR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该骨架区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。例如,在一个实施方案中,重链FR3的I、R或者L中的一个、两个或者三个不变。

[0181] 在一个实施方案中,轻链的骨架区和重链的骨架区分别包括对于此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个FRs的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的FR2和FR3的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,所述重链和轻链中的FR1和FR2中的每个都包括此FR中突出显示的残基中的一个。在一个实施方案中,在重链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在重链和轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。

[0182] 在一个实施方案中,FR1重链可变区片段序列是Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T₁(SEQ ID NO:74)。在一个实施方案中,FR1重链可变区片段序列是E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T₁(SEQ ID NO:183)。

[0183] 在另一个实施方案中,所述抗体分子包括Ab 069的结构或者功能性质。

[0184] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如,这里所描述的抗体分子)竞争结合底物,例如,血球凝集素(HA)。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:172);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段;和(ii)一种轻链可变区片段,包括SEQ ID NO:155;或者c)Ab 069。

[0185] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如这里所公开的抗体分子)结合血球凝集素(HA)上相同的抗原决定簇或者其一部分。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:172);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段;和(ii)一种轻链可变区片段,包括SEQ ID NO:155;或者c)Ab 069。

[0186] 在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、

百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性；和一种轻链可变区，所述轻链可变区与SEQ ID NO:155具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0187] 在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括下列的一个或者两个：一种重链可变区，所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性；和一种轻链可变区，所述轻链可变区与SEQ ID NO:155具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性，其中，每个HC CDR仅与SEQ ID NO:25的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如保守氨基酸）的区别，并且，每个LC CDR仅与SEQ ID NO:155的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如保守氨基酸）的区别。

[0188] 在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括下列的一个或者两个：一种重链可变区，所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性；和一种轻链可变区，所述轻链可变区与SEQ ID NO:155具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性，其中，所述抗体分子包括以下的1、2、3、4、5个或者全部：(i) HC CDR1，包括在HC CDR1的第1位点是S，在第3位点是A；(ii) HC CDR2，包括HC CDR2的第2位点为V；或者第7位点为N和第16位点为Q中的一个或者两个；(iii) HC CDR3，包括在第三位点为R（并且选择性的，在第三位点为L）；(iv) LC CDR1，包括在LC CDR1中第三位点为I；或者第六位点为E中的一个或者两个，例如，其中一个；(v) LC CDR2，包括LC CDR2的第2位点为G；第4位点为Y；或者第5位点为L中的一个、两个或三个，例如其中一个；(vi) LC CDR3，包括在LC CDR3的第9位点为S。

[0189] 在一个实施方案中，抗体分子包括以下的一个或者两个：(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段，该免疫球蛋白重链可变区片段包括SEQ ID NO:25（或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸（例如，保守氨基酸）差异的序列）；和(b) 一种轻链可变区片段，包括SEQ ID NO:155（或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如，保守氨基酸）差异的序列）。

[0190] 在一个实施方案中，所述抗体分子包括如下一个或者两个：(a) 包括SEQ ID NO:25的免疫球蛋白重链可变区片段；和(b) 一种轻链可变区片段，包括SEQ ID NO:155。

[0191] 在一个实施方案中，所述结合试剂，例如，抗体分子，包括以下的一个或者两个：(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段，包括CDR1，所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68)（或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如，保守氨基酸）差异的序列；CDR2，所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69)（或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如，保守氨基酸）差异的序列；CDR3，所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70)（或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如，保守氨基酸）差异的序列）；和(b) 一种轻链可变区片段，包括CDR1，所述CDR1包括序列：Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:172) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如，保守氨基酸）差异的序列）；CDR2，所述

CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列); 和CDR3, 所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列)。

[0192] 在一个实施方案中,所述结合试剂 (例如,抗体分子) 包括下列的一个或者两个:a) LC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 069 LC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个 (例如,1个、2个、3个或者4个) 氨基酸 (例如保守氨基酸) 区别的序列; 和b) HC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 069 HC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个 (例如,1个、2个、3个或者4个) 氨基酸 (例如保守氨基酸) 区别的序列。

[0193] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S和A都不变); CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个, (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 区别的序列,因此,选择性的,条件是至少1个、2个或者3个突出显示的残基不发生变化,例如,V或者N和Q二者,或者V、N和Q三者都不变); CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列,因此,选择性的前提是R不变); 和(b) 一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列:Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:172) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,I或者E不变); CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个、2个或者3个不变,例如,G、Y和L中至少一个、2个或者3个不变); CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如,1个或者2个) 氨基酸 (例如,保守氨基酸) 差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S不变)。

[0194] 在一个实施方案中,轻链或者重链的CDR包括此CDR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个 (即,尽管该互补决定区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。在一个实施方案中,轻链的互补决定区和重链的互补决定区分别包括对于此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残

基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链和重链中的六个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。

[0195] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括一种或者一种以上(例如,2、3、4、5或者全部)下列性质:(a)在HC CDR1中S和A都不变;(b)在HC CDR2中V或者N和Q,或者V、N和Q都不变;(c)在HC CDR3中R不变;(d)在LC CDR1中I和E中的一个或者两个不变;(e)在LC CDR2中G、Y和L中的1个、2个或者3个不变;(f)在LC CDR3中S不变。在一个实施方案中,所述抗体分子包括选自(a)到(f)中的1个、2个、3个、4个、5个或者全部6个性质。在一个实施方案中,所述抗体分子包括具有选自(a)、(b)和(c)中一个或者更多个性质的重链和具有选自(d)、(e)和(f)中一个或者更多个性质的轻链。

[0196] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);和(b)一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-E-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:172);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73)。

[0197] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括以下一个或者两个:a)一种或者一种以上来自SEQ ID NO:25的骨架区域(FRs),例如,包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO:25有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基(保守性残基)差异;和b)一种或者一种以上来自SEQ ID NO:155的骨架区域(FRs),例如,包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO:155有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基(保守性残基)差异。

[0198] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,该片段进一步包括以下一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T(SEQ ID NO:74)或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是T不变;FR2,包括序列W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(SEQ ID NO:75)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是W不变,或者如果变化的话,不是R);FR3,包括序列R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(SEQ ID NO:76)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是I、R或者L中一个、两个或者三个不变,或者如果I变化的话不会变成G、如果R发生变化的话不会变成P,或者如果L变化的话,不会变成A);和(b)所述免疫球蛋白轻链可变区片段,该片段包括以下所述一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S(SEQ ID NO:78)或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是R不变);和FR2,包括序列W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y(SEQ ID NO:79)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基

酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和FR3,包括序列G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C (SEQ ID NO:80) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是C不变,或者如果变化的话,不是P);和FR4,包括序列F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K (SEQ ID NO:81) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0199] 在一个实施方案中,轻链或者重链的FR包括此FR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该骨架区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。例如,在一个实施方案中,重链FR3的I、R或者L中的一个、两个或者三个不变。

[0200] 在一个实施方案中,轻链的骨架区和重链的骨架区分别包括对于此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个FRs的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的FR2和FR3的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,所述重链和轻链中的FR1和FR2中的每个都包括此FR中突出显示的残基中的一个。在一个实施方案中,在重链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在重链和轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。

[0201] 在另一个方面,所述抗体分子包括Ab 032的结构或者功能性质。

[0202] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如,这里所描述的抗体分子)竞争结合底物,例如,血球凝集素(HA)。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括SEQ ID NO:25;和(ii)一种轻链可变区片段,包括SEQ ID NO:45;或者c)Ab 032。

[0203] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如这里所公开的抗体分子)结合血球凝集素(HA)上相同的抗原决定簇或者其一部分。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括SEQ ID NO:25和(ii)一种轻链可

变区片段,包括SEQ ID NO:45:和c) Ab 32。

[0204] 在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与SEQ ID NO:45具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0205] 在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与SEQ ID NO:45具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性,其中,每个HC CDR仅与SEQ ID NO:25的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)的区别,并且,每个LC CDR仅与SEQ ID NO:45的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)的区别。

[0206] 在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)包括下列的一个或者两个:一种重链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性;和一种轻链可变区,所述轻链可变区与SEQ ID NO:45具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性,其中,所述抗体分子包括以下的1、2、3、4、5个或者全部:(i) HC CDR1,包括在HC CDR1的第1位点是S,在第3位点是A;(ii) HC CDR2,包括HC CDR2的第2位点为V;或者第7位点为N和第16位点为Q中的一个或者两个;(iii) HC CDR3,包括在第三位点为R(并且选择性的,在第三位点为L);(iv) LC CDR1,包括在第3位点为I;(v) LC CDR2,包括LC CDR2的第2位点为G;第4位点为Y;或者第5位点为L中的一个、两个或三个,例如其中一个;(vi) LC CDR3,包括在LC CDR3的第9位点为S。

[0207] 在一个实施方案中,所述结合试剂,例如,抗体分子,包括以下的一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括SEQ ID NO:25(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(b) 一种轻链可变区片段,包括SEQ ID NO:155(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0208] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括SEQ ID NO:25;和(b) 一种轻链可变区片段,包括SEQ ID NO:155。

[0209] 在一个实施方案中,所述结合试剂,例如,抗体分子,包括以下的一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(b) 一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述

CDR1包括序列:Q-S-I-T-F N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0210] 在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)包括下列的一个或者两个:a) LC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 032 LC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个(例如,1个、2个、3个或者4个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列;和b) HCCDR1-3,所述CDR1-3与AB 032 HC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个(例如,1个、2个、3个或者4个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列。

[0211] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S和A都不变);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个、2个或者不变,例如,V或者N和Q二者,或者V、N和Q全部不变);CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是R不变);和(b) 一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列:Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,I不变);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72) (或者与此假如有至少不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个、2个或者3个不变,例如,G、Y和L中的一个、两个或者全部不变);CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(1个或者2个),1个或者2个)氨基酸(1个或者2个),保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S不变)。

[0212] 在一个实施方案中,轻链或者重链的CDR包括此CDR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该互补决定区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。在一个实施方案中,轻链的互补决定区和重链的互补决定区分别包括对于此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的三个互补决定区中的

每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链和重链中的六个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。

[0213] 在一个实施方案中,所述结合试剂是一种抗体分子,所述抗体分子包括一种或者一种以上下列性质:(a) HC CDR1中的S和A都是不变的;(b) HC CDR1中V或者N和Q二者、或者V、N和Q全部不变;(c) HC CDR3中的R是不变的;(d) LC CDR1中的I是不变的;(e) LC CDR2中的G、Y和L中的1、2或者3个是不变的;(f) LC CDR3中的S是不变的。在一个实施方案中,所述抗体分子包括选自(a)到(f)中的1个、2个、3个、4个、5个或者全部6个性质。在一个实施方案中,所述抗体分子包括具有选自(a)、(b)和(c)中一个或者更多个性质的重链和具有选自(d)、(e)和(f)中一个或者更多个性质的轻链。

[0214] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69);CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70);和(b)一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73)。

[0215] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:a)一种或者一种以上来自SEQ ID NO:25的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO:25有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基(例如,保守性残基)分别不同的或者整体不同的序列;和b)一种或者一种以上来自SEQ ID NO:45的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO:45有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基(例如,保守性残基)分别不同的或者整体不同的序列。

[0216] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,该片段进一步包括以下一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T (SEQ ID NO:74)或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是T不变);FR2,包括序列W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A (SEQ ID NO:75) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是W不变,或者如果变化的话,不是R);FR3,包括序列R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K (SEQ ID NO:76) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是I、R或者L中一个、两个或者三个不变,或者如果I变化的话不会变成G、如果R发生变化的话不会变成P,或者如果L变化的话,不会变成A);和FR4,包括序列W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S (SEQ ID NO:77) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)或者W-G-Q-G-T-T-V-T-V-

S-S (SEQ ID NO:171) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(b)所述免疫球蛋白轻链可变区片段,该片段包括以下所述一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S (SEQ ID NO:78) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是R不变);FR2,包括序列W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y (SEQ ID NO:79) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);FR3,包括序列G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C (SEQ ID NO:80) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是C不变,或者如果变化的话,不是P);和FR4,包括序列F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K (SEQ ID NO:81) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0217] 在一个实施方案中,轻链或者重链的FR包括此FR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该骨架区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。例如,在一个实施方案中,重链FR3的I、R或者L中的一个、两个或者三个不变。

[0218] 在一个实施方案中,轻链的骨架区和重链的骨架区分别包括对于此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个FRs的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的FR2和FR3的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,所述重链和轻链中的FR1和FR2中的每个都包括此FR中突出显示的残基中的一个。在一个实施方案中,在重链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在重链和轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。

[0219] 在另一个方面,所述抗体分子包括Ab 031的结构或者功能性质。

[0220] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如,这里所描述的抗体分子)竞争结合底物,例如,血球凝集素(HA)。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70);和ii)一种轻链可变区片段,包括:CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73);b)一种抗体分子,包括如下一个或者两个:(i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括SEQ ID NO:24;和(ii)一种轻链可变区片段,包括SEQ ID NO:45;或者c)Ab 031。

[0221] 在一个实施方案中,所述抗体分子与参照抗体分子(例如这里所公开的抗体分子)结合血球凝集素(HA)上相同的抗原决定簇或者其一部分。所述参照抗体分子可以是:a)一种抗体分子,包括:i)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-

A-M-H (SEQ ID NO:68); CDR2, 所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69); 和CDR3, 所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70); 和ii) 一种轻链可变区片段, 包括: CDR1, 所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71); CDR2, 所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72); 和CDR3, 所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73); b) 一种抗体分子, 包括如下一个或者两个: (i) 一种免疫球蛋白重链可变区片段, 包括SEQ ID NO:24; 和(ii) 一种轻链可变区片段, 包括SEQ ID NO:45; 或者c) Ab 031。

[0222] 在一个实施方案中, 所述结合试剂(例如, 抗体分子)包括下列的一个或者两个: 一种重链可变区, 所述重链可变区与SEQ ID NO:24具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性; 和一种轻链可变区, 所述轻链可变区与SEQ ID NO:45具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0223] 在一个实施方案中, 所述结合试剂(例如, 抗体分子)包括下列的一个或者两个: 一种重链可变区, 所述重链可变区与SEQ ID NO:24具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性; 和一种轻链可变区, 所述轻链可变区与SEQ ID NO:45具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性, 其中, 选择性地, 每个HC CDR仅与SEQ ID NO:24的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个(例如, 1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)的区别, 并且, 每个LC CDR仅与SEQ ID NO:45的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个(例如, 1个或者2个)氨基酸(例如保守氨基酸)的区别。

[0224] 在一个实施方案中, 所述结合试剂(例如, 抗体分子)包括下列的一个或者两个: 一种重链可变区, 所述重链可变区与SEQ ID NO:25具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性; 和一种轻链可变区, 所述轻链可变区与SEQ ID NO:45具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性, 其中, 所述抗体分子包括以下的1、2、3、4、5个或者全部: (i) HC CDR1, 包括在HC CDR1的第1位点是S, 在第3位点是A; (ii) HC CDR2, 包括HC CDR2的第2位点为V; 或者第7位点为N和第16位点为Q中的一个或者两个; (iii) HC CDR3, 包括在第三位点为R(并且选择性的, 在第三位点为L); (iv) LC CDR1, 包括在第3位点为I; (v) LC CDR2, 包括LC CDR2的第2位点为G; 第4位点为Y; 或者第5位点为L中的一个、两个或三个, 例如其中一个; (vi) LC CDR3, 包括在LC CDR3的第9位点为S。

[0225] 在一个实施方案中, 所述结合试剂包括抗体分子, 所述抗体分子包括: (a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段, 包括SEQ ID NO:24(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如, 1个或者2个)氨基酸(例如, 保守氨基酸)差异的序列); 和(b) 一种轻链可变区片段, 包括SEQ ID NO:45(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如, 1个或者2个)氨基酸(例如, 保守氨基酸)差异的序列)。

[0226] 在一个实施方案中, 所述抗体分子包括如下一个或者两个: (a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段, 包括SEQ ID NO:24; 和(b) 一种轻链可变区片段, 包括SEQ ID NO:45。

[0227] 在一个实施方案中, 所述结合试剂, 例如, 抗体分子, 包括以下的一个或者两个: (a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段, 包括CDR1, 所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:

68) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(b)一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0228] 在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)包括下列的一个或者两个:a) LC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 031 LC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个(例如,1个、2个、3个或者4个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列;和b) HC CDR1-3,所述CDR1-3与AB 031 HC CDR1-3的序列整体上具有不超过1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或者10个(例如,1个、2个、3个或者4个)氨基酸(例如保守氨基酸)区别的序列。

[0229] 在一个实施方案中,所述结合试剂,例如,抗体分子,包括以下的一个或者两个:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H (SEQ ID NO:68) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S和A都不变);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G (SEQ ID NO:69) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个、2个或者不变,例如,V或者N和Q二者,或者V、N和Q全部不变);CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P (SEQ ID NO:70) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是R不变);和(b)一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:71) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,I不变);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72) (或者与此假如至少有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个、2个或者3个不变,例如,G、Y和L中的一个、两个或者全部不变);CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(1个或者2个),1个或者2个)氨基酸(1个或者2个),保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是所述突出显示的残基中的至少1个或者2个不变,例如,S不变)。

[0230] 在一个实施方案中,轻链或者重链的CDR包括此CDR中突出显示的残基中的一个或

者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该互补决定区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。在一个实施方案中,轻链的互补决定区和重链的互补决定区分别包括对于此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链中的三个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在轻链和重链中的六个互补决定区中的每个都包括此互补决定区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。

[0231] 在一个实施方案中,所述结合试剂是一种抗体分子,所述抗体分子包括一种或者一种以上下列性质:(a) HC CDR1中的S和A都是不变的;(b) HC CDR2中的V或者N和Q二者,或者V、N和Q全部不变;(c) HC CDR3中的R是不变的;(d) LC CDR1中的I是不变的;(e) LC CDR2中G、Y和L中的一个、两个或者全部不变;(f) LC CDR3中的S是不变的。

[0232] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括选自(a)到(f)中的1个、2个、3个、4个、5个或者全部6个性质。在一个实施方案中,所述抗体分子包括具有选自(a)、(b)和(c)中一个或者更多个性质的重链和具有选自(d)、(e)和(f)中一个或者更多个性质的轻链。在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);CDR2,所述CDR2包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70);和(b)一种轻链可变区片段,包括CDR1,所述CDR1包括序列Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:71);CDR2,所述CDR2包括序列W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73)。

[0233] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括如下一个或者两个:a)一种或者一种以上来自SEQ ID NO:24的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO:24有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的序列;和b)一种或者一种以上来自SEQ ID NO:45的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与SEQ ID NO:45有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的序列。

[0234] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(a)一种免疫球蛋白重链可变区片段,该片段进一步包括以下一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列E-V-Q-L-L-E-S-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T(SEQ ID NO:82)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是T不变);FR2,包括序列W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(SEQ ID NO:75)(或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是W不变,或者如果变化的话,不是R);FR3,包括序列R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(SEQ ID NO:76)(或者

与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是I、R或者L中一个、两个或者三个不变,或者如果I变化的话不会变成G、如果R发生变化的话不会变成P,或者如果L变化的话,不会变成A);和FR4,包括序列W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S (SEQ ID NO:77) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列) 或者W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S (SEQ ID NO:171) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);和(a)一种免疫球蛋白轻链可变区片段,该片段进一步包括以下一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S (SEQ ID NO:78) 或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前体是R(不变);FR2,包括序列W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y (SEQ ID NO:79) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列);FR3,包括序列G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C (SEQ ID NO:80) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列,因此,选择性的前提是C不变,或者如果变化的话,不是P);和FR4,包括序列F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K (SEQ ID NO:81) (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个(例如,1个或者2个)氨基酸(例如,保守氨基酸)差异的序列)。

[0235] 在一个实施方案中,轻链或者重链的FR包括此FR中突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个(即,尽管该骨架区上的其他残基可以变化,但是突出显示的残基或者残基组合不能变化)。例如,在一个实施方案中,重链FR3的I、R或者L中的一个、两个或者三个不变。

[0236] 在一个实施方案中,轻链的骨架区和重链的骨架区分别包括对于此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,在抗体分子中的两个FR的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在实施方案中,都位于轻链上。在实施方案中,都位于重链上。在一个实施方案中,在重链中的FR2和FR3的每个都包括此骨架区突出显示的残基中的一个或者突出显示的残基组合中的一个。在一个实施方案中,所述重链和轻链中的FR1和FR2中的每个都包括此FR中突出显示的残基中的一个。在一个实施方案中,在重链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。在一个实施方案中,在重链和轻链FR1-4中所有突出显示的残基都是不变的。

[0237] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:(a)所述免疫球蛋白重链可变区片段,该片段包括以下所述一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T (SEQ ID NO:82);FR2,包括序列W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A (SEQ ID NO:75);FR3,包括序列R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K (SEQ ID NO:76);和FR4,包括序列W-G-Q-G-T-T-L-T-V-S-S (SEQ ID NO:77) 或者W-G-Q-G-T-T-V-T-V-S-S (SEQ ID NO:171);和(b)所述免疫球蛋白轻链可变区片段,该片段包括以下所述一种或者一种以上或者全部:FR1,包括序列D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-R-S-S (SEQ ID NO:78);FR2,包括序列W-Y-Q-Q-K-P-G-K-A-P-K-L-L-I-Y (SEQ ID NO:79);FR3,包括序列G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-

D-F-T-L-T-I-S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-C (SEQ ID NO:80); 和FR4, 包括序列F-G-Q-G-T-K-V-E-I-K (SEQ ID NO:81)。

[0238] 在另一个方面, 这里公开了一种抗体分子, 包括: (a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段, 包括SEQ ID NO:24 (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如, 1个或者2个) 氨基酸 (例如, 保守氨基酸) 差异的序列); 和 (b) 一种轻链可变区片段, 包括SEQ ID NO:45 (或者与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者5个 (例如, 1个或者2个) 氨基酸 (例如, 保守氨基酸) 差异的序列)。

[0239] 在另一个方面, 抗体分子包括这里所公开的重链可变区和轻链可变区中的一个或者两个的结构或者功能性质。

[0240] 在一个实施方案中, 所述抗体分子与参照抗体分子 (例如, 这里所描述的抗体分子) 竞争结合底物, 例如, 血球凝集素 (HA)。所述参照抗体分子可以是: a) 一种抗体分子, 包括下列重链和轻链互补决定区: 来自表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的重链可变区; 和来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B、或者图7的轻链可变区; b) 一种抗体分子, 包括: (i) 来自表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的免疫球蛋白重链可变区片段; 和 (ii) 来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B或者图7的轻链可变区片段; 或者c) 这里所公开的抗体。

[0241] 在一个实施方案中, 所述抗体分子与参照抗体分子 (例如这里所公开的抗体分子) 结合血球凝集素 (HA) 上相同的抗原决定簇或者其一部分。所述参照抗体分子可以是: 所述参照抗体分子可以是: a) 一种抗体分子, 包括下列重链和轻链互补决定区: 来自表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的重链可变区; 和来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B、或者图7的轻链可变区; b) 一种抗体分子, 包括: (i) 来自表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的免疫球蛋白重链可变区片段; 和 (ii) 来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B或者图7的轻链可变区片段; 或者c) 这里所公开的抗体。

[0242] 在一个实施方案中, 所述结合试剂 (例如, 抗体分子) 包括下列的一个或者两个: 一种重链可变区, 所述重链可变区包括与表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7中的参照重链具有至少百分之60、百分之65、百分之70、百分之75、百分之80、百分之85、百分之87、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性; 和一种轻链可变区, 所述轻链可变区包括与表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B、或者图7中的参照轻链具有至少百分之60、百分之65、百分之70、百分之75、百分之80、百分之85、百分之87、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性; 其中, 选择性地, 每个HC CDR仅与其参照重链的相应的HC CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个 (例如, 1个或者2个) 氨基酸 (例如保守氨基酸) 的区别, 并且, 每个LC CDR仅与其参照轻链的相应CDR具有最多1个、2个、3个、4个或者5个 (例如, 1个或者2个) 氨基酸 (例如保守氨基酸) 的区别。

[0243] 在一个实施方案中, 所述结合试剂 (例如抗体分子) 包括一种重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区与表3中的重链具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性; 和所述轻链可变区包括与表3中的轻链具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0244] 在一个实施方案中, 所述结合试剂 (例如抗体分子) 包括一种重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区与表4A中的重链具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、

百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性；和所述轻链可变区包括与表4A中的轻链具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0245] 在一个实施方案中，所述结合试剂（例如抗体分子）包括一种重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区与表4B中的重链具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性；和所述轻链可变区包括与表4B中的轻链具有至少百分之60、百分之70、百分之80、百分之85、百分之90、百分之95、百分之98或者百分之99的同源性。

[0246] 在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括下列的一个或者两个：来自表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的重链可变区；和来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B、或者图7的轻链可变区。

[0247] 在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括：来自表3的重链可变区和来自表3的相应的轻链；来自表4A的重链可变区和来自表4A的相应的轻链；或者来自表4B的重链可变区和来自表4B的相应的轻链。

[0248] 在一个实施方案中，所述结合试剂，例如，抗体分子，包括以下的一个或者两个：(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段，包括CDR1、CDR2和CDR3，来自表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的重链可变区（或者，其他分别或者整体上与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者五个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如保守氨基酸）差异的CDR）；和(b) 一种免疫球蛋白轻链可变区片段，包括CDR1、CDR2和CDR3，来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B、或者图7的轻链可变区（或者，其他分别或者整体上与此具有不超过1个、2个、3个、4个或者五个（例如，1个或者2个）氨基酸（例如保守氨基酸）差异的CDR）。

[0249] 在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括下列的一个或者两个：来自表3的重链CDR和来自表3的相应的轻链CDR。在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括下列的一个或者两个：来自表4A的重链CDR和来自表4A的相应的轻链CDR。在一个实施方案中，所述结合试剂（例如，抗体分子）包括下列的一个或者两个：来自表4B的重链CDR和来自表4B的相应的轻链CDR。

[0250] 在一个实施方案中，所述抗体分子包括如下一个或者两个：(a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段，包括来自图2、图5或者图7重链序列的CDR1、CDR2和CDR3；和(b) 一种免疫球蛋白轻链可变区片段，包括来自图3A-3B、图6A-6B或者图7重链序列的CDR1、CDR2和CDR3。在一个实施方案中，所述抗体分子包括(a) 来自图2或者图7的重链免疫球蛋白可变区片段；和(b) 来自图3A-3B或者图7的轻链免疫球蛋白可变区片段。

[0251] 在一个实施方案中，所述重链免疫球蛋白可变区进一步在N-末端包括异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽。在另一个实施方案中，所述轻链免疫球蛋白可变区域进一步在N-末端包括异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽。在依旧另一个实施方案中，所述重链免疫球蛋白可变区和轻链免疫球蛋白可变区或者这里公开的抗体的进一步在N-末端包括异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽。在其他的实施方案中，重链和轻链之一或者二者皆不含有所述异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽。

[0252] 在一个实施方案中，所述抗体分子包括如下一个或者两个：a) 一种或者一种以上来自这里所公开的重链的骨架区域(FRs)。例如，所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中

的一种或者一种以上或者全部,或者与这里所公开的重链有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的序列;和b)一种或者一种以上来自这里所公开的重链的骨架区域(FRs)。例如,所述抗体分子包括FR1、FR2、FR3或者FR4中的一种或者一种以上或者全部,或者与这里所公开的重链有不超过1个、2个、3个、4个或者5个氨基酸残基分别不同的或者整体不同的序列。

[0253] 在一个方面,抗体分子包括:

[0254] (a) 一种免疫球蛋白重链可变区片段,包括以下一种或者一种以上或者全部: CDR1,所述CDR1包括序列G-F-T-F-[S/T]-[S/T]-Y-[A/G]-M-H(SEQ ID NO:184),或者与SEQ ID NO:184相比区别不超过1个或者2个残基的序列;CDR2,所述CDR2包括序列V-[I/V/L]-S-[Y/F]-D-G-[S/N]-[Y/N]-[K/R]-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:2)或者与SEQ ID NO:2相比区别不超过1个或者2个残基的序列;和CDR3,所述CDR3包括序列D-[S/T]-[R/K/Q]-L-R-[S/T]-L-L-Y-F-E-W-L-S-[Q/S]-G-[Y/L/V]-[F/L]-[N/D]-[P/Y](SEQ ID NO:3),或者与SEQ ID NO:2相比区别不超过1个或者2个残基的序列;和

[0255] (b) 一种轻链可变区片段,包括以下一种或者一种以上或者全部: CDR1, [K/R]-S-S-Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D]-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:185)或者与SEQ ID NO:185相比区别不超过1个或者2个残基的序列;或者包括序列[K/R]-S-S-Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D/Q/R/E]-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:186)或者与SEQ ID NO:186相比区别不超过1个或者2个残基的序列;或者[K/R]-S-S-Q-[S/T]-[V/L/I]-[T/S]-[Y/F/W]-[N/S/D/E]-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:185)或者与SEQ ID NO:186相比区别不超过1个或者2个残基的序列;CDR2,所述CDR2包括序列W-[A/G]-S-[T/A/Y/H/K/D]-[R/L]-E-[S/T](SEQ ID NO:5)或者与SEQ ID NO:5相比区别不超过1个或者2个残基的序列;CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-[Y/H]-Y-R-T-P-P-[T/S](SEQ ID NO:6)或者与SEQ ID NO:6相比区别不超过1个或者2个残基的序列;

[0256] 选择性的,前提是

[0257] 如果所述轻链可变区片段包括:一种CDR 1,所述CDR1包括序列K-S-S-Q-S-V-T-Y-N-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:83);CDR2,所述CDR2包括序列W-A-S-T-R-E-S(SEQ ID NO:84);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-Y-Y-R-T-P-P-T(SEQ ID NO:85);

[0258] 然后,所述重链可变区片段包括如下一种或者一种以上:(a)除了以下之外的CDR: CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-G-M-H(SEQ ID NO:86);CDR2,所述CDR2包括序列V-I-S-Y-D-G-S-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:87);或者CDR3,所述CDR3包括序列D-S-E-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:88);或者(b)除了以下之外的FR:FR1,除了E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-T(SEQ ID NO:82);FR2,除了W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-W-V-A(SEQ ID NO:75);和FR3,除了R-F-T-I-S-R-D-N-S-K-N-T-L-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K(SEQ ID NO:76);或者FR4,除了W-G-A-G-T-T-L-T-V-S-S(SEQ ID NO:89);(c) CDR1,其中,在SEQ ID NO:1第5位置上的氨基酸是S,在SEQ ID NO:1第6位置上的氨基酸是T,或者在SEQ ID NO:1第8位置上的氨基酸是; (d) CDR2,其中,在SEQ ID NO:2第2位置上的氨基酸是V或者L,在第4位置上的氨基酸是F,在第7位置上的氨基酸是N,在第8位置上的氨基酸是Y,在第9位置上的氨基酸是R;(e) CDR3,其中,在SEQ ID NO:3第2位置上的氨基酸是T;在SEQ ID NO:3第3位置上的氨基酸是R、K或者Q;在

SEQ ID NO:3第6位置上的氨基酸是T,在SEQ ID NO:3第15位置上的氨基酸是S,在SEQ ID NO:3第17位置上的氨基酸是L或者V,在SEQ ID NO:3第18位置上的氨基酸是L,在SEQ ID NO:3第19位置上的氨基酸是D,或者在SEQ ID NO:3第20位置上的氨基酸是Y;(f)FR1,其中,在SEQ ID NO:7第11位置上的氨基酸是Q,或者在SEQ ID NO:7第7位置上的氨基酸是T;(g)FR4,其中,在SEQ ID NO:10第3位置上的氨基酸是Q,在SEQ ID NO:10第5位置上的氨基酸是A;在SEQ ID NO:10第6位置上的氨基酸是M,或者在SEQ ID NO:10第7位置上的氨基酸是V;或者(h)当,例如,使用这里描述逃方法检测时,其比参照抗-HA抗体分子(例如,Ab 67-11、FI6、FI28、C179、F10、CR9114或者CR6261)产生更少的逃逸突变,并且,还提供了,如果所述重链免疫球蛋白可变区片段包括:CDR1,所述CDR1包括序列S-Y-G-M-H(SEQ ID NO:86);CDR2,所述CDR2包括序列V-I-S-Y-D-G-S-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:87);和CDR3,所述CDR3包括序列D-S-E-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:88),然后,所述轻链可变区片段包括以下一个或者一个以上:(a)除了以下之外的CDR:CDR1 KSSQSVTYNYKNYLA(SEQ ID NO:83);CDR2WASTRES(SEQ ID NO:84);或者CDR3QQYYRTPPT(SEQ ID NO:85);(b)除了以下之外的FR:FR1,包括序列EIVMTQSPDSLAVSLGERATINC(SEQ ID NO:90);FR2,包括序列WYQQKPGQPPKLLIY(SEQ ID NO:91);FR3,包括序列GVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYC(SEQ ID NO:92);或者FR4,包括序列FGGGTKLDIK(SEQ ID NO:93);(c)CDR1,其中在SEQ ID NO:4第1位置上的氨基酸是R,在SEQ ID NO:4第5位置上的氨基酸是T,在SEQ ID NO:4第6位置上的氨基酸是L或者I,在SEQ ID NO:4第7位置上的氨基酸是S,在SEQ ID NO:4第8位置上的氨基酸是F或者W,或者在SEQ ID NO:4第9位置上的氨基酸是S或者D;(d)CDR2,在SEQ ID NO:5第2位置上的氨基酸是G,在SEQ ID NO:5第4位置上的氨基酸是A、Y、H、K或者D,在SEQ ID NO:5第5位置上的氨基酸是L,在SEQ ID NO:5第7位置上的氨基酸是T;(e)CDR3,其中,在SEQ ID NO:6第3位置上的氨基酸是H;在SEQ ID NO:6第9位置上的氨基酸是S;(f)FR1,其中,在SEQ ID NO:11第1位置上的氨基酸是D;在SEQ ID NO:11第3位置上的氨基酸是Q,在SEQ ID NO:11第9位置上的氨基酸是S,在SEQ ID NO:11第10位置上的氨基酸是T,在SEQ ID NO:11第11位置上的氨基酸是V,在SEQ ID NO:11第12位置上的氨基酸是S,在SEQ ID NO:11第13位置上的氨基酸是A,在SEQ ID NO:11第14位置上的氨基酸是T,在SEQ ID NO:11第15位置上的氨基酸是V或者R,在SEQ ID NO:11第17位置上的氨基酸是D,在SEQ ID NO:11第20位置上的氨基酸是S,在SEQ ID NO:11第22位置上的氨基酸是T、Q、D或者R;(g)FR2,其中,在SEQ ID NO:12第8位置上的氨基酸是K;或者,在SEQ ID NO:12第9位置上的氨基酸是A;(h)FR3,其中,在SEQ ID NO:13第4位置上的氨基酸是E或者S;在SEQ ID NO:13第24位置上的氨基酸是P,在SEQ ID NO:13第27位置上的氨基酸是F、K或者D,在SEQ ID NO:13第29位置上的氨基酸是T;(i)FR4,其中,在SEQ ID NO:14第3位置上的氨基酸是Q、T和S,或者N,在SEQ ID NO:14第7位置上的氨基酸是V,或者在SEQ ID NO:14第8位置上的氨基酸是E;或者(j)当,例如,使用这里描述逃方法检测时,其比参照抗-HA抗体分子(例如,Ab 67-11、FI6、FI28、C179、F10、CR9114或者CR6261)产生更少的逃逸突变;并且,还提供了,如果所述轻链免疫球蛋白可变区片段包括:CDR 1,所述CDR1包括序列K-S-S-Q-S-V-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:146);CDR2,所述CDR2包括序列W-A-S-A-R-E-S(SEQ ID NO:147);和CDR3,所述CDR3包括序列Q-Q-H-Y-R-T-P-P-T(SEQ ID NO:148);然后,所述重链可变区片段包括以下一个或者更多个:除了图4中所述的CDR之外的CDR;或者除了图4中所述的FR之外

的FR。

[0259] 在一个实施方案中,所述重链CDR序列在整体上与这里描述的序列具有不超过5、4、3、2或者1个氨基酸残基的区别;并且,所述轻链CDR序列在整体上与这里描述的序列具有不超过5、4、3、2或者1个氨基酸残基的区别。

[0260] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括:

[0261] (a) 重链(HC)免疫球蛋白可变区片段包括:

[0262] HC CDR1,包括序列S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68),或者与之在第三位置不同的序列(A到G取代作用);

[0263] HC CDR2,包括序列V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69)或与之在第二位置(V到I取代)、第7位置(N到S取代)、第8位置(Y到N取代)或其结合处不同的序列;

[0264] 一种HC CDR3,包括序列D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-N-P(SEQ ID NO:70),或与之在第2位置(S到T取代)、第3位置(R到K取代)、第15位置(Q到S取代作用)、第17位置(Y到L取代作用)、第18位置(F到L取代作用)、第19位置(N到D取代)、第20位置(P到Y取代作用)或其结合处不同的序列;和

[0265] (b) 轻链(LC)免疫球蛋白可变区片段包括:

[0266] LC CDR1,包括所述序列:Q-S-I-T-F-N-Y-K-N-Y-L-A(SEQ ID NO:71),或与之在第2位置(S到T取代)、第3位置(I到V取代)、第5位置(F到Y取代作用)、第6位置(N到S或者N到D取代作用)、第12位置(A到G取代)或其结合处不同的序列;

[0267] LC CDR2,包括所述序列:W-G-S-Y-L-E-S(SEQ ID NO:72)或者与之在第2位置(G到A取代作用)、第4位置(Y到T取代作用)、第5位置(L到R取代作用)或其结合处不同的序列;

[0268] LC CDR3,包括所述序列:Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S(SEQ ID NO:73),或者与之在第三位置(H到Y取代作用)、第9位置(S到T取代作用)或者二者处不同的序列。

[0269] 在一个实施方案中,HC CDR1-3和LC CDR1-3总体上包括与SEQ ID NOS:68-73相差0、1、或者2个氨基酸的序列。

[0270] 在一个实施方案中,所述抗体分子包括免疫球蛋白重链可变区,该免疫球蛋白重链可变区由这里所描述的核苷酸序列段编码。在另一个实施方案中,所述抗体分子包括免疫球蛋白轻链可变区,该免疫球蛋白轻链可变区由这里所描述的核苷酸序列段编码。依旧另一个实施方案中,所述抗体分子包括由这里所描述的核苷酸序列所编码的免疫球蛋白重链可变区和由这里所描述的核苷酸序列所编码的免疫球蛋白轻链可变区。

[0271] 在一个实施方案中,所述免疫球蛋白重链可变区片段是由重组载体(例如,表达载体)所表达的,所述表达载体包括能够编码免疫球蛋白重链可变区片段的核苷酸序列。在另一个实施方案中,所述免疫球蛋白轻链可变区片段是由重组载体(例如,表达载体)所表达的,所述表达载体包括能够编码免疫球蛋白轻链可变区片段的核苷酸序列。在还有另一个实施方案中,所述免疫球蛋白重链可变区片段和免疫球蛋白轻链可变区片段是由重组载体(例如,表达载体)所表达的,所述表达载体包括能够编码免疫球蛋白重链可变区片段的核苷酸序列和能够编码免疫球蛋白轻链可变区片段的核苷酸序列。

[0272] 在一个实施方案中,所述核苷酸序列编码(a)免疫球蛋白重链可变区片段,其包括氨基酸序列:在CDR1中是S-Y-A-M-H(SEQ ID NO:68);在CDR2中是V-V-S-Y-D-G-N-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-Q-G(SEQ ID NO:69);并且在CDR3中是D-S-R-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q-G-Y-F-

N-P (SEQ ID NO:70); 并且 (b) 一种免疫球蛋白轻链可变区片段, 该片段包括以下所述氨基酸序列: 在CDR1中是Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A (SEQ ID NO:145); 在CDR2中是W-G-S-Y-L-E-S (SEQ ID NO:72); 并且在CDR3中是Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S (SEQ ID NO:73)。

[0273] 在一个实施方案中, 所述免疫球蛋白重链可变区片段是由细胞 (例如, 宿主细胞) 所表达的, 所述细胞包含这里所描述的重组载体, 例如, 包括能够编码免疫球蛋白重链可变区片段的核酸序列的重组载体。在另一个实施方案中, 所述免疫球蛋白轻链可变区片段是由细胞 (例如, 宿主细胞) 所表达的, 所述细胞包含这里所描述的重组载体, 例如, 包括能够编码免疫球蛋白轻链可变区片段的核酸序列的重组载体。在还有另一个实施方案中, 所述细胞 (例如, 宿主细胞) 包含一种重组载体, 所述重组载体包括能够编码免疫球蛋白重链可变区片段的核酸序列和能够编码免疫球蛋白轻链可变区的核酸序列。

[0274] 在一个实施方案中, 所述抗体分子由一种方法所产生, 所述方法包括提供一种细胞 (例如, 宿主细胞), 所述细胞包括能够表达重链可变区片段的核苷酸序列和能够表达轻链可变区片段的核苷酸序列, 并且在该细胞中表达所述核酸。

[0275] 在一个实施方案中, 所述表达重链可变区片段的核苷酸序列和所述表达轻链可变区片段的核苷酸序列在相同的重组载体 (例如, 表达载体) 上。在另一个实施方案中, 所述表达重链可变区片段的核苷酸序列和所述表达轻链可变区片段的核苷酸序列在不同的重组载体 (例如, 表达载体) 上。

[0276] 在一个实施方案中, 所述抗体分子存在于药物组合物中, 所述药物组合物包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中, 所述药物组合物存在于这里所描述的容器中。

[0277] 使用方法

[0278] 在另一个方面, 这里所公开的特点在于一种治疗或者预防主体 (例如, 人类主体) 流行性感冒病毒 (例如, A型流行性感冒病毒, 例如, 组1菌株, 例如, H1N1菌株, 例如, A/南卡罗莱纳/1/1918, A/波多黎各/08/1934, 或者A/加利福尼亚/04/2009, 或者H5N1菌株, 例如, A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004, 或者B型流行性感冒病毒, 例如, B/威斯康星/1/2010) 感染的方法。所述方法包括对需要的主体 (例如, 人类主体) 给药这里所描述的制剂, 例如, 这里所描述的制剂。

[0279] 在一个实施方案中, 所述A型流行性感冒病毒是A型流行性感冒病毒H1、H5、H9、H3或者H7菌株, 例如, H1N1菌株、H3N2菌株、H5N1菌株或者H7N9菌株。

[0280] 在一个实施方案中, 所述制剂以大约2000毫克到大约5000毫克, 例如, 大约2300毫克到大约4600毫克、大约2000毫克到大约2500毫克、大约2500毫克到大约3000毫克、大约3000毫克到大约3500毫克、大约3500毫克到大约4000毫克、大约4000毫克到大约4500毫克、大约4500到大约5000毫克抗体分子的剂量给药。在一个实施方案中, 所述制剂以大约2300毫克或者大约4600毫克所述抗体分子的剂量给药。在一个实施方案中, 所述制剂被静脉给药, 例如, 输液。

[0281] 在一个实施方案中, 给药会使发病率降低或者流行性感冒感染症状或者表现的严重程度降低或者延迟流行性感冒感染症状或者表现的出现, 或者与之相关。在一个实施方案中, 给药会使发病率降低或者继发性感染症状或者表现的严重程度降低或者延迟继发性感染症状或者表现的出现, 或者与之相关。

[0282] 在一个实施方案中, 主体 (例如, 人类主体) 以及被给药, 或者所述方法包括给药或

者推荐给药第二治疗或者额外治疗剂。在一个实施方案中,所述抗体分子与第二或者其他试剂或者治疗结合使用。

[0283] 在一个实施方案中,第二或者额外的治疗包括给药疫苗或者抗病毒治疗,例如,抗神经氨酸苷酶(NA)或者抗M2治疗。在一个实施方案中,第二或者额外的治疗包括给药疫苗,例如,这里所描述的疫苗或者流行性感胃肽混合物(也叫做鸡尾酒),从而刺激患者免疫系统,预防A型流行性感胃特殊菌株的感染。在一个实施方案中,所述第二试剂或者其他试剂包括给药抗病毒试剂、止痛药、消炎药、抗生素、甾族试剂、第二治疗抗体分子(例如,抗-HA抗体)、辅剂、蛋白酶或者糖苷酶(例如,唾液酸酶)等等。在一个实施方案中第二试剂或者其他试剂包括,无环鸟苷,病毒唑,金刚烷胺,甲基金刚烷胺,一神经氨酸苷酶抑制剂(例如,扎那米韦(**Relenza®**)),奥司他韦(**Tamiflu®**),laninamivir,peramivir,或者金刚烷乙胺。

[0284] 在一个实施方案中,第二试剂或者其他试剂包括第二抗体分子,例如,Ab 67-11(美国临时专利申请第61/645,453号,美国专利申请第2013/0302348号和国际申请公开号WO 2013/169377)、FI6(美国申请公开号2010/0080813)、FI28(美国申请公开号2010/0080813)、C179(Okuno et al., J.Virol.67:2552-8,1993)、F10(Sui et al., Nat.Struct.Mol.Biol.16:265,2009),CR9114(Dreyfus et al.,<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=dreyfus%20c%20lauren%20ns> Science 337:1343,2012)或者CR6261(Ekiert et al.,Science 324:246,2009)。因此,这里所描述的制剂(例如,包括Ab 044的制剂)可被用于与任何抗体结合。

[0285] 在一个实施方案中,第二试剂或者其他试剂包括第二或者额外的抗体分子,例如,抗血球凝集素(HA)抗体,例如,这里所公开的抗血球凝集素(HA)抗体。例如,两个或更多的Ab044、Ab069、Ab032和Ab031可以是施用。例如,Ab044可以与Ab069或者Ab032共同给药。

[0286] 对于结合的情况,两个试剂可以作为相同剂量单位的一部分给药或者分别给药。其他可以有效治疗与流行性感胃感染有关的症状的试剂是扑热息痛、布洛芬、阿斯匹林和萘普生。

[0287] 在一个实施方案中,所述制剂,例如,药物制剂,向患有或者对流行性感胃感染敏感的人类患者给药。在一个实施方案中,所述制剂,例如,药物制剂,在已知暴露于流行性感胃或者具体的流行性感胃亚类或者菌株之前给药。在一个实施方案中,所述制剂,例如,药物制剂,在表现出流行性感胃感染症状或者作用之前被给药,或者在流行性感胃感染症状或者作用表现出一个或者一个以上具体作用之前被给药。在一个实施方案中,所述制剂,例如,药物制剂,在已知暴露于流行性感胃或者具体的流行性感胃亚类或者菌株之后给药。在一个实施方案中,所述制剂,例如,药物制剂,在表现出流行性感胃感染症状或者作用之后被给药,或者在流行性感胃感染症状或者作用表现出一个或者一个以上具体作用之后被给药。在一个实施方案中,所述制剂(例如,药物制剂)被给药用于响应,或者治疗或者预防流行性感胃感染的作用或者症状的表现,例如,发炎,发烧,恶心,重量减轻,食欲不振,呼吸促迫,增加心率,高血压,身体肾上腺皮质激素,肌肉疼痛,眼睛疼痛,疲劳,不适,干咳,松软的鼻,和/或喉咙痛。

[0288] 在一个实施方案中,所述方法进一步地包括,试验主体,例如,受试验的人,适合于所述流行性感胃病毒,例如,适合于这里所公开的方法。在一个实施方案中,所述给药对流

行性感冒阳性参照由反应。

[0289] 在还有另一个方面,这里所公开的特点在于通过给药制剂,例如给药这里所描述的 药物制剂来治疗或者预防主体(例如,人类主体)流行性感冒病毒(例如,A型流行性感冒 病毒,例如,组1菌株,例如,H1N1菌株,例如,A/南卡罗莱纳/1/1918,A/波多黎各/08/1934, 或者A/加利福尼亚/04/2009,或者H5N1菌株,例如,A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/ 1203/2004,或者B型流行性感冒病毒,例如,B/威斯康星/1/2010)感染的方法。例如,所述A 型流行性感冒病毒是A型流行性感冒病毒的H1、H5、H9、H3或者H7菌株,例如,H1N1菌株、H3N2 菌株、H5N1菌株或者H7N9菌株。

[0290] 在一个实施方案中,所述制剂(例如,药物制剂)被给药,取代疫苗,用于预防流行 性感冒。在另一个实施方案中,所述制剂(例如,药物制剂)与疫苗一起(同时或者顺序)被给 药,用于预防流行性感冒。

[0291] 在还有另一个方面,这里公开的特点在于检测生物样品中流行性感冒(例如,A型 流行性感冒或者B型流行性感冒)病毒体,例如,通过将所述生物样品与制剂(例如,药物制 剂)相接触,所述制剂包括这里所描述的血球凝集素(HA)抗体分子,然后检测所述抗体分子 与样品的结合。在一个实施方案中,检测流行性感冒病毒(例如,A型流行性感冒或者B型流 行性感冒病毒)的方法体外进行。

[0292] 在一个方面,这里公开的特点在于一种方法:(a)提供来自病人的样品;(b)将样品 与所述制剂,例如药物制剂相接触,所述制剂包括这里所描述的抗血球凝集素(HA)抗体分 子,和(c)确定所述抗体分子是否在样品中结合多肽,其中,如果所述抗体分子结合样品中 的多肽,则该病人被确认患有流行性感冒病毒感染(例如,A型流行性感冒病毒,例如,组1菌 株,例如,H1N1菌株,例如,A/南卡罗莱纳/1/1918、A/波多黎各/08/1934或者A/加利福尼亚/ 04/2009,或者H5N1菌株,例如,A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004,或者B型流行 性感冒病毒,例如B/威斯康星/1/2010)。在一个实施方案中,病人被确诊感染流行性感冒病 毒(例如,A型流行性感冒病毒,例如,组1菌株,例如,H1N1菌株,例如,A/南卡罗莱纳/1/ 1918,A/波多黎各/08/1934,或者A/加利福尼亚/04/2009,或者H5N1菌株,例如,A/印度尼西 亚/5/2005或者A/越南/1203/2004,或者B型流行性感冒病毒,例如,B/威斯康星/1/2010), 该病人被进一步给药一种制剂或者这里公开的抗体分子,并用此进行测试。

[0293] 除非另有定义,这里使用的所有科技用语与本发明所属领域普通技术人员通常的 理解具有相同的含义。虽然与这里描述的方法和材料相似的任何方法和材料都可以被用于 实施或者检测本发明,但是下面描述的是适当的方法和材料。这里提到的所有的出版物、专 利申请、专利、及其他参考文献通过引证在此全部并入本文。如果出现矛盾,以本发明说明 书包括定义为准。此外,这里所述的材料、方法和实施例只起到说明作用,并不作为限制。

[0294] 结合下面的附图和说明书描述了具有这里所公开特点的一种或者一种以上实施 方案的细节。从说明书和附图中,以及从权利要求书中,具有这里公开的特点的其他特征、 目的和优势变得显而易见。

附图说明

[0295] 图1是抗-HA抗体A18的重链和轻链氨基酸序列(分别是SEQ ID NOs:94和95)。保守 区序列由斜体字表示。CDR由下划线表示。

[0296] 图2是示例性抗-HA抗体的可变重链区序列。序列的SEQ ID NO号显示如下:VH15是SEQ ID NO:15;VH16是SEQ ID NO:16;VH17是SEQ ID NO:17;VH18是SEQ ID NO:18;VH19是SEQ ID NO:19;VH21是SEQ ID NO:21;VH22是SEQ ID NO:22;VH20是SEQ ID NO:20;VH23是SEQ ID NO:23;VH24是SEQ ID NO:24;VH25是SEQ ID NO:25;VH26是SEQ ID NO:26;VH27是SEQ ID NO:27;并且VH161是SEQ ID NO:161。

[0297] 图3A-3B是示例性抗-HA抗体的可变轻链区序列。序列的SEQ ID NO号显示如下:VL28是SEQ ID NO:28;VL29是SEQ ID NO:29;VL30是SEQ ID NO:30;VL35是SEQ ID NO:35;VL31是SEQ ID NO:31;VL32是SEQ ID NO:32;VL33是SEQ ID NO:33;VL34-ID是SEQ ID NO:34;VL36是SEQ ID NO:36;VL45是SEQ ID NO:45;VL46是SEQ ID NO:46;VL37是SEQ ID NO:37;VL38是SEQ ID NO:38;VL39是SEQ ID NO:39;VL40是SEQ ID NO:40;VL41是SEQ ID NO:41;VL42是SEQ ID NO:42;VL43是SEQ ID NO:43;VL44是SEQ ID NO:44;VL47是SEQ ID NO:47;VL48是SEQ ID NO:48;VL49是SEQ ID NO:49;VL50是SEQ ID NO:50;VL51是SEQ ID NO:51;VL52是SEQ ID NO:52;VL53是SEQ ID NO:53;VL54是SEQ ID NO:54;VL55是SEQ ID NO:55;VL56是SEQ ID NO:56;VL57是SEQ ID NO:57;VL58是SEQ ID NO:58;VL59是SEQ ID NO:59;VL60是SEQ ID NO:60;VL61是SEQ ID NO:61;VL153是SEQ ID NO:153;VL154是SEQ ID NO:154;VL155是SEQ ID NO:155;VL156是SEQ ID NO:156;和VL62是SEQ ID NO:62。

[0298] 图4显示了FI6 (SEQ ID NO:175), FI370 (SEQ ID NO:176), FI6变体1 (SEQ ID NO:177), FI6变体3 (SEQ ID NO:178), FI6/370 (SEQ ID NO:179) 的重链可变区的氨基酸序列以及FI6 (SEQ ID NO:180) κ 轻链可变区的氨基酸序列。

[0299] 图5是图2中显示的示例性抗-HA抗体的重链可变区序列并且包括N-末端ID二肽。序列的SEQ ID NO号显示如下:VH15-ID是SEQ ID NO:96;VH16-ID是SEQ ID NO:97;VH17-ID是SEQ ID NO:98;VH18-ID是SEQ ID NO:99;VH19-ID是SEQ ID NO:100;VH21-ID是SEQ ID NO:101;VH22-ID是SEQ ID NO:102;VH20-ID是SEQ ID NO:103;VH23-ID是SEQ ID NO:104;VH24-ID是SEQ ID NO:105;VH25-ID是SEQ ID NO:106;VH26-ID是SEQ ID NO:107;VH27-ID是SEQ ID NO:108;以及VH161-ID是SEQ ID NO:109。

[0300] 图6A-6B是图3A-3B中显示的示例性抗-HA抗体的轻链可变区序列并且包括N-末端ID二肽。序列的SEQ ID NO号显示如下:VL28-ID是SEQ ID NO:110;VL29-ID是SEQ ID NO:111;VL30-ID是SEQ ID NO:112;VL35-ID是SEQ ID NO:113;VL31-ID是SEQ ID NO:114;VL32-ID是SEQ ID NO:115;VL33-ID是SEQ ID NO:116;VL34-ID是SEQ ID NO:117;VL36-ID是SEQ ID NO:118;VL45-ID是SEQ ID NO:119;VL46-ID是SEQ ID NO:120;VL37-ID是SEQ ID NO:121;VL38-ID是SEQ ID NO:122;VL39-ID是SEQ ID NO:123;VL40-ID是SEQ ID NO:124;VL41-ID是SEQ ID NO:125;VL42-ID是SEQ ID NO:126;VL43-ID是SEQ ID NO:127;VL44-ID是SEQ ID NO:128;VL47-ID是SEQ ID NO:129;VL48-ID是SEQ ID NO:130;VL49-ID是SEQ ID NO:131;VL50-ID是SEQ ID NO:132;VL51-ID是SEQ ID NO:133;VL52-ID是SEQ ID NO:134;VL53-ID是SEQ ID NO:135;VL54-ID是SEQ ID NO:136;VL55-ID是SEQ ID NO:137;VL56-ID是SEQ ID NO:138;VL57-ID是SEQ ID NO:139;VL58-ID是SEQ ID NO:140;VL59-ID是SEQ ID NO:141;VL60-ID是SEQ ID NO:142;VL61-ID是SEQ ID NO:143;VL153-ID是SEQ ID NO:157;VL154-ID是SEQ ID NO:158;VL155-ID是SEQ ID NO:159;VL156-ID是SEQ ID NO:160;以及VL62-ID是SEQ ID NO:144。

[0301] 图7显示了其他示例性的抗-HA抗体的可变轻链和重链序列。所显示的序列如下所示:VL165是SEQ ID NO:165;VL166是SEQ ID NO:166;VL167是SEQ ID NO:167;VL168是SEQ ID NO:168;VL169是SEQ ID NO:169;VH164是SEQ ID NO:164;VH162是SEQ ID NO:162;VH163是SEQ ID NO:163。

[0302] 图8A-8G显示了实施例2中检测的所有14种制剂样品的DSC曲线。

[0303] 图9描述了代表性的还原CE-SDS电泳图谱(制剂#1、45°C,2周)。

[0304] 图10描述了代表性的非还原CE-SDS电泳图谱(制剂#1、45°C,2周)。

[0305] 图11描述了代表性的SEC色谱(制剂#1、45°C,2周)。

[0306] 图12描述代表性IEF凝胶图像。

具体实施方案

[0307] 本发明的公开基于,至少部分的基于能够结合一种抗原决定簇的抗体分子的设计和合成,所述抗原决定簇在多种流行性感冒病毒(A型流行性感冒病毒和B型流行性感冒病毒)血球凝集素亚类之间是保守的。例如,这里描述的抗体分子可以有效用作由至少一种属于组1的流行性感冒A菌株和至少一种属于组2的流行性感冒A菌株引起的疾病的广谱治疗剂,从而中和组1和组2(其中至少一个亚类)的病毒的传染性。尽管不希望被任何理论限制,可以相信这里所公开的制剂(例如,药物制剂)能够有效的用于(至少部分地)治疗或者预防流行性感冒病毒,这是由于所述制剂(例如,药物制剂)具有一种或者一种以上理想的性质,例如,改善的稳定性(例如,低降解性和/或凝聚性)和维持的功效(例如,HA结合)。

[0308] 使用基于合理结构的方法设计抗体分子使其靶向病毒上不能完全进入人类免疫系统的区域,并且,因此,不能用更传统的筛选方法进行抗体选择。基于合理结构的方法设计并研发出广谱抗体分子,能够产生针对传染性流行性感冒和季节性流行性感冒更有效的疫苗。本方法还可以提前制备传染性疫苗,使其能够用于抵抗有可能突变成人-适应性并且高传播性的特定病毒亚类(例如,禽类病毒亚类)。利用这里所描述的抗体分子的疫苗(例如,季节性疫苗)能够产生更有效的免疫反应并且不需要使用辅剂,就可以针对不同的病毒菌株变体提供保护作用。

[0309] 定义

[0310] 如这里所使用的,术语“抗体分子”指的是一种多肽,该多肽包括来自免疫球蛋白重链可变区的充分序列和/或来自免疫球蛋白轻链可变区的充分序列,从而提供抗原特异性结合。其包括全长抗体及其片段,例如,支持抗体结合的Fab片段。一般地,抗体分子包括重链CDR1、CDR2和CDR3和轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。抗体分子包括人、人源化的、CDR-接枝抗体及其抗原结合分段。在实施方案中,抗体分子包括一种蛋白质,所述蛋白质包括至少一个免疫球蛋白可变区片段,例如,能够提供免疫球蛋白可变域或者免疫球蛋白可变域序列的氨基酸序列。

[0311] 抗体分子的重链可变区(VH)或者轻链可变区(VL)可以进一步包括重链恒定区或者轻链恒定区的全部或者部分,从而分别形成免疫球蛋白重链或者免疫球蛋白轻链。在一个实施方案中,所述抗体分子是两个免疫球蛋白重链和两个免疫球蛋白轻链的四聚体。

[0312] 抗体分子可以包括重链(或者轻链)免疫球蛋白可变区片段的一个或者两个。如这里所使用的,所述术语“重链(或者轻链)免疫球蛋白可变区片段”指的是整个重链(或者轻

链)免疫球蛋白可变区,或者其能够结合抗原的片段。使用与轻链或者重链分别配对的片段测量重链或者轻链片段结合抗原的能力。在一些实施方案中,当与适当的链配对时,小于全长可变区的重链或者轻链片段以全长链分别与轻链或者重链配对时所观察到的亲和力的至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、或者至少95%结合。

[0313] 免疫球蛋白可变区片段与参照序列或者共有序列所不同。如这里所使用的,“与。。不同”指的是在参照序列或者共有序列中的残基被一种不同的残基所取代,或者是缺失,或者插入残基。

[0314] 抗体分子包括重(H)链可变区(在这里缩写为VH)和轻(L)链可变区(在这里缩写为VL)。在另一个实施例中,抗体包括两个重(H)链可变区和两个轻(L)链可变区或者其抗体结合片段。免疫球蛋白轻链可能是K型或者λ型。在一个实施方案中,所述抗体分子是糖基化的。抗体分子可以是抗体依赖型细胞毒性和/或补体调节型细胞毒性功能性的,或者可以是这两种活性中的一种或者两种无功能性的。抗体分子可以是一种完整抗体或者其抗原结合片段。

[0315] 抗体分子包括全长抗体的“抗原结合片段”,例如,能够保持全长抗体特异性结合所关心的血球凝集素(HA)靶点能力的一种或者一种以上片段。包括在术语全长抗体的“抗原-结合片段”的结合片段的实施例包括(i) Fab片段,这是由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')或者F(ab')₂片段,这是一种包括两个Fab片段的二价片段,两个Fab片段在绞链区通过二硫键连接;(iii) Fd片段,由VH和CH1结构域组成;(iv) Fv片段,由抗体单个臂上的VL和VH结构域组成,(v) dAb片段(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546),由VH结构域组成;和(vi)能够保持功能性的分离的互补决定区(CDR)。而且,虽然Fv片段的两个结构域VL和VH是被不同的基因编码的,但是他们可以使用重组的方法通过一种合成连接体相连,所述合成连接体能够使其被制备成一种单一的蛋白质链,在此蛋白质链中,轻链可变区(VL)和重链可变区(VH)配对形成单价分子,被叫做单链抗体(scFv)。参见,例如, Bird et al. (1988) Science 242:423-426;和Huston et al. (1988) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883。抗体分子包括双抗体。

[0316] 如这里所使用的,抗体指的是多肽,例如四聚体多肽或者单链多肽,包括免疫球蛋白的结构特点和功能特点,尤其是抗原结合特点。一般地,人类抗体包括两个相同的轻链和两个相同的重链。每个链都包括可变区。

[0317] 可变重链区(VH)和可变轻链区(VL)可以进一步被在此分为超可变区,也叫做“互补决定区”(“CDR”),所述超可变区穿插在更为保守的区域(也叫做“框架区”(FR))。人类抗体具有由框架区FR1-FR4分开的三个VH CDR和三个VL CDR。FR和CDR的程度已经被准确定义了(参见,Kabat,E.A.,et al. (1991) Sequencces of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242;和Chothia,C.et al. (1987) J.Mol.Biol. 196:901-917)。这里使用Kabat定义。一般,每个VH和VL由三个CDR和四个FR组成,以如下顺序从氨基末端向羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0318] 重链和轻链免疫球蛋白可以通过二硫键连接。所述重链恒定区一般包括三个恒定结构域CH1、CH2和CH3。所述轻链恒定区一般包括一种CL结构域。重链和轻链可变区包括能

够与抗原发生相互作用的结合结构域。抗体恒定区域一般调节抗体与宿主细胞或者宿主因子的结合,包括不同的免疫系统细胞(例如,效应子细胞)和典型补体系统的第一成分(C1q)。

[0319] 术语“免疫球蛋白”包括各种各样的种类广泛的多肽,这些多肽之间可以通过生物化学性质相互区分。本领域普通技术人员可以理解,重链被分为gamma、mu、alpha、delta或者epsilon($\gamma, \mu, \alpha, \delta, \epsilon$),其中还有一些亚类(例如, $\gamma 1-\gamma 4$)。根据这些链的性质来确定抗体种类分别为IgG、IgM、IgA、IgD或者IgE。这些免疫球蛋白亚类(子类型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1等等已经被定性并且是已知的,因此具有功能特异性。本领域普通技术人员根据持续的公开可以方便的理解这些种类和子类型的修饰版,并且因此,属于持续公开的范围内。所有免疫球蛋白种类在本发明公开的范围内是清楚的。轻链被分类成kappa或者lambda(κ 或者 λ)。每个重链种类可以与 κ 轻链或者 λ 轻链结合。

[0320] 合适的抗体包括,但是不局限于,单克隆抗体、单特异性抗体、多克隆抗体、多特异性抗体、人类抗体、灵长类动物抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、人源化抗体、共轭抗体(例如,与其他蛋白、放射性标记物、细胞毒素共轭或者融合的抗体)、小模块化免疫药物(“SMIPsTM”)、单链抗体、椭圆形红细胞抗体,和抗体片段。

[0321] 在实施方案中,所述抗体是人源化抗体。人源化抗体指的是一种免疫球蛋白,这种免疫球蛋白包括人框架区和一种或者一种以上非人来源(例如,老鼠或者大鼠)免疫球蛋白的CDR。提供CDR的免疫球蛋白通常被叫做“供体”,提供框架区的人免疫球蛋白叫做“受体”,尽管在一些实施方案中,还包括没有来源或者处理方法限制的情况。通常,人源化抗体包括人源化的免疫球蛋白轻链和人源化的免疫球蛋白重链。

[0322] “免疫球蛋白结构域”指的是来自免疫球蛋白分子可变区或者恒定区的结构域。免疫球蛋白结构域一般包括两个片,由大约个链和保守性二硫键形成(参见,例如A.F.Williams and A.N.Barclay(1988) Ann.Rev.Immunol.6:381-405)。

[0323] 如这里所述,“免疫球蛋白可变区序列”指的是能够形成免疫球蛋白可变区结构的氨基酸序列。例如,所述序列可以包括天然存在的可变区氨基酸序列的全部或者部分。例如,所述序列可以省略一个、两个或者更多的N-末端或者C-末端氨基酸、内部氨基酸,可以包括一种或者一种以上插入物或者其他的末端氨基酸,或者可以包括其他的改变。在一个实施方案中,多肽包括免疫球蛋白可变区域序列,这种多肽与另一种免疫球蛋白可变区域序列相关联,形成目标结合结构(或者“抗原结合位点”),例如,与目标抗原相互作用的结构。

[0324] 如这里所使用的,术语“抗体”包括完整的单克隆抗体、多克隆抗体、单域抗体(例如,鲨鱼的单域抗体(例如,IgNAR或其片段))、由至少两个完整抗体形成的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、和能够展现理想的生物活性的抗体片段。这里使用的抗体可以是任意类型的(例如,IgA、IgD、IgE、IgG、IgM)。

[0325] 所述抗体或者抗体分子可以衍生自哺乳动物,例如,啮齿类动物,例如老鼠或者小鼠、马、猪或者鹅。在实施方案中,使用重组细胞生产抗体或者抗体分子。在一些实施方案中,所述抗体或者抗体分子是嵌合抗体,例如,来自鼠、小鼠、马、猪或者其他物种的嵌合抗体,耐受人类恒定区和/或可变区结构域。

[0326] 如这里所使用的,结合试剂是一种能够结合,例如,特异性结合目标抗原(例如,

HA)的试剂。本发明的结合试剂与这里公开的抗-HA抗体共享足够多的结构关系以保证特异性结合HA,并且,在一些实施方案中,保证共享这里公开的抗-HA抗体分子的其他功能性性质。在一些实施方案中,据显示,结合试剂的结合亲和性是这里所公开的抗体分子(例如与其共享显著的结构一致性的抗体分子,例如CDR序列)亲和性的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或者90%。结合试剂可以是天然存在的,例如,是一些抗体,或者可以是合成的。在一些实施方案中,结合试剂是多肽,例如,抗体分子,例如,抗体。尽管一些结合试剂是抗体分子,但是其他分子,例如,其他多肽还可以起到结合试剂的作用。多肽结合试剂可以是单体或者多聚体,例如,二聚体、三聚体或者四聚体,并且可以通过分子内或者分子间键(例如,二硫键)稳定。他们可以包括天然存在的氨基酸残基或者非天然存在的氨基酸残基。在一些实施方案中,结合试剂是其中存在这里所公开的抗体分子一种或者一种以上CDR的抗体分子或者其他多肽,或者是于这里所公开的抗体分子具有类似结构的抗体分子或者其他多肽。结合试剂还可以包括适体、核酸或者其他分子体。可以以多种方式开发结合试剂,例如,通过、合理化涉及、筛选随机结构,或者这些或其他方法的结合。通常,结合试剂通过与这里所公开的抗体分子(例如,与其共享显著的结构一致性的抗体分子,例如CDR序列)所结合的基本相同的抗原决定簇相接触发挥作用。结合试剂可以与氨基酸、多肽或者他们的结合相互作用。多肽而不是其他抗体可以被用作脚手架,呈递序列,例如,这里所公开的重链和/或轻链CDR的一种或者更多种,或者完整的组合。示例性脚手架包括adnectin、锌指DNA-结合蛋白、蛋白质A、克利贝特(Lipoclins)、锚蛋白共有重复区域、硫氧还原蛋白、anticalins、centyrin、avimer域、泛素、肽模拟物、钉肽、胱氨酸结折微蛋白质和IgNAR。在一些实施方案中,结合试剂是或者包括核酸,例如,DNA、RNA或其混合物。在一些实施方案中,结合试剂(例如,核酸)显示二级、三级或者四级结构。在一些实施方案中,结合试剂(例如,核酸)形成了与这里所描述的抗体分子类似的结构。

[0327] 这里使用的广谱结合试剂,例如,抗体分子,结合大量不同的HA分子,并且选择性的中和包括不同HA分子的病毒。在一个实施方案中,其结合来自A型流行性感冒组1病毒的第一HA,并且结合来自A型流行性感冒组1病毒的第二HA,并且,选择性的中和包括所述第一或者第二HA分子的病毒。在一个实施方案中,其结合来自A型流行性感冒组1病毒的第一HA,并且结合来自A型流行性感冒组2病毒的第二HA,并且,选择性的中和包括不同HA分子的病毒。在一个实施方案中,其结合来自A型流行性感冒组1或者组2病毒的第一HA,并且结合来自B型流行性感冒病毒的HA,并且,选择性的中和包括不同HA分子的病毒。在一个实施方案中,其结合,并且在一些实施方案中,其中和至少两种不同的病毒分支或者病毒簇,例如,来自不同组的病毒。在一个实施方案中,其结合,并且在一些实施方案中,其中和这里公开的组1和/或组2的全部或者基本上全部菌株。在一个实施方案中,其结合,并且在一些实施方案中,其中和:选自组1H1的至少一个菌株,例如,H1a或者H1b;和来自组2H3或者H7簇的至少一个菌株。在一个实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)结合,并且在一些实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)中和:来自组1H1簇的至少一个菌株,例如H1a或者H1b;和至少一个B型流行性感冒菌株。在一个实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)结合,并且在一些实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)中和:来自组2H3或者H7簇的至少一个菌株和至少一个B型流行性感冒菌株。在一个实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)结合,并且在一些实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)中和:选自组1H1的至少一个菌株,例如,H1a或者H1b;和来自

组2H3或者H7簇的至少一个菌株和至少一个B型流行性感冒菌株。在一些实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)结合,并且在一些实施方案中,结合试剂(例如抗体分子)中和或者调解特定宿主的感染,例如,禽类、骆驼、犬类、猫、麝猫、马科动物、人类、鼠类、猪、虎或其他哺乳动物或者鸟。

[0328] 这里使用的术语“结合治疗”指的是给药一系列试剂,例如,其中,向主体(例如,人类主体)给药至少一个这里公开的结合试剂(例如,抗体分子)。可以在不同的时间向主体引入试剂。在实施方案中,所述试剂以重叠的方案给药,或者所述主体同事暴露在两个试剂中,或者主体在给药后的效果比各自单独给药后所观察到的效果要好。

[0329] 如这里所使用的,“逃逸突变”是一种突变的流行性感冒菌株,对这里所描述的抗-HA抗体分子的中和作用具有抵抗力。在一些实施方案中,所述逃逸突变对结合试剂(例如,抗体分子)的中和作用具有抵抗力,但是其母链可以被结合试剂(例如,抗体分子)中和。

[0330] 如这里所使用的,“大规模流行性感冒”指的是使A型流行性感冒菌株具有人类适应性而产生的新型病毒菌株,所述人类适应性是通过A型流行性感冒不同菌株再分类造成的突变或者菌株出现导致的。所得的流行性菌株与之前的菌株有显著区别,并且绝大多数人具有很少的或者没有预先存在的免疫力。其症状和并发症可能比季节性流行性感冒的一般症状和并发症更为严重并且更为频繁。过去大规模流行性感冒病毒的实施例包括,例如,2009年的H1N1 ‘猪流感’,1957-58年的H2N2 ‘亚洲流感’和1968年的H3N2流行性感冒菌株。

[0331] 如这里所使用的,当在天然来源的抗体分子,例如,抗体、免疫原或者多肽中使用时,术语“纯化”和“分离”在上下文中指的是基本上不含有来自天然来源的污染材料的分子,所述污染材料例如天然来源的细胞物质,例如,存在于细胞中的细胞碎片、细胞膜、细胞器、核酸块或者蛋白质。因此,分离的多肽(例如,抗体分子)包括细胞物质和/或污染材料含量小于大约30%、20%、10%、5%、2%或者1%(干重)的多肽制剂。当在化学合成物种(例如,抗体分子或者免疫原)的上下文中使用术语“纯化的”和“分离的”时,指的是基本上不含有化学前体物或者其他在该分子合成过程中所涉及到的化学品。

[0332] 如这里所使用的,结合试剂(例如,抗体分子)的制剂包括许多这里所描述的结合试剂(例如,抗体分子)分子。在结合试剂(例如,抗体分子)的一些实施方案中,制剂的活性成分占制剂重量或者数目的至少60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.5%或者99.9%。在结合试剂(例如,抗体分子)的一些实施方案中,制剂的活性成分或者多肽成分或者抗体分子占制剂重量或者数目的至少60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.5%或者99.9%。在一些实施方案中,所述结合试剂是抗体分子,并且所述制剂包括按重量或者数目算不超过30%、20%、10%、5%、2%、1%或者0.5%的污染物,例如,抗体分子的反应物、溶剂、前体或者其他物质,来自于来源或者在制剂中使用的,例如,来自于细胞、反应混合物或者其他用于产生所述抗体分子的系统的物种。

[0333] 如这里所使用的,术语“预防感染”指的是如果主体(例如,人)在暴露于流行性感冒之前(例如,1天、2天、1周、2周、3周或者1个月或者更多的时间)接受抗体,则该主体很少被流行性感冒病毒感染。

[0334] 如这里所使用的,“季节性流行性感冒”是指与近年来已经在人类群体中传播过的菌株相同或者密切相关的菌株,因此,大多数人对此至少有部分的免疫力。这种菌株不可能造成严重的疾病。其症状可能包括发烧、咳嗽、流鼻涕和肌肉疼痛,并且在极少的情况下,产

生并发症(例如,肺炎)致死。每年在可预计的季节模式下爆发,通常在秋季和冬季和在温暖气候时。季节性流行性感冒感染通常叫做流感。

[0335] 如这里所使用的,特异性结合指的是结合试剂(例如,抗体分子)与其抗原结合的 K_D 等于或者小于 10^{-5} 。在一些实施方案中,抗体结合抗原的 K_D 等于或者小于 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 或者 10^{-12} nM。

[0336] 如这里所使用的,术语“治疗有效量”指的是能够对主体产生阳性结果的治疗剂,例如,结合试剂(例如,抗体分子)的量。在一些实施方案中,当对主体给药时,其统计学上与治疗作用或者有效性有关,例如能够减轻或者预防症状或者作用的表现。在一些实施方案中,它是能够提供预订、合理效益/风险比例的量。在一些实施方案中,这是能够有效减少疾病、异常或者病况的一种或者一种以上特点、症状或者特性发病率和/或严重程度和/或延迟发病的量。治疗有效量在可以包括一个单位剂量或者多个单位剂量的给药方案中被给药。

[0337] 如这里所使用的,术语“治疗感染”指的是当给药所述抗体分子时,与没有给药所述抗体相比,已经感染上流行性感冒并出现流行性感冒(例如,流感)症状的主体(例如,人),在某些实施方案中,会经受较不严重的症状和/或恢复的更快。在实施方案中,当治疗感染时,当有效治疗感染后,检验主体中的病毒的实验会检测出更少的病毒。例如,对病人给药抗体分子进行病毒感染的有效治疗之后,使用抗体分子(例如这里所描述的抗体分子)诊断试验在病人的生物样品中会检测出更少的病毒或者不能检测出病毒。其他试验,例如PCR(例如,qPCR)还可以用于监控病人治疗,检测在对病人进行病毒感染治疗后是否存在,例如,减少存在(或者不存在)病毒感染。治疗可以(例如,部分地或者完全地)减轻、改善、复活、抑制、减少某一特定疾病、异常和/或情况(例如,流行性感冒)的作用表现或者症状、特征和/或病因的严重程度,和/或减少发病率并且选择性的延迟发病。在实施方案中,治疗没有显示出相关疾病、异常和/或情况病症的主体、和/或只显示出所述疾病、异常和/或情况早期症状的主体。在一些实施方案中,治疗显示出一种或者一种以上已经产生的相关疾病、异常和/或情况特征的主体。在一些实施方案中,治疗被诊断为患有流行性感冒的主体。

[0338] “同源性”或者“序列一致性”或者两个序列之间的“一致性”(这些术语在这里可以互换使用)可以按照如下方法计算。为了最好的进行比较,对准序列(例如,在第一和第二氨基酸序列或者核酸序列中的一个或者两个中可以引入缺口进行最佳对准,并且为了进行比较,非同源序列可以忽略)。在GCG软件包中使用GAP程序,并使用带有缺口损失12、缺口延长的损失4和移码缺口损失5的Blossum 62评分基质进行评分,所得的最佳分数被确定为最佳对准。然后比较在相应氨基酸位点或者核苷位点的氨基酸残基或者核苷酸。当第一序列上的某一位置被第二序列相应位置上的相同氨基酸残基或者核苷酸占用时,分子在该位置是一致的(如这里所使用的,氨基酸或者核酸“相一致”等于氨基酸或者核酸“同源”)。两个序列之间的一致性百分比是两个序列中共享的一致性位点数目的函数。

[0339] 制剂

[0340] 具有这里所公开特点的结合试剂(例如,抗体分子)可以被配制成药物组合物,例如用于治疗或者预防流行性感冒感染的药物组合物。

[0341] 通常,药物组合物包括药学上可接受的载体。如这里所使用的,“药学上可接受的载体”包括任意和全部试剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟试

剂,以及其他生物相容性物质。

[0342] “药学上可接受的盐”指的是维持母体化合物理想的生物学活性并且不引起任何不需要的毒性作用的盐(参见,例如,Berge,S.M.,et al.(1977) J.Pharm.Sci.66:1-19)。这种盐的实施例包括酸加成盐和碱加成盐。酸加成盐包括衍生自非毒性无机酸(例如,盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢硼酸、氢碘酸等等)的盐,以及衍生自非毒性有机酸(例如,脂肪族单羧酸和双羧酸、苯基取代的、链烷酸,羟基烷酸,芳香酸,脂肪族和芳香族磺酸等等)的盐。碱加成盐包括衍生自碱土金属(例如,钠、钾、镁、钙等等)的盐,以及衍生自非毒性有机胺(例如,N,N'-二苯甲基乙二胺、N-甲基葡糖胺,氯普鲁卡因,胆碱,二乙醇氨,乙二胺,普鲁卡因等等)的盐。

[0343] 可以根据本领域内已知的方法配制包括抗体分子的组合物。药物制剂的配制是本领域内已知的技术,并且进一步描述在以下文献中:Gennaro(ed.),Remington:The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿:药物科学和实践),20th ed.,Lippincott, Williams&Wilkins(2000)(ISBN:0683306472);Ansel et al.,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems(药物剂量形式和药物传递系统),7th Ed.,Lippincott Williams&Wilkins Publishers(1999)(ISBN:0683305727);和Kibbe(ed.),Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association,3rd ed.(2000)(ISBN:091733096X)。

[0344] 药物组合物可以以多种多样的形式存在。包括,例如,液体、半固体和固体剂量形式,例如,液体溶液(例如,可注射溶液和可输液溶液)、分散剂或者悬浮剂、片剂、丸剂、粉剂、脂质体和栓剂。这些形式可以根据预计的给药方式和制药应用来确定。典型的,对于包括这里所描述的试剂的组合物,处于可注射溶液或者可输液溶液的形式。

[0345] 这种组合物可以通过肠胃外方式给药(例如,静脉注射、皮下注射、腹腔内注射或者肌肉内注射)。这里使用的短语“肠胃外给药”和“非肠道给药”指的是一种除了肠内和局部给药之外的给药方法,通常通过注射给药,并且包括并不局限于静脉给药、肌肉内给药(IM)、动脉内给药、鞘内给药、椎内给药、囊内给药、心脏内给药、经皮肤给药、经腹腔给药、经气管给药、皮下给药、表皮下给药、关节内给药、肾包膜给药、蛛网膜下腔给药,椎管内给药、和硬膜外给药,通过注射或输液给药。

[0346] 所述药物组合物可以以一种无菌注射形式提供(例如,以适合于皮下注射或者静脉输液的形式被提供)。在一些实施方案中,药物组合物以适合注射或者局部应用的液体剂量形式被提供。在一些实施方案中,药物组合物以干燥形式被提供,例如粉末(例如,冷冻干燥和/或无菌制剂)。所述药物组合物可以在能够提高稳定性的条件下(例如,在氮气或者真空环境中)被提供。在使用前,干燥的材料可以在水性稀释剂(例如,水、缓冲液、盐溶液等等)中重新配制。在一个实施方案中,经鼻给药包括本发明抗-HA抗体的药物组合物。在其他实施方案中,通过吸入方式给药包括本发明抗-HA抗体的药物组合物,例如,通过口服吸入或者经鼻吸入。

[0347] 在一些实施方案中,所述药物组合物适合于口腔给药、口服给药或者经鼻传递给药,例如,以液体、喷雾剂或者烟雾剂的形式,用于局部应用,例如,通过液体或者液滴滴入,或者吸入。在一些实施方案中,药物制剂包括一些颗粒,适用于,例如吸入或者烟雾传递。在一些实施方案中,这些颗粒的平均颗粒尺寸为4、5、6、7、8、9、10、11、12或者13微米。在一些

实施方案中,药物制剂被配制成干粉末,适合于,例如吸入或者烟雾传递。在一些实施方案中,药物制剂被配制成湿粉末,经过与湿试剂的混合,例如水、盐水、或者其他具有生理pH值的盐水一起配制。在一些实施方案中,药物制剂以滴剂,例如适合于经鼻传递或者经口腔传递的方式使用。

[0348] 在一些实施方案中,所述药物组合物被放置在传递装置中,例如,注射器、滴管或者滴瓶、吸入器或者带刻度的装置,例如,吸入器中。在一个实施方案中,药物组合物被放置在容器中,例如,在静脉溶液袋中。

[0349] 在一个实施方案中,药物组合物包括载体,例如腺病毒相关病毒(AAV)-基载体,所述载体能够编码具有这里所描述特点的抗-HA抗体分子的重链和抗-HA抗体分子的轻链。包含载体的组合物可以通过注射(例如,IM注射)的方式对主体(例如,患者)给药。在,例如,巨细胞病毒(CMV)启动子的控制下,编码抗-HA抗体的基因在人体中表达,并且所得重组抗-HA抗体分子被引入循环中,参见,例如,Balazs et al.,Nature 30:481:81-84,2011.

[0350] 药物组合物通常是无菌的并且在制备和储存条件下是稳定的。药物组合物还可以被检测以确保其满足给药的规定和工业标准。

[0351] 所述组合物可以被配制成溶液、微乳液、分散液、脂质体或其他适合于高药物浓度的有序结构。通过将需要量的这里描述的试剂整合入合适的溶剂中,并且与前面列举的成分的一种或者结合一起配制,随后进行无菌过滤,制得无菌可注射溶液。通常,通过将这里所描述的试剂整合入无菌媒介物(其中包含基础分散介质和其他来自上面列举的需要的成分)中来制备分散液。在用于无菌可注射溶液的无菌粉末情况中,典型的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,产生这里所描述的试剂以及来自前述无菌过滤溶液的任意其他理想成分。通过,例如,使用包衣,例如卵磷脂,通过维持分散情况下所需的颗粒尺寸和通过使用表面活性剂可以维持溶液适当的流动性。通过在此组合物中包括能够延迟吸收的试剂,例如,单硬脂酸盐和明胶,使可注射组合物具有延长的吸收。

[0352] 药物组合物可以以大包装的形式被提供、制备、包装和/或出售,例如,作为单一单位剂量,和/或作为单一单位剂量的组合。通常,大包装制剂含有至少2个、至少5个、至少10个、至少20个、至少50个或者至少100个单位剂量。单位剂量通常是单次给药引入病人体内的量。在一些实施方案中,只有一部分单位剂量被引入。在一些实施方案中,给药小的多次剂量,例如,大约1.5倍、2倍、3倍、5倍或者10倍的单位剂量被给药。活性成分的量通常等于对主体给药的剂量和/或该剂量的常用部分,例如,比方说,该剂量的二分之一或者三分之一。

[0353] 结合试剂(例如,抗体分子)的制剂可以包括,例如,这里所描述的抗血球凝集素(HA)抗体分子、缓冲剂,和张力试剂。制剂的pH值通常是pH5.5-7.0。

[0354] 在一些实施方案中,所述制剂是液体制剂。在一些实施方案中,所述制剂被存储为冷冻液体。在其他实施方案中,所述制剂是为冷冻干燥制剂。在某些实施方案中,所述制剂被制备为一种液体并且随后在贮存以前被干燥,例如,通过冻干法或者喷雾干燥。干燥的制剂可以被用作干燥的化合物,例如,作为一种烟雾机或者粉末,或者重新构成其最初形式或者用水、缓冲液或者其他适当的液体重新组成另一浓度。

[0355] “重新构成”的制剂是通过将冷冻干燥的蛋白质制剂溶解在稀释液中制备的,从而所述蛋白质分散在重新构成的制剂中。重新组成的制剂适于对用所关心的蛋白质治疗的患

者给药(例如,肠胃外给药),并且在本发明的某些实施方案中,重新组成的制剂可以适合于皮下给药。在这里所关心的“稀释”是指药学上可接受的(安全并且无毒,适用于对人类给药)物品并且有效用于制备重新组成的制剂。示范性的稀释包括无菌水,抑菌剂注射用水(BWFI),pH缓冲溶液(例如,磷酸盐缓冲盐水),无菌的盐溶液,Ringer's溶液或者葡萄糖溶液。

[0356] “冻干保护剂”是一种分子,当与所关心的蛋白质结合时,能显著的预防或者减少蛋白质在冷冻干燥和随后的储存过程中的化学和/或物理不稳定性。示范性的冻干保护剂包括糖,比如蔗糖或者海藻糖;氨基酸,比如谷氨酸单钠或者组氨酸;甲胺,比如甜菜碱;感胶离子盐,比如硫酸镁;多元醇,比如三价或者更高的糖醇,例如,甘油,赤藓醇,甘油,阿糖醇,木糖醇,山梨糖醇,和甘露醇;丙二醇;聚乙二醇;普卢兰尼克;和其组合。通常,所述冻干保护剂是非还原糖,例如海藻糖或者蔗糖。冻干保护剂以“冻干保护量”被添加到预冷冻干燥制剂中,指的是,在冻干保护量的冻干保护剂存在的情况下冷冻干燥蛋白质之后,所述蛋白质在冷冻干燥和存储过程中基本上保持其物理化学稳定性和完整性。

[0357] “填充剂”是一种化合物,能够增加冷冻干燥混合物的量并促进冷冻干燥饼的物理结构(例如,促进产生基本上均匀的冷冻干燥饼并维持开孔结构)。示范性的填充剂包括甘露醇,甘氨酸,聚乙二醇和山梨糖醇。

[0358] 在一些实施方案中,所述抗血球凝集素(HA)抗体分子纯化过程被设计从而允许抗-血球凝集素(HA)抗体分子被传递进入适合于作为液体储存的制剂中。在其他实施方案中,所述抗血球凝集素(HA)抗体分子纯化过程被设计从而允许抗-血球凝集素(HA)抗体分子被传递进入长期作为冷冻液体储存并随后用于冷冻干燥的制剂中。

[0359] 在一些实施方案中,所述制剂用蛋白质在特定浓度下冷冻干燥。因此,冷冻干燥制剂可以根据需要用适当的稀释剂(例如,水)重新构成,将原始制剂成分再溶解到期望的浓度,通常与冷冻干燥之前的浓度相同或者比与冷冻干燥之前具有更高的浓度。重新构成冷冻干燥制剂从而产生具有与原始浓度(例如,在冷冻干燥之前)不同浓度的制剂,根据水的量或者被加入到冷冻干燥物质中稀释剂的量与之前冷冻干燥的液体量的区别而不同。通过分析一个或者一个以上抗体完整性参数可以识别出适当的制剂。分析参数通常是高分子量种类的百分比或者低分子量种类的百分比。

[0360] 高分子量种类的百分比或者低分子量种类的百分比可以通过制剂中总蛋白质含量百分比或者所述百分比增量随时间的变化来确定。在可接受的制剂中高分子量种类的总百分比不大于10%(例如,不大于5%,不大于4%,不大于3%,不大于2%,或者不大于1%)。高分子量种类在作为冷冻干燥剂储存之后或者作为液体储存之后,在2°C到5°C(例如,在4°C到45°C,在4°C到25°C,在4°C到15°C,在大约4°C,在大约25°C或者在大约45°C)下至少存储1周、2周、一个月、三个月、六个月、九个月或者一年,或者不大于10%低分子量种类在作为冷冻干燥剂储存之后或者作为液体储存之后,在2°C到5°C(例如,在4°C到45°C,在4°C到25°C,在4°C到15°C,在大约4°C,在大约25°C或者在大约45°C)下至少存储1周、2周、一个月、三个月、六个月、九个月或者一年。在一个实施方案中,高分子量种类的总百分比不大于5%。在另一个实施方案中,高分子量种类的总百分比不大于3%。“大约”是指其引用数值的平均值±20%。因此,例如,“大约20°C”指16°C到24°C。

[0361] 通常,对于冷藏产品2°C-8°C下的稳定性曲线、对于室温产物25°C下的稳定性曲线

小于10%HMW/LMW。在冻干物被重新组成之后,在被存储为冷冻干燥物的制剂中分析高分子量种类或者低分子量种类。45°C是促进条件,通常被用于检测温度性并确定短时间暴露在非存储条件下的稳定性,例如,在产品传递期间或者即送期间可能发生暴露在非存储条件下的情况。

[0362] 当分析参数是HMW种类或者LMW种类百分比的改变时,将储存之后其中一个或者两个种类中总蛋白百分比与储存之前其中一个或者两个种类中总蛋白百分比相比较(例如,随着制剂的制备)。确定百分比的区别。通常,在液体制剂中,在2°C-8°C(例如4°C)或者25°C下存储大约一周、两周、一个月、三个月、六个月、九个月或者十二个月、十八个月或者二十四个月之后, HMW种类或者LMW种类中蛋白质百分比的变化不大于10%,例如,不大于大约8%,不大于大约6%,不大于大约5%,不大于大约4%,不大于大约3%。在一个实施方案中, HMW种类的增加不超过2%,通常不超过1%,每年。“大约”是指其引用数值的平均值±20%。因此,大约10%指8%到12%。在2°C-8°C(例如4°C)或者25°C下存储大约一周、两周、一个月、三个月、六个月、九个月或者十二个月、十八个月或者二十四个月之后,重新构建为冷冻干燥制品的制剂通常具有小于大约5%、小于大约4%、小于大约3%或者小于大约2%的HMW种类或者小于大约5%,小于大约4%,小于大约3%,或者小于大约2%的LMW种类。

[0363] 抗血球凝集素(HA)抗体分子制剂可以作为液体被存储,例如,至少两周、至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少四个月、至少六个月、至少九个月、至少一年、或者至少两年。抗血球凝集素(HA)抗体分子制剂可以作为冻干物被存储,例如,至少两年、至少三年、至少四年或者至少五年。在一个实施方案中,所述制剂处于冷冻脂质的形式或者存储为冷冻脂质。

[0364] 关于制剂成分和分析抗血球凝集素(HA)抗体分子(例如,这里所描述的抗血球凝集素(HA)抗体分子)完整性的分析方法的其他细节提供如下。

[0365] 在制剂中,抗血球凝集素(HA)抗体分子的浓度通常在大约0.1毫克/毫升到大约250毫克/毫升之间,例如,在大约0.5毫克/毫升和大约100毫克/毫升之间,大约0.5毫克/毫升和大约1.0毫克/毫升之间,大约0.5毫克/毫升和大约45毫克/毫升之间,大约毫克/毫升和大约10毫克/毫升之间,大约5毫克/毫升和20毫克/毫升之间,大约8毫克/毫升和大约16毫克/毫升之间,大约10毫克/毫升和大约40毫克/毫升之间,大约10毫克/毫升和大约50毫克/毫升之间,大约20毫克/毫升和60毫克/毫升之间,大约25毫克/毫升和50毫克/毫升之间,大约50毫克/毫升和大约100毫克/毫升之间,大约100毫克/毫升和大约200毫克/毫升之间,或者大约200毫克/毫升和大约250毫克/毫升之间。在关于范围的上下文中,“大约”指的是比所述数值范围的下限低20%并且比所述数值范围的上限高20%。在所述范围的上下文中,例如,大约10毫克/毫升到大约100毫克/毫升,指的是在8毫克/毫升到120毫克/毫升之间。有时候,制剂中的抗体浓度可以是,例如,在1毫克/毫升和100毫克/毫升之间,例如,2毫克/毫升到80毫克/毫升之前,5毫克/毫升到60毫克/毫升之间,10毫克/毫升到50毫克/毫升之间,15毫克/毫升到40毫克/毫升之间,20毫克/毫升到30毫克/毫升之间的这里所描述的抗血球凝集素(HA)抗体分子,例如,Ab044。这种抗体制剂可以被用作治疗剂。因此,制剂中抗血球凝集素(HA)抗体分子的浓度足够在一定体积的制剂中提供可以被待治疗的患者忍受的剂量并且适合于所述给药方法。在一个非限制性实施例中,为了皮下供给高剂量,其中体积限制是较小的(例如,每次注射大约1毫升到大约1.2毫升),抗体浓度通常是至少25

毫克/毫升或者更多,例如,100毫克/毫升或者更多,例如,100毫克/毫升到500毫克/毫升、100毫克/毫升到250毫克/毫升或者100毫克/毫升到150毫克/毫升。这种高浓度可以通过,例如,在适当的稀释剂中(例如,灭菌注射水、缓冲盐水)重新构成冷冻干燥制剂来实现。有时候,所述重新组成的制剂的浓度在25毫克/毫升到500毫克/毫升之间,例如,在大约100毫克/毫升到500毫克/毫升之间(例如,100毫克/毫升、125毫克/毫升、150毫克/毫升、175毫克/毫升、200毫克/毫升、250毫克/毫升、275毫克/毫升、300毫克/毫升、350毫克/毫升、375毫克/毫升、400毫克/毫升、425毫克/毫升、450毫克/毫升、475毫克/毫升和500毫克/毫升)。对于通过吸入传递,制剂通常或多或少的被浓缩(例如,在大约25毫克/毫升到500毫克/毫升之间,例如,在大约100毫克/毫升到500毫克/毫升之间),从而在有限的烟雾剂体积中提供足够的吸入剂量。有时候,使用低浓度(例如,在大约0.05毫克/毫升和1毫克/毫升)之间。根据传递方法调整传递剂量的方法在本领域内是已知的,例如,喷射喷雾器或者计数的烟雾剂。

[0366] 缓冲液

[0367] 如这里所描述的制剂的pH值通常在大约pH 5.0到大约7.0之间,例如,大约pH5.5到大约6.5之间、大约pH5.5到大约6.0之间、大约pH 6.0到大约6.5之间、pH 5.5、pH 6.0或者pH6.5。通常,使用可以将溶液pH值维持在5.5到6.5的缓冲液来制备制剂,例如,pKa为大约6.0的缓冲液。适当的缓冲液包括,但是不局限于,2-吗啉基乙烷磺酸(MES)、磷酸盐和柠檬酸盐例如,柠檬酸钠磷酸)。缓冲液的浓度在大约5mM和大约100mM之间,例如,大约25mM到50mM。有时候,使用浓度为大约40nM的柠檬酸-磷酸钠缓冲液。其他缓冲液包括,组氨酸缓冲液,醋酸盐,或者琥珀酸,例如,用于实现期望的pH,除了大约6.0,例如,低于6.0。在其它情况下,组氨酸缓冲液以最高60nM的浓度被使用,例如,大约5mM或者大约10mM。在其它情况下,醋酸盐或者琥珀酸缓冲液以大约5mM或者大约10mM的浓度被使用。

[0368] 张力试剂

[0369] 张力试剂在本领域内是已知的,并且包括,例如,氯化钠、氯化钾或者葡萄糖。

[0370] 张力试剂通常以大约50mM到大约200mM的浓度被使用。例如,所述张力试剂可以以大约50mM到大约200mM,例如,大约60mM到大约190mM、大约70mM到大约180mM、大约80mM到大约170mM、大约90mM到大约160mM、大约100mM到大约150mM、大约145mM到大约155mM、大约140mM到大约160mM、大约135mM到大约165mM、大约130mM到大约170mM、大约120mM到大约180mM、大约110mM到大约190mM、大约100mM到大约200mM、大约50mM到大约100mM、大约100mM到大约150mM,或者大约150mM到大约120mM、例如,大约200mM或者更少、大约150mM或者更少、大约100mM或者更少,或者大约75mM或者更少、例如,大约50mM、大约60mM、大约70mM、大约80mM、大约90mM、大约100mM、大约110mM、大约120mM、大约130mM、大约140mM、大约150mM、大约160mM、大约170mM、大约180mM、大约190mM,或者大约200mM的浓度被使用。

[0371] 在一个实施方案中,所述张力试剂以大约50到大约200nM、大约75mM到大约150mM、大约120mM到大约180mM,例如,大约140到大约160mM,例如,大约150mM的浓度被使用。在一个实施方案中,所述张力试剂包括氯化钠。在一个实施方案中,所述张力试剂包括氯化钠,并且以大约140到大约160mM、例如,大约150mM的浓度被使用。

[0372] 在制剂中使用的张力试剂通常提供大约250mOsm/L到大约350mOsm/L、大约260mOsm/L到大约340mOsm/L、大约270mOsm/L到大约330mOsm/L、大约280mOsm/L到大约

320mOsm/L、大约285mOsm/L到大约310mOsm/L, 否则大约290mOsm/L到大约300mOsm/L、例如、大约250mOsm/L、大约260mOsm/L、大约270mOsm/L、大约280mOsm/L、大约290mOsm/L、大约300mOsm/L、大约310mOsm/L、大约320mOsm/L、大约330mOsm/L、大约340mOsm/L, 或者大约350mOsm/L的张力(或者渗透性)。

[0373] 在一个实施方案中, 所述张力试剂提供了大约240毫克渗透压/千克到大约340毫克渗透压/千克、大约250毫克渗透压/千克到大约330毫克渗透压/千克、大约260毫克渗透压/千克到大约320毫克渗透压/千克、大约270毫克渗透压/千克到大约310毫克渗透压/千克、大约280毫克渗透压/千克到大约300毫克渗透压/千克, 否则大约285毫克渗透压/千克到大约295毫克渗透压/千克、例如、大约240毫克渗透压/千克、大约250毫克渗透压/千克、大约260毫克渗透压/千克、大约270毫克渗透压/千克、大约280毫克渗透压/千克、大约290毫克渗透压/千克、大约300毫克渗透压/千克、大约310毫克渗透压/千克、大约320毫克渗透压/千克、大约330毫克渗透压/千克, 或者大约340毫克渗透压/千克的张力(或者渗透压)。

[0374] “等渗”指的是所关心的制剂与人类血液具有基本上相同的渗透压力。等渗制剂通常具有大约250到350mOsm/L的渗透压力。例如, 使用蒸汽压力或者冰冷却型渗透剂测量等渗性。

[0375] 表面活性剂

[0376] 在某些实施方案中, 表面活性剂被归入所述制剂中。表面活性剂的实施例包括但不限于, 非离子型表面活性剂, 比如多山醇酯(例如、多山醇酯-20、多山醇酯-40、多山醇酯-60、多山醇酯-65、多乙氧基醚-80, 或者多山醇酯-85); 泊洛沙姆(例如、泊洛沙姆188); Triton™; 十二烷基硫酸钠(SDS); 月桂树硫酸钠; 辛基苄钠; 月桂基-磺基甜菜碱、十四烷基磺基甜菜碱、亚油醇磺基甜菜碱、硬脂酰磺基甜菜碱、月桂基肌氨酸、十四烷基肌氨酸、亚油醇肌氨酸、硬脂酰肌氨酸、亚油醇甜菜碱、十四烷基甜菜碱、十六烷基甜菜碱、月桂酰丙基甜菜碱、椰油酰丙基甜菜碱、亚油酸酰胺丙基甜菜碱、肉豆酰胺酰丙基甜菜碱、棕榈丙基甜菜碱、异硬脂酰胺丙基甜菜碱(例如, 月桂酰丙基)、十四烷酰丙基-、棕榈丙基-、或者异硬脂酰胺丙基二甲胺; 甲基钠椰油酰基, 或者甲基酚牛磺酸二钠; 和所述Monaquat™系列(Mona Industries公司, paterson, 新泽西)、聚乙基乙二醇、聚丙基乙二醇, 并且乙烯和丙二醇共聚物(例如普卢兰尼克、pf68)。

[0377] 加入足量表面活性剂的量使之足以将重新组成蛋白质的聚结作用减少到可接受的程度, 如使用例如, SEC-HPLC分析HMW种类或者LMW种类, 并且在重新构建抗血球凝集素(HA)抗体分子制剂冻干物之后使形成的微粒最少。加入表面活性剂还显示能够减少抗-血球凝集素(HA)抗体分子冷冻干燥制剂的重新构建时间, 并且有利于使溶液脱气。例如, 所述表面活性剂可以以大约0.001%到0.5%的量, 例如, 大约0.005%到0.05%、大约0.005%到大约0.2%和大约0.01%到0.2%的量存在于在制剂中。

[0378] 防冻剂

[0379] 防冻剂在本领域内是已知的, 并且包括, 例如, 蔗糖、海藻糖和甘油。通常使用在生物系统中显示出低毒性的防冻剂。所述防冻剂以大约0.5%到15%、大约0.5%到2%、大约2%到5%、大约5%到10%、大约10%到15%, 和大约5% (重量/体积) 的浓度被包括在所述制剂中。

[0380] 在抗血球凝集素(HA)抗体分子制剂中使用组氨酸缓冲液作为缓冲液, 组氨酸缓冲

液也具有防冻剂性质。在本发明的一些实施方案中,组氨酸缓冲液被用于与防冻剂(例如,一种糖,例如,蔗糖)结合使用。本发明的制剂明确排除以任何物质质量使用组氨酸,例如,制剂中的缓冲液和防冻剂成分都不是组氨酸。

[0381] 制剂的粘度通常与所述制剂的给药途径相兼容。在一些实施方案中,制剂的粘度在1cP到2cP之间,或者与水类似(大约1cP)。在其他实施方案中,所述制剂的粘度在大约5cP到大约40cP之间。在具体的实施方案中,制剂的粘度是1cP、2cP、3cP、4cP、5cP、10cP、15cP、20cP、25cP、30cP、35cP、或者40cP。

[0382] 制剂添加剂

[0383] 制剂被存储为无菌溶液或者无菌冻干物。通过在制剂中包含多种抗菌剂和/或抗真菌剂的方式完成对制剂中微生物的预防作用,所述抗菌剂和/或抗真菌剂例如对羟苯甲酸、氯代丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞等等。在一些情况下,冻干物用抑菌水重新组成(例如,包含0.9%苯甲醇的水)。将防腐剂包括在一种制剂中所需考虑的问题在本领域中是已知的,即,确定防腐剂的方法与具体的制剂及其传递方法是相兼容的(例如,参见Gupta, et al. (2003), AAPS Pharm.Sci.5:article 8, p.1-9)。“防腐剂”是一种化合物,向稀释物中加入防腐剂可以基本上减少重新组成的制剂中的细菌活性,从而促进产生多种用途的重新构成的制剂,例如。潜在的防腐剂的实施例包括十八烷基二甲基苯甲基氯化铵、氯化六烃季铵、氯化苄甲烃铵(烷基苯甲基氯化二甲铵的混合物中烷基基团是长链化合物),和氯化苄乙氧铵。其他种类的防腐剂包括芳香族醇,例如,酚、丁醇和苯甲醇,烷基对羟苯甲酸(例如甲基或者对羟苯甲酸丙酯、儿茶酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇和间甲酚)。

[0384] 有时候,所述制剂是等渗的。通常,可以在制剂中加入任何本领域内已知的可以促进溶液渗透性/张力的组分(例如,盐类、糖、多元醇或其组合物)。通常使用等渗浓度的已知碱性制剂组分(例如蔗糖)或者通过加入其它的成分,例如,糖,多元醇(例如,甘露醇或者山梨糖醇)或者盐类(例如,氯化钠)来实现等渗性。

[0385] 有时候,在抗-血球凝集素(HA)抗体分子中使用一种盐,例如,从而实现等渗性或者增加所述制剂中抗-血球凝集素(HA)抗体分子的完整性。上面描述了适合使用的盐。盐浓度从0mM到大约300mM。在一个实施例中,在所述制剂中以150nM的浓度使用盐。

[0386] 在某些情况下,使用吐温(例如、吐温®20、吐温®80)制备制剂从而减少分界表面的降解作用。所述吐温浓度在大约0.001%到大约0.05%之间。在一个实施例中,在所述制剂中以吐温-80以0.025%的浓度被使用。

[0387] 在某些情况下,用甘氨酸制备所述制剂。在所述制剂中甘氨酸浓度是大约0.01%到大约5%。在一个实施例中,在所述制剂中甘氨酸以1%的浓度被使用。在另一个实施例中,在所述制剂中甘氨酸以2%的浓度被使用。在某些情况下,向这里所描述的抗血球凝集素(HA)抗体分子中加入吐温和精氨酸。

[0388] 在依旧其他情况下,用至少一种:蔗糖、组氨酸或者精氨酸制备制剂。如果所述制剂包括蔗糖,其使用浓度在大约1%到大约10%之间。在一个实施例中,在制剂中发现蔗糖的浓度大约为2%。如果所述制剂包括组氨酸,其使用浓度在大约0.5%到大约5%之间。在一个实施例中,在制剂中发现组氨酸的浓度大约为1%。在另一个实施例中,在制剂中发现组氨酸的浓度大约为2%。如果所述制剂包括精氨酸,其使用浓度在大约0.5%到大约5%之间。在一个实施例中,在制剂中发现精氨酸的浓度大约为1%。在另一个实施例中,在制剂中

发现精氨酸的浓度大约为2%。

[0389] 示范性的制剂

[0390] 示范性的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂被描述在表7中。在一个实施方案中,抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂包括25毫克/毫升这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子 (例如, Ab044)、40mM柠檬酸磷酸钠、150mM氯化钠、0.025%吐温80、pH6.0。在另一个实施方案中,抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂包括25毫克/毫升这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子 (例如, Ab044)、40mM柠檬酸磷酸钠、150mM氯化钠、0.025%吐温80、pH6.5。在另一个实施方案中,抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂包括25毫克/毫升这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子 (例如, Ab044)、40mM柠檬酸磷酸钠、1%甘氨酸、75mM氯化钠、0.025%吐温80、pH6.5。在另一个实施方案中,抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂包括25毫克/毫升这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子 (例如, Ab044)、40mM柠檬酸磷酸钠、150mM氯化钠、pH6.0。在另一个实施方案中,抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂包括25毫克/毫升这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子 (例如, Ab044)、40mM柠檬酸磷酸钠、75mM氯化钠、0.025%吐温80、pH6.5。

[0391] 示范性的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子制剂被描述在表5中。

[0392] 存储和制备方法

[0393] 液体

[0394] 有时候,包含抗体的制剂被存储为液体。因此,理想的情况是在此条件下所述制剂是相对稳定的,包括在4°C或者在室温下。一种确定制剂是否合适的方法是将样品制剂搅拌或者存储 (例如,在4°C、25°C、或者45°C) 一段时间 (例如,一周、两周或者四周) 之后,确定搅动或者存储之后聚积的LMW种类和/或HMW硬币的量,并且将此量与搅拌或者存储过程之前存在于样品中的LMW种类或者HMW种类的量相比较。LMW或者HMW种类的量的增加显示减少的稳定性。

[0395] 冷冻

[0396] 有时候,包含抗体的制剂被冷冻适合于贮存。因此,理想的情况是在此条件下所述制剂是相对稳定的,包括在冰冻-融化循环过程中。一种确定制剂是否合适的方法是使样品制剂经历至少两个,例如,三个、四个、五个、八个、十个或更多的冷冻 (在,例如-20°C或者-80°C) 和解冻 (例如,通过在37°C下水浴快速解冻或者在2°C-8°C下缓慢解冻) 循环,确定冰冻-融化循环之后聚积的LMW种类和/或HMW硬币的量,并且将此量与冰冻-融化循环之前存在于样品中的LMW种类或者HMW种类的量相比较。LMW或者HMW种类的量的增加显示减少的稳定性。

[0397] 冻干法

[0398] 在冷冻干燥之后可以存储制剂。因此,在冷冻干燥之后检测制剂中蛋白质组分的稳定性可以用于确定制剂的适用性。该方法与如上所述的用于冷冻的方法相似,除了所述样品是冷冻干燥的,而不是冷冻的,重新构建到其原始体积,并检测LMW种类或者HMW种类的存在。冷冻干燥样品制剂与相应的未冷冻干燥的样品制剂相比。与相应的样品相比,在冷冻干燥样品中具有增加的LMW或者HMW种类,这说明在冷冻干燥的样品中稳定性降低。

[0399] 通常,冷冻干燥方法包括将样品装入冷冻干燥器,预冷却一段时间,冷冻、真空启动、运行到初步干燥温度、初步干燥,运行到第二干燥温度,二次干燥并停止样品。其他可以

被选择用于冷冻干燥方法的参数包括真空(例如,在微米中)和冷凝温度。温度适当的缓变率在大约0.1°C/分到2°C/分之间,例如,在0.1°C/分到1.0°C/分之间,在0.1°C/分到0.5°C/分之间,在0.2°C/分到0.5°C/分之间,0.1°C/分、0.2°C/分、0.3°C/分、0.4°C/分、0.5°C/分、0.6°C/分、0.7°C/分、0.8°C/分、0.9°C/分和1.0°C/分。在冷冻干燥循环中冷冻期间适当的上架温度通常在大于-55°C到-5°C,-25°C到-5°C,-20°C到-5°C,-15°C到-5°C,-10°C到-5°C,-10°C,-11°C,-12°C,-13°C,-14°C,-15°C,-16°C,-17°C,-18°C,-19°C,-20°C,-21°C,-22°C,-23°C,-24°C或者25°C。首次干燥和第二次干燥温度可以是不同的,例如,首次干燥可以在比第二次干燥更低的温度下进行。在一个非限制性实施例中,初次干燥可以在0°C下进行,第二次干燥在25°C下进行。

[0400] 有时候,在冷冻期间和在真空发动之前使用退火方法。在此情况下,所述退火时间必须被选择并且所述温度通常高于所述组合物的玻璃转化温度。通常,所述退火时间是大约2到15小时、大约3到12小时、大约2到10小时、大约3到5小时、大约3到4小时、大约2小时、大约3小时、大约5小时、大约8小时、大约10小时、大约12小时,或者大约15小时。退火温度是通常从大约-35°C到大约-5°C,例如,从大约-25°C到大约-8°C,从大约-20°C到大约-10°C,大约-25°C、大约-20°C、大约-15°C、大约0°C、或者大约-5°C。有时候,退火温度通常是大约-35°C到大约-5°C,例如,从大约-25°C到大约-8°C,从大约-20°C到大约-10°C,大约-25°C、大约-20°C、大约-15°C、大约0°C、或者大约-5°C。

[0401] 通常,一个冻干循环可以进行10小时到100小时,例如20小时到80小时,30小时到60小时,40小时到60小时,45小时到50小时,50小时到65小时。

[0402] 适用于抗体制剂存储的温度范围的非限制性实施例是大约-20°C到大约50°C,例如,大约-15°C到大约30°C,大约-15°C到大约20°C,大约5°C到大约25°C,大约5°C到大约20°C,大约5°C到大约15°C,大约2°C到大约12°C,大约2°C到大约10°C,大约2°C到大约8°C,大约2°C到大约6°C,2°C、3°C、4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、10°C、15°C或者25°C。除了所述存储温度,在某些情况下,样品在运输和储存条件下预计会短暂发生的温度改变条件下是稳定的。

[0403] 喷雾干燥

[0404] 有时候,制剂被喷雾干燥,然后储存。使用本领域内已知的方法进行喷雾干燥,其可以被修饰使用液体或者冷冻喷雾-干燥(例如,使用例如,来自Niro公司(麦迪逊,WI)的方法,Upperton颗粒技术(诺丁汉,英国)或者Buchi(Brinkman仪器公司,Westbury,纽约)的方法,或者如美国申请第2003/0072718和2003/0082276号所述的方法。

[0405] 确定抗体分子完整性

[0406] LMW种类和HMW种类的积累被用于测定抗体的稳定性。在制剂中,LMW或者HMW的累积是作为制剂一部分的蛋白质不稳定的一种表现。带有高效液相色谱的空间排阻层析可以被用于确定LMW和HMW种类的存在。测量这种数值的适当的系统在本领域内是已知的,例如,HPLC系统(Waters公司,Milford,麻省)。本领域内已知的其他系统可以被用于评价制剂中抗体的完整性,例如,SDS-PAGE(为了监控HMW和LMW种类)、抗体活性的生物测定、酶联免疫吸附试验、结合纯化的靶蛋白质(例如,HA)的能力,和阳离子交换-高效液相色谱(CEX-HPLC;来检测变体并监控表面电荷)。在一个实施例中,生物测定时基于细胞的分析,其中,可以通过检测配制的纳米分子不同浓度的HA依赖型活性的抑制作用来说明生物活性。

[0407] 产品制备

[0408] 本发明还提供了一种制造产品,其包括这里所描述的制剂,并提供了使用所述制剂的使用说明书。所述制品可以包括适用于包含所述制剂的容器。适当的容器包括,但不局限于,瓶子、管形瓶、注射器、试管、喷雾器(例如,超声或者振动筛喷雾器),静脉溶液袋或者吸入器(例如,计量吸入器(MDI)或者干粉吸入器(DPI))。所述容器可以由任何适当的材料制成,例如,玻璃、金属或者塑料,比如,聚碳酸酯、聚苯乙烯或者聚丙烯。通常,所述容器的材料不能吸收来自制剂中的蛋白质,并且不会与制剂中的任何成分发生反应。在一些实施方案中,所述容器是透明玻璃管,带有West 4432/501319硅化灰色阀或者West 4023 Duraf luor 阀。在一些实施方案中,所述容器是注射器。在具体的实施方案中,所述制剂包括大约25毫克/毫升的这里所描述的抗体分子,大约40mM柠檬酸-磷酸钠,大约150mM氯化钠和大约0.025%聚山梨酸酯80,pH大约为6,在预装满的注射器中。在某些实施方案中,所述注射器可以与一种自动注射器一起使用。

[0409] 在一个实施方案中,所述容器是适合于贮存制剂或者抗体分子的容器,例如,管形瓶。在另一个实施方案中,所述容器是适合于给药制剂或者抗体分子的容器,例如,静脉注射(IV)袋。在一个实施方案中,在第一容器(例如,适合于贮存)中的所述抗体分子或者制剂在使用前被转移到第二容器中(例如,适合于给药)。在一个实施方案中,传递包括所述抗体分子或者制剂的稀释。在一个实施方案中,在将所述抗体分子或者制剂对主体给药之前小于4小时,例如,小于3、2、或者1小时进行传递。

[0410] 在一个实施方案中,适合于给药(例如,静脉注射溶液袋)的容器是主容器并且随时准备用于给药(例如,IV给药)。例如,在一个结构中,将抗体分子或者制剂从,例如管形瓶(例如,贮存管形瓶)传递到IV溶液袋的传递通常不是必需的,或者不需要,或者,在使用前(例如,在给药的同一天)将所述抗体分子或者制剂稀释,例如成IV注射液也不是必须的,或者不需要。在一个实施方案中,所述溶液是小瓶,例如,玻璃小瓶。在一个实施方案中,所述容器(例如,小瓶)包括大约10毫克/毫升到大约100毫克/毫升,例如,大约20毫克/毫升到大约60毫克/毫升(例如,大约25毫克/毫升到大约50毫克/毫升)的所述抗体分子。在一个实施方案中,所述容器(例如,小瓶)包括大约10毫升到大约60毫升,例如,大约20毫升到大约40毫升的抗体分子或者制剂。在一个实施方案中,所述容器(例如,小瓶)是第一(或者主要的)容器,例如,用于储备所述抗体分子或者制剂。

[0411] 在使用前,所述抗体分子或者制剂可以被传递入第二容器中。在一个实施方案中,第二容器是适当的,或者包括适合于,例如,静脉给药的溶液。在一个实施方案中,第二容器包括适合静脉内给药的溶液。在一个实施方案中,所述溶液包括盐水,选择性地,进一步地包括葡萄糖。在一个实施方案中,所述溶液(例如,盐水)不包括葡萄糖。例如,等于一剂量抗体分子的量可以被传递到容器中用于IV给药。在一个实施方案中,1到10小瓶(例如,1到8小瓶,1到6小瓶,1到4小瓶,1到2小瓶,6到8小瓶,4到8小瓶,或者2到8小瓶)的抗体分子或者制剂被稀释入IV溶液袋中,例如,包含盐水(有或者没有葡萄糖)。

[0412] 在一个实施方案中,所述容器是适合于IV给药的容器(例如,IV溶液袋)。在一个实施方案中,在容器(例如,IV溶液袋)中抗体分子的量等于所述抗体分子在如上所述抗体分子的1到10个小瓶(例如,1到8个小瓶,1到6个小瓶,1到4个小瓶,1到2个小瓶,6到8个小瓶,4到8个小瓶,或者2到8个小瓶)中的量。在一个实施方案中,容器(例如,IV溶液袋)包括大约500毫克到大约16000毫克,例如,500毫克到大约8000毫克,大约500毫克到大约5000毫克/

毫升,大约1000毫克到大约5000毫克,大约2000毫克到大约4000毫克,或者大约2300毫克到大约4600毫克,例如,大约2300毫克或者大约4600毫克的抗体分子或者制剂。在一个实施方案中,容器(例如,静脉注射溶液袋)进一步地包括盐水。在一个实施方案中,容器进一步地包括葡萄糖。在另一个实施方案中,容器不包括葡萄糖。

[0413] 在一个实施方案中,适合于IV给药的容器(例如,IV溶液袋)不是第二(次级)容器(例如,是第一(或者主要)容器,例如,抗体分子存储于其中)并且包括大约5毫克/毫升到大约25毫克/毫升,例如,大约8毫克/毫升到大约16毫克/毫升的所述抗体分子。在一个实施方案中,所述容器(例如,静脉注射溶液袋)包括大约100毫升到大约400毫升,例如,大约200毫升到大约300毫升的抗体分子。在一个实施方案中,容器(例如,IV溶液袋)包括大约2000毫克到大约5000毫克,例如,大约2300毫克到大约4600毫克的抗体分子。

[0414] 在一个实施方案中,所述抗体分子通过IV线从容器(例如,IV溶液袋)中向主体给药。

[0415] 这里公开的特点在于一种制备用于对主体给药的组合物(例如,溶液)或者适合于给药的容器(例如,静脉注射给药)的方法。在一个实施方案中,所述方法包括将这里所公开的抗体分子或者制剂传递到适合给药(例如,一静脉注射(IV)溶液袋)的容器中。在一个实施方案中,所述方法包括将这里所公开的抗体分子或者制剂与适合于给药的溶液相接触,例如,联合(例如,混合或者稀释)。在一个实施方案中,适合给药的容器是静脉注射溶液袋。在一个实施方案中,适合给药的溶液是静脉注射溶液,例如,有或者没有葡萄糖的盐水。在一个实施方案中,大约2000毫克到大约5000毫克的所述抗体分子与所述溶液接触(例如,联合)。在一个实施方案中,大约2300毫克到大约4600毫克或者大约2000毫克到大约4000毫克的所述抗体分子与所述溶液接触(例如,联合)。

[0416] 喷雾器的实施例包括,在非限制性实施例中,喷射喷雾器,超声喷雾器,并且振动筛喷雾器。这些种类使用不同的方法将液体生成一种烟雾。通常,可以维持这些制剂中的蛋白质完整性的任何烟雾产生装置都适合于传递这里所描述的制剂。

[0417] 用于对患者给药的制剂,例如,作为药物的制剂必须是无菌的。这可以使用本领域内已知的方法完成,例如,通过除菌过滤膜过滤,在液体制剂或者冻干和重建之前或者之后进行。做为选择,当不会破坏制剂结构时,制剂组分可以通过高压消毒来实现,然后与过滤或者辐射消毒相结合产生制剂。

[0418] 血球凝集素(HA)多肽和流行性感胃

[0419] 流行性感胃病毒是反义单链片段RNA封套病毒。所述病毒封套外表面上显示两个糖蛋白,血球凝集素(HA)多肽和神经氨酸苷酶(NA)。hemagglutinin共有17种不同的H抗原(H1到H17)和九种不同的N抗原(N1到N9)。流行性感胃菌株通过根据菌株血球凝集素(HA)多肽和神经氨酸苷酶(NA)多肽亚类数目的命名法来命名,例如,H1N1、H1N2、H1N3、H1N4、H1N5等等。

[0420] HA是能够调节病毒结合以及进入宿主细胞的主要病毒表面糖蛋白,并且是中和抗体反应的主要目标。HA是三个相同单体的三聚体。每个单体分别作为前体物被合成,HA₀,然后被蛋白水解处理成具有两个二硫键的蛋白链,HA₁和HA₂。该蛋白的胞外结构域含有(i)球状头部结构域,具有受体结合活性和主要抗原决定簇,(ii)铰链区,和(iii)干区域,其中,对融合融合肽至关重要的序列位于此区域。当病毒通过其表面血凝素蛋白与宿主细胞上唾

液酸化的糖受体相附着并通过胞吞作用进入细胞时,启动病毒复制循环。内含物的酸性环境诱导HA的构象改变,使原本隐藏在三聚体干区域中的融合肽暴露出来。暴露的融合肽调节病毒和靶细胞膜的融合,从而将病毒核糖核蛋白释放进入细胞质中。

[0421] A型流行性感白血球凝集素亚类已经被分为两个大组和四个小分支,并且进一步被分为各个簇。组1流行性感白血球凝集素亚类被分为3个分支:(i) H8、H9和H12(“H9簇”);(ii) H1、H2、H5、H6和H17(“H1a簇”)和(iii) H11、H13和H16(“H1b簇”)。组2菌株被分为2个分支:(i) H3、H4和H14(“H3簇”)和(ii) H7、H10和H15(“H7簇”)。H1b和H1a簇一起被归类为H1簇。不同的HA亚类不需要共享高度氨基酸序列一致性,但是他们的整体三维结构是相似的。

[0422] 在17中HA肽亚类中,只有3种(H1、H2和H3)适用于人类感染。这些亚类具有一种共性,能够结合 α 2,6唾液酸化的多糖。相反的,其禽类对应物优选结合 α 2,3唾液酸化的多糖。适用于感染人类的HA多肽(例如,来自大规模流行的H1N1(1918年)和H3N2(1967-1968年)流行性感白血球凝集素亚类的HA多肽)所具有的特点在于能够优选的结合 α 2,6唾液酸化的多糖,而与此相比,其禽类祖先细胞则优选结合 α 2,3唾液酸化的多糖(参见,例如,Skehel&Wiley,Annu Rev Biochem,69:531,2000;Rogers,&Paulson,Virology,127:361,1983;Rogers et al.,Nature,304:76,1983;Sauter et al.,Biochemistry,31:9609,1992)。

[0423] 而且,能够调节人类感染的HA多肽优选结合伞形拓扑多糖而不是锥形拓扑多糖(参见,例如,U.S.2011/0201547)。不希望被任何具体的理论所限制,据预计,感染人类宿主的能力与结合具体的多糖链关系较少,但是与结合具体的多糖拓扑学关系较大,尽管锥形拓扑多糖可能含有 α 2,6唾液酸化的多糖。据显示,能够调节人类感染的HA多肽结合伞状拓扑多糖,通常对伞状拓扑多糖,而不是锥形拓扑多糖显示优先性(参见,例如,2009年1月2日递交的USSN 12/348,266,2008年11月17日递交的USSN 12/301,126,2008年1月3日递交的USSN 61/018,783,2008年1月3日递交的USSN 11/969,040,2007年8月14日递交的USSN 11/893,171,2006年8月14日递交的USSN 60/837,868,8月14日递交的USSN 60/837,869,和2007年8月14日递交的PCT申请PCT/US07/18160)

[0424] 成熟的HA多肽包括三个结构域,(i)球形结构域(也叫做头部区域),主要由HA1肽组成并且含有受体(唾液酸化的糖蛋白)-结合区域,(ii)茎干区域(HA1和HA2),其中,膜融合肽存在于此,和(iii)跨膜区域(HA2),使血球凝集素锚定病毒封套。在HA1和HA2肽交界面的氨基酸组在所有流行性感白血球凝集素亚类中高度保守的。HA1/HA2膜临近区域(MPER)包括典型的 α -螺旋,这在流行性感白血球凝集素亚类中是高度保守的。

[0425] HA多肽通过结合糖蛋白受体(叫做HA受体)与细胞表面相互反应。HA多肽与HA受体之间的结合主要由HA受体上的N-链多糖调节。流感病毒颗粒表面上的HA多肽识别唾液酸化的多糖,所述唾液酸化的多糖与细胞宿主表面上HA受体相关。在细胞机制复制病毒蛋白和基因组之后,新的病毒颗粒从宿主中出现,感染临近细胞。

[0426] 目前,对主体(例如,人)给药疫苗来预防流感,例如,预防感染或者最小化流行性感白血球凝集素病毒感染的影响。传统疫苗包括来自不同流行性感白血球凝集素菌株的抗原混合物,并且对人类给药防止人类感染这些病毒。HA是A型流行性感白血球凝集素-中和抗体的主要靶点,并且HA经历由抗体反应选择性压力驱使的持续进化,这主要针对HA多肽的膜-末梢受体-结合亚域。但是,所述主体只能免于感染与衍生出混合物中抗原的菌株相同的或者非常相似的菌株。人类仍然非常有可能感染没有包括在混合物中的其他流感菌株。这里提供的抗体的一个优势在于其

能够结合在多种A型流行性感冒菌株(在一些实施方案中,B型流行性感冒菌株)中保守的HA抗原决定簇。因此给药这里所描述的抗-HA抗体能够更有效的预防个体感染广谱流行性感冒(例如,A型流行性感冒,在一些实施方案中,B型流行性感冒)及与此有关的疾病(例如,继发性感染,例如,继发性细菌感染)。进一步的,这些抗体可以有效用于在感染发生之后治疗主体。

[0427] 抗原决定簇

[0428] HA在自然界中以蛋白酶处理的成熟亚基同源三聚体的形式存在。所述三聚体的各个亚基分别作为前体被合成。前体分子被蛋白酶处理成两个二硫键键合的多肽链,形成成熟血球凝集素(HA)多肽。成熟血球凝集素(HA)多肽包括两个结构域:(1)核心血球凝集素(HA)-1结构域,其通过纤维茎部从分子的碱基伸出到膜末端头部区域(所述膜末端头部区域包括聚糖受体结合结构域),再回到纤维区域在裂解位点终止,和(2)HA-2结构域,其包括茎部区域和血球凝集素(HA)的横跨膜结构域。HA-1包括聚糖结合位点。聚糖结合位点负责调解血球凝集素(HA)与血球凝集素(HA)-受体的结合。HA-2结构域起到呈递HA-1结构域的作用。HA三聚体可以通过血球凝集素(HA)单体茎部的三个长HA α -螺旋之间极性和非极性的相互作用被稳定。

[0429] 所有来自流行性感冒亚类的血球凝集素(HA)序列在HA-1和HA-2结构域的接触面共享一组氨基酸,这具有很好的保守性。所述HA-1/HA-2接触面膜近侧抗原决定簇区域(MPER)和其邻近残基在许多亚类之间也具有保守性,其中MPER包括典型的 α -螺旋。(Ekiert et al., Science, .324(5924):246,2009;Sui et al., Nat Struct Mol Biol.16(3):265, 2009)。

[0430] Ab 044对来自组1和族2的HA都具有高亲和性。其结合在许多流行性感冒菌株之间具有广泛保守性的构象型抗原决定簇。沿着不同菌株/亚类的血球凝集素(HA)线性序列分布的很多氨基酸残基构成Ab 044的构象性抗原决定簇。通过对接研究分析Ab044与H3的相互作用,并且识别残基与Ab044的结合(或者不与Ab044结合)。

[0431] Ab 044的Fv使用ZDOCK与组1和组2菌株的HA对接。使用Swiss Model同源定型服务器,用已经掌握的H1N1结构作为模板对HA抗原结构定型。ZDOCK利用形状互补性,随着去溶剂化作用和静电能限期('ZRANK')排列对接位置。为了确保对接位置不从天然复合物中显著的偏离,通过丙氨酸扫描测绘的抗原决定簇和抗体决定簇残基被迫归入结合接触面。

[0432] 为了进行对比研究,使用一种氨基酸,所述氨基酸能够结合(或者不结合)2011年7月18日递交的名为“中和抗A型流行性感冒病毒抗体及其应用”的专利申请US 2011/0274702 A1中公布的FI6。

[0433] ZDOCK是基于蛋白质对接设计的快速傅里叶变换。它是由马萨诸塞医学院的Zhiping Wen发明的。在ZDOCK中,输入两个PDB文件,就会输出其复合物的预计结构。该程序搜索两个蛋白质之间平移和旋转空间上所有可能的结合模式,并通过能力评分功能分别评价。所述蛋白质的结构被转化为数字信号并使用快速傅里叶变换技术减少计算时间。ZDOCK被描述在Pierce BG,Hourai Y,Weng Z. (2011) Accelerating Protein Docking in ZDOCK Using an Advanced 3D Convolution Library. PLoS One 6(9):e24657, Pierce B, Tong W, Weng Z. (2005) M-ZDOCK: A Grid-based Approach for C_n Symmetric Multimer Docking. Bioinformatics 21(8):1472-1476; Mintseris J, Pierce B, Wiehe K, Anderson

R,Chen R,Weng Z. (2007) Integrating Statistical Pair Potentials into Protein Complex Prediction. *Proteins* 69 (3) :511-520;和Chen R,Li L,Weng Z. (2003) ZDOCK:An Initial-stage Protein Docking Algorithm. *Proteins* 52 (1) :80-7中。

[0434] SWISS-MODEL是一种全自动蛋白质结构同源性-定型服务器。其可通过ExPASy网络服务器访问或者通过程序DeepView (Swiss Pdb-观察器) 访问。Swiss-Model被描述在Arnold K.,Bordoli L.,Kopp J.,and Schwede T. (2006) .The SWISS-MODEL Workspace:A web-based environment for protein structure homology modelling. *Bioinformatics*,22,195-201;Kiefer F,Arnold K,Künzli M,Bordoli L, Schwede T (2009) .The SWISS-MODEL Repository and associated resources. *Nucleic Acids Research*.37,D387-D392;和Peitsch,M.C. (1995) Protein modeling by E-mail *Bio/Technology* 13:658-660中。

[0435] 与Ab 044结合的H3残基以及与FI6结合的H3残基如下所述。

[0436] H3 HA1

[0437] 下面提供了H3 HA1的氨基酸序列,编号为SEQ ID NO:173。残基N38、I278和D291在虚线框中显示,并且结合Ab 044不结合FI6;残基Q327、T328和R329在点框中表示,结合FI6不结合Ab 044;残基T318、R321和V323在实线框中显示,既结合Ab 044又结合FI6。

[0438]

```

          QDLPGNDNST ATLCGLGHHAV PNGTLVKITIT DDQIEVIT□AT ELVQSSSTGK
ICNNPHRILD GIDCTLIDAL LGDPHCDVFQ NETWDLFVER SKAFSNCYPY DVPDYASLRS
LVASSGTLEF ITEGFTWTGV TQNGGSNACK RGPGS□GFFSR LNWLTKSGST YPVLNVTMPN
NDNFDKLYIW GIHPSTNQE QTSLYVQASG RVTVSTRRSQ QTIIIPNIGSR PWVRGLSSRI
SIYWTIVKPG DVLVINSNGN LIAPRGYFKM RTGKSSIMRS DAPIDT□ISE CITPNGSIPN
□DKPFQNVNKI TYGACPKYVK QNTLKLAT□IGM □R□N□VPEK□QTR (SEQ ID NO:173)
```

[0439] H3 HA2

[0440] 下面提供了H3 HA21的氨基酸序列,编号为SEQ ID NO:174。残基N12在虚线框中显示,并且结合Ab 044不结合FI6;残基G1、L2、F3、G4和D46在点框中表示,结合FI6不结合Ab 044;残基A7、E11、I18、D19、G20、W21、L38、K39、T41、Q42、A43、I45、I48、N49、L52、N53、I56和E57在实线框中显示,既结合Ab 044又结合FI6。

[0441]

```

          GLFGAIA□GFI □ENGWEGM□IDG □NYGFRHQNSE GTGQAAD□LKS □TQA□AI□D□QING
□KLN□RV□IE□KTN EK□FHQIEKEF SEVEGRIQDL EKYVEDTKID LWSYNAELLV ALENQHTIDL
TDSEMKNLFE KTRRQLRENA EEMGNGCFKI YHKCDNACIE SIRNGTYDHD VYRDEALNNR
FQIKG (SEQ ID NO:174)
```

[0442] 结合Ab 044的H1残基和结合FI6的H1残基在下面讨论。

[0443] H1 HA1

[0444] 下面提供了H1 HA1的氨基酸序列,编号为SEQ ID NO:181。残基H31、N279和S292表示在虚线框中,结合Ab 044但是不结合FI6。残基Q328和S329表示在点框中,结合FI6但是不结合Ab 044。残基T319、R322和I324在实线框中显示,既结合Ab 044又结合FI6。

[0445] TNADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VVTHT¹²HSVNLL
 EDSHNGKLCCK LKGIAPLQLG KCNIAGWLLG NPECDLLLTA SWSYIVETS
 NSENGTCYPG DFIDYEELRE QLSSVSSF¹²EK FEIFPKTSSW PNHETTKGVT
 AACSYAGASS FYRNLLWLTK KGSSYPKLSK SYVNNKGKEV LVLGWVHHP
 TGTDQQSLYQ NADAYVSVGS SKYNRRFTPE IAARPKVRDQ AGRMNYWTL
 LEPGDTITFE ATGNLIAPWY AFALNRGSGS GIITSDAPVH DCN¹²TKCQTPH
 GAINSS¹²LPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MAT¹²GL¹²EN¹²IPS¹² IQS¹²
 (SEQ ID NO:181)

[0446] H1 HA2

[0447] 下面提供了H1 HA2的氨基酸序列,编号为SEQ ID NO:182。残基G12在虚线框中显示,并且结合Ab 044不结合FI6;残基G1、L2、F3、G4和D46在点框中表示,结合FI6不结合Ab 044;残基A7、E11、I18、D19、G20、W21、Q38、K39、T41、Q42、N43、I45、I48、T49、V52、N53、I56和E57在实线框中显示,既结合Ab 044又结合FI6。

[0448] GLFGAIA¹²AGF IEG¹²GWTGM¹²ID¹² GWYGYHHQNE QGSGYAAD¹²OK¹² STQNAI¹²DG¹²IT¹²
 NKVNSV¹²IE¹²KM NTQFTAVGKE FNNLERRIEN LNKKVDDGFL DIWTYNAELL
 VLL¹²ENERTLD FHDSNVRNLY EKVKSQLKNN AKEIGNGCFE FYHKCDDACM
 ESVRNGTYDY PKYSEESKLN REEIDGVKLE SMGVYQILAI YSTVASSLVL
 LVSLGAISFW MCSNGSLQCR ICI (SEQ ID NO:182)

[0449] 国际申请W02013/170139的图26是H3 HA的三维表示,其中含有预计是Ab044抗原决定簇一部分而不是FI6抗原决定簇的一部分的突出显示的氨基酸残基。也就是说,所述突出显示的氨基酸是Ab044抗原决定簇独有的。国际申请W02013/170139的图27是H3 HA的三维表示,其中含有预计是FI6抗原决定簇一部分而不是Ab044抗原决定簇的一部分的突出显示的氨基酸残基。国际申请W02013/170139的全部内容通过引证在此全部并入本文。

[0450] 结合试剂,例如,抗-HA抗体分子

[0451] 这里所描述的制剂(例如,药物制剂)包括结合制剂,例如,这里所描述的抗体分子。

[0452] 结合试剂,尤其是这里描述的抗体分子,可以结合来自组1和组2的A型流行性感冒病毒,并且在一些实施方案中还结合B型流行性感冒病毒。例如,这里描述的抗体分子可以结合组1中至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或者11种菌株上的HA多肽,并且可以结合组2中至少1、2、3、4、5或者6种菌株上的HA多肽。在其他实施例中,这里描述的抗体分子可以结合来自组1至少1、2、或者3个分支的流行性感冒菌株上的HA多肽,并且结合来自组2一个或者两个分支流行性感冒菌株上的HA多肽。这里描述的抗体分子抑制细胞进入并且因此靶向感染过程的早期步骤。

[0453] 结合试剂,尤其是具有这里所描述特点的抗体分子可以有效用于治疗或者预防季节性或者大流行性流行性感冒菌株感染。结合试剂,尤其是这里所描述的抗体分子的特点在于能够预防或者治疗A型流行性感冒病毒的组1或者组2菌株,或者,在一些实施方案中,能够预防或者治疗B型流行性感冒病毒菌株。结合试剂,尤其是具有这里所描述特点的抗体分子可以有效用于预防或者治疗一种或者一种以上组1菌株、一种或者一种以上组2菌株以及一种或者一种以上B型流行性感冒病毒菌株造成的感染。

[0454] 当在主体暴露的同一天给药时,或者当在感染后1天、2天、3天、4天或者更久给药时,或者在患者出现最初的症状时给药,所述结合试剂,尤其是抗体分子能够有效治疗感

染。

[0455] 菌株

[0456] 这里描述的抗体分子可以有效治疗一种或者一种以上组1流行性感冒菌株、一种或者一种以上组2流行性感冒菌株、一种或者一种以上B型流行性感冒病毒菌株以及这些菌株特定的分离物。相对于某些分离物,特定抗体分子可以更有效的治疗另外一些分离物。下面表1中描述了示例性的流行性感冒菌株和分离物。

[0457] 表1. 示例性的流行性感冒菌株和分离物

[0458]

类型	组	HA 型	分离物
A	1	H1N1	A/PR/8/34 (又名 PR-8) A/所罗门群岛/03/06 A/所罗门群岛/20/1999 A/加利福尼亚/07/2009 A/新喀里多尼亚/20/99 A/曼谷/10/83 A/山形县/120/86 A/大阪/930/88 A/吹田/1/89 A/加利福尼亚/04/2009
A	1	H2N2	A/奥田/57 A/安达/2/57 A/熊本/1/65 A/贝家/2/65 A/泉/5/65 A/鸡/PA/2004
A	1	H5N1	A/越南/1203/04 A/鸭/新加坡 e/3/97 A/鸭/MN/1525/81
A	1	H9N2	A/香港/1073/2004 A/猪/香港/9/98 A/珍珠鸡/HK/WF10/99
A	1	H16N3	A/红嘴鸥/蒙古/1756/2006

[0459]

类型	组	HA 型	分离物
A	2	H3N2	X-31 A/维多利亚/3/75 A/怀俄明/03/2003 A/威斯康辛/67/2005 A/布里斯班/10/2007 A/加利福尼亚/7/2004 A/纽约/55/2004 A/莫斯科/10/1999 A/爱知县/2/68 A/北京/32/92/X-117 A/福冈/C29/85 A/四川/2/87 A/茨城县/1/90 A/吹田/1/90 A/珀斯/16/2009 A/乌拉圭/716/2007 A/福建/411/2003 A/帕拿马/2007/99 A/山东/09/93
A	2	H7N7	A/荷兰/219/2003
A	2	H7N9	A/安徽/1/2013 A/上海/1/2013
B			B/威斯康辛/1/2010

[0460] 亲和性还可以参考给定组1或者组2A型流行性感冒病毒或者B型流行性感冒病毒菌株的某一具体分离物。表1提供了示范性的分离物。

[0461] 抑制机理

[0462] 虽然不希望被一种具体的机制限制,血球凝集素(HA)特异性抗体可以通过多种方法抑制感染,例如,通过阻碍病毒与寄主细胞表面蛋白质上唾液酸残基的附着,通过打扰能够引发内涵体融合活性的血球凝集素(HA)的结构转变,或者通过同时抑制附着和病毒-细胞融合。

[0463] 在一些实施方案中,具有这里特点的抗体分子结合血球凝集素(HA)三聚物接触面的抗原决定簇。在该三聚物接触面上的结构变化对病毒细胞膜和内吞膜的融合是至关重要的,并且这里描述的抗体分子打扰这一感染的关键步骤。测量血球凝集素(HA)融合活性的技术是本领域内已知的。例如,一个融合实验测量合体细胞的形成,在细胞-细胞融合过程

中形成合体细胞。在这些实验中使用能够表达并显示流行性感冒病毒株血球凝集素 (HA) 的细胞。在这些细胞中,通过短暂(例如,3分钟)暴露在低pH值(例如,pH=5),诱导细胞膜-锚定的血球凝集素转化为融合构象。随后进行2-3小时的培养,允许细胞恢复并融合形成合体细胞。为了观察到这些融合产物,可以使用核染色,并且对其计数作为融合活性的标准度量。在低pH治疗之前或者之后,加入候选抗-血球凝集素 (HA) 抗体,从而确定所述抗体干扰融合过程的那个阶段。

[0464] 另一种融合实验检测内含物的混合。为了测量内含物混合,将宿主细胞(例如,红血球)中装载上染色剂(例如,莹黄色),从而确定在曝光到融合-诱导条件(例如,低pH,例如,pH小于6或者pH小于5)下之后,结合HA的宿主细胞内含物是否可以被传递到HA-表达细胞。如果染色剂不能与所述宿主细胞融合,则可以得到融合被抑制的结论。参见,例如,Kemble et al.,*J.Virol.* 66:4940-4950,1992.

[0465] 在另一个实施例中,进行融合实验,检测脂类混合。通过用荧光染料(例如,R18(十八烷基罗丹明))或者染料对(例如,CPT-PC/DABS-PC)(用于荧光共振能量传递)标记宿主细胞(例如,红血球),将所述宿主细胞和HA表达细胞暴露于能够诱导融合的情况下,进行脂类混合实验和荧光去退火(FDQ)实验。脂类混合稀释进入封套中的标记物并导致随后的去退火。去退火作用的滞后或者去退火作用的缺失说明存在膜融合抑制作用。参见,例如,Kemble et al.,*J.Virol.* 66:4940-4950,1992;和Carr et al.,*Proc.Natl.Acad.Sci.* 94:14306-14313,1997.

[0466] 逃逸突变

[0467] 在一些实施方案中,当与这里所述制剂(例如,药物制剂)接触时,流行性感冒菌株(如果发生过的话)也极少产生逃逸突变株。

[0468] 可以使用本领域内已知的方法识别逃逸突变株。例如,当延长暴露细胞或者重复暴露细胞与这里所公开的制剂(例如,药物制剂)接触时,具有这里所公开的特点的制剂(例如,药物制剂)不会产生逃逸突变体。

[0469] 一个示范性的方法包括,在抗体存在的情况下,使用固定量的A型流行性感冒病毒颗粒感染细胞(例如,马丁达比狗肾上皮(Madin-Darby canine kidney,MDCK)细胞),抗体的量已知能够使感染率减少50%。在相同或者更高浓度抗体存在的情况下使用每个通道感染新鲜细胞培养物,之后,收集病毒后代。在多次感染循环之后,例如,在15次循环、12次循环、11次循环、10次循环、9次循环、8次循环、7次循环、6次循环、或者5次循环之后,在此条件下,从20个病毒噬菌斑中提取HA核苷酸序列,对此进行评价从而富集能够导致病毒分离物对抗体中和作用有抵抗力的突变(逃逸突变)。如果在多次筛选(例如,在11次筛选、在10次筛选、或者9次筛选)之后,没有检测到对所述抗体具有降低的敏感性的突变株,可以确定该抗体对逃逸突变由抵抗力(参见,例如,Throsby et al.(2008)PLoS One,volume 3,e3942)。

[0470] 在另一个实施例中,可以使用测量所述中和抗体最低抑菌浓度(MIC)的试验确定逃逸突变。抗体分子的MIC是能够与病毒混合预防细胞培养物患有流行性感冒病毒感染的抗体分子最少浓度。如果在病毒群中出现逃逸突变,则可以观察到,在抗体选择压力下,某一特定抗体的最小抑菌浓度(MIC)随着繁殖循环的增加而增加,这是由于群体内能够传递抵抗性突变的病毒颗粒比例增加了。流行性感冒逃逸突变株(如果发生过的话)很少随着这

里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子进化, 因此, 所述最小抑菌浓度 (MIC) 随着时间变化保持不变。

[0471] 另一个适合于检测逃逸突变发展的实验室细胞病变效应 (CPE) 试验。CPE 试验检测抗体中和 (即, 预防感染) 流行性感冒菌株的能力。CPE 试验提供细胞培养中所需要的中和所述病毒的最小抗体浓度。如果出现逃逸突变, 则特定抗体的 CPE 随着时间增加, 这是由于抗体在中和病毒方面变得不那么有效。病毒株 (如果发生过的话) 很少随着这里所描述的抗血球凝集素 (HA) 抗体分子产生逃逸突变株, 因此, 所述 CPE 随着时间变化保持不变。

[0472] 定量的聚合酶链式反应 (qPCR) 还可以用来监控逃逸突变株的发展。qPCR 可以有效用于检测抗体中和 (即, 预防感染) 流行性感冒菌株的能力。如果抗体能够有效的中和病毒, 则在细胞培养样品中进行的 qPCR 不会检测出病毒基因组核酸的存在。如果出现逃逸突变的话, 则随着时间, qPCR 会扩增越来越多的病毒基因组核酸。逃逸突变 (如果发生的话) 很少随着这里所描述的抗-HA 抗体分子扩大, 因此, qPCR (如果发生的话) 很少检测到病毒基因组核酸, 即使随着时间的推移。

[0473] 结合和亲和性

[0474] 在一些实施方案中, 具有这里所述特点的结合试剂, 尤其是抗体分子能够结合以下两种或者两种以上: 至少一个来自组 1 流行性感冒菌株的 HA 多肽 (例如, H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H11、H13、H16 或者 H17 多肽); 至少一个来自组 2 流行性感冒菌株的 HA 多肽 (例如, H3、H4、H14、H7、H10 或者 H15 多肽); 和至少一个来自 B 型流行性感冒菌株的 HA 多肽。

[0475] 在一个实施方案中, 结合试剂 (例如, 抗体分子) 对来自组 1 流行性感冒菌株的 HA 多肽 (例如, H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H11、H13、H16 或者 H17 多肽) 所具有的 K_D 等于或者小于 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 或者 10^{-12} 。在一个实施方案中, 结合试剂 (例如, 抗体分子) 对来自组 2 流行性感冒菌株的 HA 多肽 (例如, H3、H4、H14、H7、H10 或者 H15 多肽) 所具有的 K_D 等于或者小于 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 或者 10^{-12} 。在一个实施方案中, 结合试剂 (例如, 抗体分子) 对来自 B 型流行性感冒菌株的 HA 多肽所具有的 K_D 等于或者小于 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 或者 10^{-12} 。

[0476] 在一个实施方案中, 结合试剂 (例如, 抗体分子) 具有: a) 第一 K_D (代表对来自组 1 流行性感冒菌株的 HA 多肽, 例如, H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H11、H13、H16 或者 H17 多肽的亲和性); 和 b) 第二 K_D (代表对来自组 2 流行性感冒菌株的 HA 多肽, 例如, H3、H4、H14、H7、H10 或者 H15 多肽的结合亲和性); 其中, 所述第一和第二 K_D 是以下一个或者两个: 都等于或者小于 10^{-8} ; 和相互之间的差异在 10 到 100 倍之间。

[0477] 在一个实施方案中, 结合试剂 (例如, 抗体分子) 具有: a) 第一 K_D (代表对 H1 的亲和性, 例如, 所述 H1 来自 H1N1 菌株, 例如, A/南卡罗来纳州/1/1918、A/波多黎各/08/1934 或者 A/加利福尼亚/04/2009, 或者来自 H5N1 菌株, 例如, A/印度尼西亚/5/2005 或者 A/越南/1203/2004); 和 b) 第二 K_D (代表对 H3 的亲和性, 例如, 所述 H3 来自 H3N2 菌株, 例如 A/布里斯班/59/2007), 其中, 所述第一和第二 K_D 是以下一个或者两个: 都等于或者小于 10^{-8} ; 和相互之间的差异在 10 到 100 倍之间。

[0478] 在一个实施方案中, 结合试剂 (例如, 抗体分子) 具有: a) 第一 K_D (代表对 H1 的亲和性, 例如, 所述 H1 来自 H1N1 菌株, 例如, A/南卡罗来纳州/1/1918、A/波多黎各/08/1934 或者 A/加利福尼亚/04/2009, 或者来自 H5N1 菌株, 例如, A/印度尼西亚/5/2005 或者 A/越南/

1203/2004); 和b) 第二K_D(代表对H3的亲合性, 例如, 所述H3来自H3N2菌株, 例如A/布里斯班/59/2007), 其中, 所述第一和第二K_D是以下一个或者两个: 都等于或者小于10⁻⁸; 和相互之间的差异在10到100倍之间。

[0479] 在一个实施方案中, 结合试剂(例如, 抗体分子)具有:a) 第一K_D(代表对来自组1流行性感冒菌株的HA多肽, 例如, H1、H2、H5、H6、H8、H9、H12、H11、H13、H16或者H17多肽的亲合性和/或对来自组2流行性感冒菌株的HA多肽, 例如, H3、H4、H14、H7、H10或者H15多肽的亲合性); 并且b) 第二K_D(代表对来自B型流行性感冒菌株HA(例如, B/威斯康辛/1/2010)的亲合性); 其中, 所述第一和第二K_D是以下一个或者两个: 都等于或者小于10⁻⁸; 和相互之间的差异在10到100倍之间。

[0480] 在一个实施方案中, 结合试剂(例如, 抗体分子)具有:a) 第一K_D(代表对来自组1流行性感冒菌株HA的亲合性, 例如, H1, 例如, 所述H1来自H1N1菌株, 例如, A/南卡罗来纳州/1/1918、A/波多黎各/08/1934或者A/加利福尼亚/04/2009, 或者来自H5N1菌株, 例如, A/印度尼西亚/5/2005或者A/越南/1203/2004, 和/或代表对组2流行性感冒菌株HA的亲合性, 例如, H3, 例如, 所述H3来自H3N2菌株, 例如A/布里斯班/59/2007); 和b) 第二K_D(代表对来自B型流行性感冒菌株HA的亲合性)。其中, 所述第一和第二K_D是以下一个或者两个: 都等于或者小于10⁻⁸; 和相互之间的差异在10到100倍之间。

[0481] 在一实施方案中, 所述抗体分子以高于参照抗-HA抗体的亲合性结合至少一个来自组1流行性感冒菌株的HA多肽, 并且以高于参照抗-HA抗体的亲合性结合至少一个来自组2流行性感冒菌株的HA多肽。在其他实施方案中, 所述抗体分子以高于参照抗-HA抗体的亲合性结合至少一个来自A型流行性感冒菌株的HA多肽, 并且以高于参照抗-HA抗体的亲合性结合至少一个来自B型流行性感冒菌株的HA多肽。示例性的参照HA抗体包括Ab 67-11(与本申请同日递交的美国临时申请号61/645, 453)、FI6(FI6, 如这里所使用的, 指的是在美国公开申请号: 2010/0080813、美国公开申请号2011/0274702、WO2013/011347或者2011年7月28日公开的Corti et al., Science 333:850-856, 2011, 图12A到图12C中任意具体公开的FI6序列)、FI28(美国公开申请号: 2010/0080813), 和C179(Okuno et al., J.Virol. 67:2552-1558, 1993)、F10(Sui et al., Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265, 2009)、CR9114(Dreyfus et al., Science. 2012; 337(6100):1343-1348; 2012年8月9日在线公开)和CR6261(Ekiert et al., Science 324:246-251, 2009, 2009年2月26日在线公开)。

[0482] 可以通过本领域已知的方法测定亲合性, 相对亲合性或者热情度, 例如, 通过ELISA实验(酶联免疫吸附实验)、表面等离子共振(SPR, 例如, 通过BiacoreTM实验)或者KinExA[®]实验(Sapidyne公司)。在这里使用ELISA表示相对结合亲合性。如这里所使用的, 以“高亲合性”结合组1HA、组2HA和B型流行性感冒HA的抗-HA抗体与组1HA结合时的K_d小于或者等于200pM, 例如, 小于或者等于100pM, 如ELISA所测得的; 与组2HA结合时的K_d小于或者等于200pM, 例如, 小于或者等于100pM, 如ELISA所测得的; 与B型流行性感冒HA结合时的K_d小于或者等于200pM, 例如, 小于或者等于100pM, 如ELISA所测得的。

[0483] 示例性的抗-HA抗体分子

[0484] 如表2所示, 这里提供了具有一种或者一种以上CDR序列和一种或者一种以上框架区(FR)序列的抗体。

[0485] 表2. 抗-HA抗体的重链和轻链CDR序列和FR序列

[0486]

<u>CDR/FR</u> <u>区域</u>	<u>氨基酸序列</u>	<u>SEQ ID</u> <u>NO:</u>
HC CDR1	[S/T]Y[A/G]MH	1
HC CDR2	V[I/V/L]S[Y/F]DG[S/N][Y/N][K/R]YYADSVQG	2
HC CDR3	D[S/T][R/K/Q]LR[S/T]LLYFEWLS[Q/S]G[Y/L/V][F/L][N/D][P/Y]	3
LC CDR1	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D]YKNYLA	4
LC CDR1	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA	170
LC CDR2	W[A/G]S[T/A/Y/H/K/D][R/L]E[S/T]	5
LC CDR3	QQ[Y/H]YRTPP[T/S]	6
HC FR1	[E/Q]VQLLE[S/T]GGGLVKPGQSLKLSAASGFTF[S/T]	7
HC FR2	WVRQPPGKGLEWVA	8
HC FR3	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	9
HC FR4	WG[A/Q]G[T/A][T/M][L/V]TVSS	10
LC FR1	[E/D]I[V/Q]MTQSP[D/S][S/T][L/V][A/S][V/A][S/T][L/V/R]G[E/D]R[A/V][T/S][N/T/Q/D/R]C[K/R]SS	11
LC FR2	WYQQKPG[Q/K][P/A]PKLLIY	12
LC FR3	GVP[D/E/S]RFSGSGSGTDFLTISLQ[A/P]ED[V/F/K/D]A[V/T]YYC	13

[0487]

LC FR4	FG[G/Q/T/S/N]GTK[L/V][D/E]IK	14
--------	------------------------------	----

[0488] 在一些实施方案中,所述抗-HA抗体包括下面表3中所定义的重链和/或轻链。表3中可变重链和可变轻链的氨基酸序列分别提供在图2、3中或者在图7中。

[0489] 表3.设计抗-HA抗体的重链和轻链氨基酸序列

[0490]

	抗体	HC	SEQ ID NO:	LC	SEQ ID NO:
1.	Ab A18	15	15	28	28
2.	Ab 014	16	16	29	29
3.	Ab 028	16	16	30	30
4.	Ab 001	17	17	31	31
5.	Ab 002	18	18	31	31
6.	Ab 003	19	19	31	31
7.	Ab 009	17	17	32	32
8.	Ab 010	18	18	32	32
9.	Ab 011	19	19	32	32
10.	Ab 017	17	17	33	33
11.	Ab B18	18	18	33	33
12.	Ab 019	19	19	33	33
13.	Ab 025	17	17	34	34
14.	Ab 026	18	18	34	34
15.	Ab 027	19	19	34	34
16.	Ab 086	20	20	34	34
17.	Ab 154	21	21	29	29
18.	Ab 155	21	21	30	30
19.	Ab 157	22	22	29	29
20.	Ab 159	22	22	35	35
21.	Ab 160	17	17	36	36
22.	Ab 186	17	17	37	37

[0491]

23.	Ab 187	17	17	38	38
24.	Ab 188	17	17	39	39
25.	Ab 189	17	17	40	40
26.	Ab 190	17	17	41	41
27.	Ab 191	17	17	42	42
28.	Ab 192	17	17	43	43
29.	Ab 193	17	17	44	44
30.	Ab 194	19	19	37	37
31.	Ab 195	19	19	38	38
32.	Ab 196	19	19	39	39
33.	Ab 197	19	19	40	40
34.	Ab 198	19	19	41	41
35.	Ab 199	19	19	42	42
36.	Ab 200	19	19	43	43
37.	Ab 202	17	17	45	45
38.	Ab 203	18	18	45	45
39.	Ab 204	19	19	45	45
40.	Ab 210	23	23	45	45
41.	Ab 211	17	17	46	46
42.	Ab 212	18	18	46	46
43.	Ab 213	19	19	46	46
44.	Ab 219	23	23	46	46
45.	Ab A001	24	24	47	47
46.	Ab A002	24	24	48	48
47.	Ab A003	24	24	49	49
48.	Ab 004	25	25	47	47
49.	Ab 005	25	25	48	48
50.	Ab 006	25	25	49	49
51.	Ab 007	26	26	47	47
52.	Ab 008	26	26	48	48

[0492]

53.	Ab A009	26	26	49	49
54.	Ab A010	24	24	50	50
55.	Ab A011	24	24	51	51
56.	Ab 012	25	25	50	50
57.	Ab 013	25	25	51	51
58.	Ab A14	26	26	50	50
59.	Ab 015	26	26	51	51
60.	Ab 016	27	27	47	47
61.	Ab A017	27	27	48	48
62.	Ab C18	27	27	49	49
63.	Ab A019	27	27	50	50
64.	Ab 031	24	24	45	45
65.	Ab 032	25	25	45	45
66.	Ab 033	26	26	45	45
67.	Ab 034	27	27	45	45
68.	Ab 037	24	24	46	46
69.	Ab 038	25	25	46	46
70.	Ab 039	26	26	46	46
71.	Ab 040	27	27	46	46
72.	Ab 043	25	25	60	60
73.	Ab 044	25	25	52	52
74.	Ab 045	25	25	57	57
75.	Ab 046	25	25	59	59
76.	Ab 047	25	25	55	55
77.	Ab 048	25	25	58	58
78.	Ab 049	25	25	54	54
79.	Ab 050	25	25	56	56
80.	Ab 051	25	25	53	53
81.	Ab 052	25	25	61	61
82.	Ab 067	25	25	153	153

[0493]

83.	Ab 068	25	25	154	154
84.	Ab 069	25	25	155	155
85.	Ab 070	25	25	156	156
86.	Ab 071	162	162	52	52
87.	Ab 072	163	163	52	52
88.	Ab 073	25	25	165	165
89.	Ab 074	25	25	166	166
90.	Ab 075	25	25	167	167
91.	Ab 076	25	25	168	168
92.	Ab 077	25	25	169	169
93.	Ab 078	164	164	52	52
94.	Ab 079	164	164	155	155
95.	Ab 080	164	164	166	166
96.	Ab 081	164	164	169	169

[0494] Ab A18在此中某些时候也叫作Ab 018。

[0495] 在一个实施方案中,所述抗-HA抗体包括下面表4A中定义的重链,和下面表4A中定义的轻链。

[0496] 表4A. 重链和轻链氨基酸序列设计

[0497]

HC	SEQ ID NO:	LC	SEQ ID NO:
15	15	28	28
16	16	29	29
17	17	30	30
18	18	35	35
19	19	31	31
21	21	32	32
22	22	33	33
20	20	34	34

[0498]

23	23	36	36
24	24	45	45
25	25	46	46
26	26	37	37
27	27	38	38
Hc 共有序列 (HC161)	161	39	39
162	162	40	40
163	163	41	41
164	164	42	42
		43	43
		44	44
		47	47
		48	48
		49	49
		50	50
		51	51
		52	52
		53	53
		54	54
		55	55
		56	56
		57	57
		58	58
		59	59
		60	60
		61	61
		153	153
		154	154
		155	155

		156	156
		LC 共有序列 (LC62)	62
[0499]		165	165
		166	166
		167	167
		168	168
		169	169

[0500] 在一个实施方案中,具有这里所公开特点的抗体包括表4A中所定义的重链序列和表4A中所定义的轻链序列。

[0501] 在一个实施方案中,具有这里所述特点的抗体包括这里所定义(例如,在表4A中定义的)重链序列,其中,二肽融合在N-末端。一般,二肽是异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)。在另一个实施方案中,具有这里所述特点的抗体包括这里所定义(例如,在表4A中定义的)轻链序列,其中,二肽融合在N-末端。一般,二肽是异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)。在依旧另一个实施方案中,具有这里所述特点的抗体包括一种重链,该重链在其N-末端包括异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽,并且,具有这里所述特点的抗体还包括一种轻链,该轻链包括异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽。在重链和轻链多肽的肽序列中,异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽出现在信号序列和FR1之间。表4B中显示了在N-末端包括异亮氨酸-精氨酸(Ile-Asp)二肽的重链和轻链可变区序列。

[0502] 表4B. 重链和轻链氨基酸序列设计,其中,所述序列包括N-末端Ile-Asp二肽

HC	SEQ ID NO:	LC	SEQ ID NO:
15-ID	96	28-ID	110

[0504]

16-ID	97	29-ID	111
17-ID	98	30-ID	112
18-ID	99	35-ID	113
19-ID	100	31-ID	114
21-ID	101	32-ID	115
22-ID	102	33-ID	116
20-ID	103	34-ID	117
23-ID	104	36-ID	118
24-ID	105	45-ID	119
25-ID	106	46-ID	120
26-ID	107	37-ID	121
27-ID	108	38-ID	122
Hc 共有序列 ID (161-ID)	109	39-ID	123
		40-ID	124
		41-ID	125
		42-ID	126
		43-ID	127
		44-ID	128
		47-ID	129
		48-ID	130
		49-ID	131
		50-ID	132
		51-ID	133
		52-ID	134
		53-ID	135
		54-ID	136
		55-ID	137
		56-ID	138
		57-ID	139

		58-ID	140
		59-ID	141
		60-ID	142
		61ID	143
[0505]		153-ID	157
		154-ID	158
		155-ID	159
		156-ID	160
		LC 共有序列 ID (62-ID)	144

[0506] 在其他实施方案中,具有这里所述特点的抗体分子与本领域内已知的抗体不同。例如,所述抗体不是Ab 67-11(美国临时申请号61/645,453、美国临时专利申请公开号2013/0302348,和国际申请公开号W0 2013/169377)、FI6(FI6,如这里所使用的,指的是在美国公开申请号:2010/0080813、美国公开申请号2011/0274702、W02013/011347或者2011年7月28日公开的Corti et al.,*Science* 333:850-856,2011,图12A到图12C中任意具体公开的FI6序列)、FI28(美国公开申请号:2010/0080813),和C179(Okuno et al.,*J.Virol.*67:2552-1558,1993)、F10(Sui et al.,*Nat.Struct.Mol.Biol.*16:265,2009)、CR9114(Dreyfus et al.,*Science*.2012;337(6100):1343-1348)和CR6261(Ekiert et al.,*Science* 324:246-251,2009)。在其他实施方案中,具有这里所述特点的抗体分子不是Ab 67-11(与本申请同日递交的美国临时申请号61/645,453、美国专利申请公开号2013/0302348,和国际申请公开号W0 2013/169377)。

[0507] 变体

[0508] 在一个实施方案中,具有这里所公开特点的抗体分子(例如,抗体)包括一种免疫球蛋白重链可变结构域,这种免疫球蛋白重链可变结构域与这里公开的重链(例如,表3、表4A、表4B、图2、图5或者图7的重链)具有至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%的同源性,或者至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%的一致性,例如,SEQ ID NO:161的共有序列,并且所述抗体分子还包括一种免疫球蛋白轻链可变结构域,这种免疫球蛋白轻链可变结构域与这里所公开的轻链(例如,来自表3、表4A、表4B、图3A-3B、图6A-6B或者图7的轻链)具有至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%同源性,或者至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%或者99%一致性,例如,SEQ ID NO:62的共有序列。通过分析几百个计算机设计的重链可变区(VH)/轻链可变区(VL)的结合的生物化学性质和生物物理性质确定共有序列。所述共有序列代表一系列氨基酸序列,当排列具有理想生物化学和生物物理性质的多个序列时,在这些氨基酸序列中,每个氨基酸都是在该位点最常出现的。

[0509] 示例性的抗-HA结合抗体具有一种或者一种以上CDR,例如,这里公开的具体抗体

的全部三个HC CDR和/或全部三个LCCDR,或者与这里所公开的抗体具有至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%同源性,或者至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%一致性的CDR。

[0510] 在一个实施方案中,H1和H2超变量环与这里所描述的抗体具有相同的典型结构。在一个实施方案中,L1和L2超变量环与这里所描述的抗体具有相同的典型结构。

[0511] 在一个实施方案中,HC和/或LC可变域序列的氨基酸序列与这里公开的抗体的HC和/或LC可变域氨基酸序列具有至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%同源性,或者至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%一致性。HC和/或LC可变域序列的氨基酸序列与这里所描述的抗体的相应序列之间可以有至少一个氨基酸但是不超过十个、八个、六个、五个、四个、三个或者两个氨基酸的区别。例如,所述区别可能主要在骨架区,或者全部在骨架区。

[0512] 在某些实施方案中,所述氨基酸区别是保守性氨基酸区别(例如,保守性氨基酸取代作用)。“保守性”氨基酸取代作用是将氨基酸残基替换为包括类似侧链的氨基酸残基。本领域中已经定义了包括相似侧链的氨基酸残基族。这些族包括,例如,具有碱性侧链的氨基酸(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电的极性侧链的氨基酸(例如,甘氨酸、天门冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、胞嘧啶)、具有非极性侧链的氨基酸(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯基丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有 β -分支侧链的氨基酸(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和具有芳香族侧链的氨基酸(例如,酪氨酸、苯基丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0513] 使用一种核酸编码HC和LC可变域序列的氨基酸序列,所述核酸能够在高度严格的条件下与这里所描述的核酸序列杂交,或者与能够编码这里所描述的可变域或者氨基酸序列的核酸杂交。在一个实施方案中,HC和/或LC可变域一种或者一种以上骨架区域(例如,FR1、FR2、FR3和/或FR4)的氨基酸序列与这里公开的抗体的HC和LC可变域的相应骨架区域具有至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%的同源性,或者至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%的一致性。在一个实施方案中,一种或者一种以上重链或者轻链的骨架区域(例如,HC FR1、FR2和FR3)与人类抗体相应骨架区域序列具有至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%的同源性,或者至少85%,87%,88%,89%,90%,92%,94%,95%,96%,97%,98%,或者99%的一致性。

[0514] 结合试剂的产生

[0515] 编码通过这里描述的方法产生的抗体分子的核酸(例如,基因)可以被测序,并且全部核酸或者部分核酸可以被克隆进入一种能够表达所有核酸或者部分核酸的载体中。例如,所述核酸包括编码抗体的基因片段,例如单链抗体(scFv)、F(ab')₂片段、一种Fab片段或者Fd片段。

[0516] 本发明还提供了宿主细胞,所述宿主细胞包括能够编码这里所描述的抗体或其片段的核酸。所述寄主细胞可以是,例如,原核细胞或者真核细胞,例如,哺乳动物细胞,或者酵母细胞,例如,毕赤氏酵母(参见,例如,Powers et al. (2001) J. Immunol. Methods 251: 123-35),汉逊酵母,或者酵母菌属。

[0517] 抗体分子,尤其全长抗体分子,例如,IgGs可以在哺乳动物细胞中产生。示范性的

用于重组体表达的哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(包括dhfr-CHO细胞,如 Urlaub and Chasin(1980) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220中所述,使用DHFR可检测标记物,如Kaufman and Sharp(1982) Mol. Biol. 159:601-621所述),淋巴细胞系,例如, NS0骨髓瘤细胞和SP2细胞, COS细胞, k562, 和来自转基因动物的细胞, 例如, 转基因哺乳动物细胞。例如, 所述细胞是乳房上皮细胞。

[0518] 除编码免疫球蛋白结构域的核酸序列之外, 所述重组表达载体也可以运输其他核酸序列, 例如能够调节载体在宿主细胞中的复制(例如, 复制起点)的序列和可选择的标记基因。所述可选择的标记基因能够促进已经引入载体的宿主细胞的筛选(参见, 例如, 美国专利第:4,399,216号;4,634,665号和5,179,017号)。示例性的可选择的标记基因包括二氢叶酸还原酶(DHFR)基因(用于dhfr-宿主细胞的氨甲蝶呤筛选/扩增)和neo基因(用于G418筛选)。

[0519] 在用于重组表达抗体分子(例如, 全长抗体或者其抗原结合部分)的示范性系统中, 通过磷酸钙-调节的转染作用, 将能够编码抗体重链和抗体轻链的重组表达载体引入 dhfr-CHO 细胞中。在重组表达载体中, 抗体重链基因和抗体轻链基因分别可操作的与增强因子/启动子调节成分(例如, 来源于SV40、CMV、腺病毒等等, 例如CMV增强因子/AdMLP启动子调节成分或者SV40增强因子/AdMLP启动子调节成分)连接, 驱动高水平的基因转录。所述重组表达载体还携带DHFR基因, 因此可以使用氨甲蝶呤筛选/扩增方法来筛选已经被所述载体转染的CHO细胞。培养筛选出来的转化宿主细胞, 表达抗体重链和轻链, 并且从培养基中恢复成完整的抗体分子。标准分子生物技术可以用制备重组表达载体, 用于转染宿主细胞, 用于筛选转化体, 用于培养宿主细胞; 并且用于从培养基中恢复抗体。例如, 一些抗体可以使用蛋白A和蛋白G通过亲和色谱法分离。例如, 使用本领域内已知的蛋白质浓缩技术可以将纯化的抗体浓缩到大约100毫克/毫升到大约200毫克/毫升。

[0520] 抗体分子还可以由转基因动物产生。例如, 美国专利第5,849,992号描述了用于在转基因哺乳动物乳腺表达抗体分子的方法。构建转基因, 使其包括奶-特异性启动子和编码所关心抗体分子(例如这里所描述的抗体)的核酸序列, 以及用于分泌的信号序列。这种雌性转基因哺乳动物产生的乳汁中包括, 分泌在其中的所关心的抗体, 例如, 这里所描述的抗体。所述抗体分子可以从乳汁中纯化出来, 或者在一些应用中, 可以直接使用。

[0521] 抗体分子还可以体内表达, 在给药一种载体之后, 所述载体包括能够编码抗体重链和抗体轻链的核酸。然后使用载体调节的基因-传递工程设计抗血球凝集素(HA)抗体分泌进入循环。例如, 如这里所描述的, 抗血球凝集素(HA)抗体重链和抗血球凝集素(HA)抗体轻链被克隆进入腺相关病毒(AAV)-基载体中, 并且, 每个抗血球凝集素(HA)抗体重链和抗血球凝集素(HA)抗体轻链都处于启动子(例如巨细胞病毒(CMV)启动子)的控制下。对主体给药载体, 例如, 对病人, 例如, 人类病人, 通过例如, 肌肉注射的方式给药, 会导致抗血球凝集素(HA)抗体的表达, 并分泌进入循环系统。

[0522] 结合试剂的修饰

[0523] 结合试剂(例如, 抗体分子)可以被修饰从而或者多种性质, 例如, 具有改变的(比如, 延长的)半衰期, 与可检测部分(例如, 标记物)共价结合, 与毒素的共价结合, 或者具有其他性质, 例如, 改变的免疫功能。

[0524] 抗体分子可以包括修饰, 例如, 改变Fc功能的修饰, 例如, 减少或者除去与Fc受体

或者C1q受体或者二者的相互作用。在一个实施例中,人IgG1恒定区可以在一个或者一个以上残基上发生突变。

[0525] 对于包括Fc结构域的抗体分子,可以设计抗体产生系统合成其中Fc区域被糖基化的抗体分子。所述Fc结构域可以在哺乳动物表达系统中产生,所述哺乳动物表达系统可以适当的糖基化相当于天门冬酰胺297的残基。所述Fc结构域还可以包括其他真核生物的后翻译修饰。

[0526] 其他适当的Fc结构域修饰作用包括W02004/029207中所描述的。例如,所述Fc结构域可以是XmAb[®] Fc (Xencor, 蒙罗维亚, CA)。所述Fc结构域或者其片段在Fc γ 受体 (Fc γ R) 结合区域具有一种取代作用,例如,在W005/063815中描述的结构域或者片段。在一些实施方案中,所述Fc结构域或者其片段在初生的Fc受体 (FcRn) 结合区域具有取代作用,例如,在W005047327中描述的结构域和片段。在其他实施方案中,Fc结构域是单链或者其片段,或者其修饰版,例如W02008143954中所述。其他适当的Fc修饰在本领域内是已知的,并且已经进行了描述。

[0527] 抗体分子可以被修饰,例如被能够改善其稳定性和/或在循环(例如,在血液、血清、淋巴、支气管肺泡灌洗液、或者其他组织)中保持力至少1.5倍、2倍、5倍、10倍或者50倍的部分修饰。

[0528] 例如,使用这里所描述的方法产生的抗体分子与聚合物有关,例如,完全无-抗原性的聚合物,例如,聚氧烷撑或者聚环氧乙烷。适当的聚合物会在重量上发生改变。可以使用分子数平均重量在大约200到大约35000道尔顿(或者大约1,000到大约15,000道尔顿,和2,000到大约12,500道尔顿)的聚合物。

[0529] 例如,使用这里所描述的方法产生的抗体分子可以与一种水溶性聚合物(例如,亲水性聚乙烯聚合物,例如聚乙烯醇或者聚乙烯吡咯烷酮)共轭。这种聚合物非限制性的目录包括聚氧烷撑均聚物(例如聚乙二醇 (PEG) 或者聚丙二醇)、聚氧乙烯基聚醇、其共聚物和其嵌段共聚物,条件是维持所述嵌段共聚物的水溶性。其他有用的聚合物包括聚氧化烯(比如聚氧化乙烯、聚氧化丙烯)、和聚氧化乙烯和聚氧化丙烯(普卢兰尼克公司)的嵌段共聚物;聚甲基丙烯酸酯;卡波姆;支链多糖或者不含支链的多糖(包括所述糖类单体D-甘露糖、D-和L-半乳糖、岩藻糖、果糖、D-木糖、L-阿拉伯糖、D-葡萄糖醛酸、唾液酸、D-半乳糖醛酸、D-甘露糖醛酸(例如,多聚甘露糖醛酸,或者藻朊酸)、D-氨基葡萄糖、D-半乳糖胺、右旋葡萄糖和神经氨酸(包括同多糖和杂多糖,比如乳糖、支链淀粉、淀粉、羟乙基淀粉、直链淀粉、葡聚糖硫酸盐、右旋糖苷、糊精、糖原,或者所述酸性粘多糖的多糖亚基,例如透明质酸;糖醇聚合物,比如聚山梨糖醇和聚甘露糖醇;肝素或者乙酰肝素。

[0530] 如这里所公开的,结合试剂(例如,抗体分子)可以与另一个实体或者部分共轭(例如,共轭到细胞毒素部分或者细胞抑制部分、标记物或者可检测部分、或者治疗剂部分)。示范性的部分包括:细胞毒剂或者细胞生长抑制剂,例如,治疗剂、药物、发出辐射的化合物、植物分子、真菌或者细菌起源、或者生物蛋白质(例如,蛋白质毒素)或者颗粒(例如,重组病毒颗粒,例如通过病毒外壳蛋白的重组病毒颗粒)、可检测试剂;药剂和/或能够调节所述抗体或者抗体部分与另一个分子(比如链霉亲和素核心区或者聚组氨酸标记物)之间关系的蛋白质或者肽。这里所公开的结合试剂(例如,抗体分子)可以通过任何适当的方法(例如,化学耦合、基因融合、共价键、非共价连接或者相反)与一种或者一种以上其他分子实体功

能连接。

[0531] 这里所公开的结合试剂(例如,抗体分子)可以与一种可检测部分共轭,所述可检测部分例如一种标记物或者显影剂。这些部分可以包括酶(例如,辣根过氧化物酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶、碱性磷酸酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等等),放射性同位素示踪(例如, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I 等等),半抗原、荧光标记物(例如,FITC、玫瑰精、稀土元素磷光体、荧光素、异硫氰酸荧光素、玫瑰精、5-二甲胺萘磺酰基氯化物、藻红蛋白等等)、发磷光的分子、化学发光分子、发色团、发光分子、光亲和性分子、带颜色的颗粒或者亲合性配体,比如生物素、由二级报道基因(例如,白氨酸拉链对序列、或者次级抗体的结合位点、金属结合结构域、抗原决定簇标记物)识别的预先决定多肽抗原决定簇。在一些实施方案中,所述部分(例如,可检测部分,例如标记物)通过各种不同长度的间隔臂附着,从而减少潜在的位阻现象。

[0532] 在一些实施方案中,这里所公开的结合试剂(例如,抗体分子)与一种可检测的酶衍生并且通过加入附加试剂来检验,所述附加试剂适用酶产生可检测的反应产物。例如,当在座所述可检测试剂辣根过氧化物酶时,过氧化氢和二氨基联苯胺的加入产生可检测的显色反应产物。这里所公开的结合试剂(例如,抗体分子)还可以与一种辅基(例如,链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素)衍生。例如,抗体可以与生物素衍生,并且通过间接测量抗生物素蛋白或者链霉亲和素的结合来检验。

[0533] 在一些实施方案中,所述部分尤其包括顺磁离子和NMR-可检测物质。例如,在一些实施方案中,顺磁离子是一个或多个铬(III),锰(II),铁(III),铁(II),钴(II),镍(II),铜(II),钕(III),钐(III),镱(III),钆(III),钷(II),铽(III),镨(III),钽(III),铈(III),铈(III),铈(III),铈(III),铈(III),金(III),铅(II),和/或铋(III)。

[0534] 这里所公开的结合试剂(例如,抗体分子)可以被修饰从而与治疗剂(例如,包括抗病毒活性、抗炎活性或者细胞毒性等等的试剂)有关(例如,共轭)。在一些实施方案中,治疗剂可以治疗流行性感感冒感染症状或者病因(例如,比方说,抗病毒、缓解疼痛、消炎、免疫调节、嗜睡性质等)。

[0535] 治疗方法和给药

[0536] 具有这里所公开特点的结合试剂(例如,抗体分子)可以被用于治疗感染流行性感感冒病毒,或者有风险将要感染流行性感感冒病毒的主体,例如,主体(例如人类主体)。

[0537] 任何人类都可以候选接收具有这里所公开特点的抗体分子,用于治疗或者预防流行性感感冒病毒感染。高感染风险的人,例如免疫受损个体,和具有高风险暴露于流行性感感冒病毒中的人尤其适合于接收这里所述抗体分子的治疗。免疫受损个体包括老年人(年龄在65岁及以上)和儿童(例如,6个月至18岁的儿童)以及患有慢性疾病的人。具有高风险暴露于流行性感感冒病毒中的人包括健康护理工作者、教师和应急人员(例如,消防员、警察)。

[0538] 这里描述的抗体分子还可以用于预防或者缓解(最小化)继发性感染(例如,继发性细菌感染)或者发生与流行性感感冒有关的继发感染的风险、或者该患者上的任何反应(例如,症状或者并发症)。机会性继发性细菌感染(例如,继发性细菌肺炎,例如,原发性链球菌肺炎)显著的有助于与季节性流行性感感冒感染和季节性流行性感感冒感染有关的整体发病率和死亡率。这里描述的抗体分子可以用于预防或者缓解(例如,最小化)主体来自继发性感染、机会性感染(例如细菌感染)的并发症。

[0539] 可以使用各种方法对主体(例如人类主体)给药抗体分子。在许多应用中,给药途径是以下中的一种:静脉注射或者输液,皮下注射、或者肌肉内注射。抗体分子可以以固定的剂量给药,或者以毫克/千克的剂量。所述抗体分子可以静脉给药(IV)或者皮下给药(SC)。例如,抗体分子可以以在50-600毫克之间的固定剂量IV给药,例如,每4周,或者以500-100毫克SC(例如75毫克),例如至少一周一次(例如,一周两次)给药。在一个实施方案中,抗体分子以50毫克到10000毫克,例如,1000毫克到5000毫克,2000毫克到5000毫克,2000毫克到3000毫克,2300到4600毫克,或者4000毫克到5000毫克,例如50毫克,60毫克,80毫克,100毫克,120毫克,130毫克,140毫克,150毫克,160毫克,180毫克,200毫克,300毫克,400毫克,500毫克,600毫克,700毫克,800毫克,900毫克,1000毫克,1100毫克,1200毫克,1300毫克,1400毫克,1500毫克,1600毫克,1700毫克,1800毫克,1900毫克,2000毫克,2100毫克,2200毫克,2300毫克,2400毫克,2500毫克,2600毫克,2700毫克,2800毫克,2900毫克,3000毫克,3100毫克,3200毫克,3300毫克,3400毫克,3500毫克,3600毫克,3700毫克,3800毫克,3900毫克,4000毫克,4100毫克,4200毫克,4300毫克,4400毫克,4500毫克或者更多的单位剂量IV给药。IV剂量给药可以每周给药一次、两次或者三次,或者每两周、三周、四周或者五周给药一次,或者更不频繁。

[0540] 在一个实施方案中,抗体分子以50毫克、60毫克、70毫克、75毫克、80毫克、100毫克、120毫克或更多的固定剂量SC给药。给药SC剂量可以每周给药一次、两次或者三次或者更多,或者每两周、每三周、每四周或者每五周给药1次或者更不频繁。

[0541] 具有这里所公开特点的抗-HA抗体还可以通过吸入的方式给药,例如通过经鼻吸入或者口服吸入的方式,例如,以50毫克、60毫克、80毫克、100毫克、120毫克、130毫克、140毫克、150毫克、160毫克、180毫克、200毫克、300毫克、400毫克、500毫克、或者600毫克或者更多的单位剂量给药。

[0542] 在一个实施方案中,抗HA抗体通过载体调节的基因传递给药,例如,通过编码抗-HA抗体重链和轻链的载体传递,并且,所述抗体被身体中的重链和轻链基因表达。例如,编码重链和轻链的核酸可以在AAV载体中克隆,例如,一种自补体AAV载体,所述scAAV载体通过注射(例如IM注射)对人体给药,并且所述抗体被表达和分泌到人体的循环系统中。

[0543] 抗体分子还可以以大药丸的剂量形式给药,其剂量在大约1到50毫克/千克之间,例如,在大约1毫克/千克到10毫克/千克之间,在大约1毫克/千克到25毫克/千克之间,或者在大约25毫克/千克到50毫克/千克之间,例如,大约50毫克/千克、25毫克/千克、10毫克/千克、6.0毫克/千克、5.0毫克/千克、4.0毫克/千克、3.0毫克/千克、2.0毫克/千克、1.0毫克/千克或者更少。修饰的剂量范围所包括的剂量小于大约3000毫克/主体、大约1500毫克/主体、大约1000毫克/主体、大约600毫克/主体、大约500毫克/主体、大约400毫克/主体、大约300毫克/主体、大约250毫克/主体、大约200毫克/主体、或者大约150毫克/主体,通常每四周给药一次或者每月一次。抗体分子可以,例如,每三到五周给药一次,例如,每四周给药一次,或者每月给药一次。

[0544] 在给药抗体之前,根据病人的清除率可以调整剂量。例如,当病人体内的抗体水平低到预先确定的程度之前,不能对病人给药第二剂量或者改进剂量。在一个实施方案中,测定来自病人的样品(例如,血浆、血清、血液、尿或者脑脊髓液(CSF))中是否存在抗体,并且如果抗体的水平高于预先确定的水平,则不对病人给药第二剂量或者改进剂量。如果病人

体内的抗体水平低于预先确定的水平,则对病人给药第二剂量或者改进型剂量。如果病人体内的抗体水平被确定过高(超过预先确定的水平),则可以在一天、两天或者三天或者一周后再次检测这种病人,并且如果此病人样品中的抗体水平已经降低到预先确定的水平,则可以对病人给药第二抗体剂量或者改进型的抗体剂量。

[0545] 在某些实施方案中,所述抗体可以用能够防止药物快速释放的载体来制备,例如,控释制剂,包括移植物和微囊密封的传递系统。可以使用生物降解性、生物相容性聚合物,例如乙烯-乙酸乙烯共聚物、聚酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。许多制备这种制剂的方法是专利方法或者是普遍公知的。(参见,例如,Controlled Drug Delivery (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Second Edition, J. Robinson and V.H.L. Lee, eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1987 (控制的药物传递(药物和制药科学), 第二版)。

[0546] 药物组合物可以通过一种医学装置给药。例如,可以使用无针皮下注射装置给药药物组合物,所述装置如美国专利第5,399,163号;第5,383,851号;第5,312,335号;第5,064,413号;第4,941,880号;第4,790,824号;或者第4,596,556号所公开的装置。公知的移植物和模块的实施例在以下文献中进行了描述,例如,美国专利第4,487,603号,其中公开了可移植的微输液泵,用于以控制的速冻配送药物;美国专利第4,486,194号,其中公开了用于通过皮肤给药的治疗性装置;美国专利第4,447,233号,其中公开了药物输液泵,用于以准确的输液速度传递药物;美国专利第4,447,224号,其公开了可变流动可植入性输液器,用于持续的药物传递;美国专利第4,439,196号,其中公开了一种渗透性的药物传递系统,包括多室隔间;和美国专利第4,475,196号,其中公开了一种渗透性的药物传递系统。当然,还有许多其他的这种移植物、传递系统和模块是已知的。

[0547] 在一些实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)被颊内给药、口服给药或者经鼻传递给药,例如通过液体、喷雾剂或者烟雾机,例如,通过局部使用给药,例如液态滴入或者吸入。

[0548] 这里所描述的抗体分子可以与一种或者一种以上其他治疗剂一起给药,所述其他治疗剂例如,第二药物,用于治疗病毒感染或者感染症状。所述抗体分子和一种或者一种以上第二试剂或者其他试剂还可以一起配制在相同的制剂中,或者可以分别配制在不同的制剂中,同时对病人给药,或者以任意顺序对病人给药。

[0549] 调节给药方案提供理想的反应,例如治疗剂反应或者结合的治疗作用。通常,可以使用抗体分子和第二试剂或者其他试剂的任何剂量组合(分离的或者共同配制的),用于对主体提供生物有效性剂量的试剂。

[0550] 如这里所使用的单位剂量形式或者“固定的剂量”指的是适合于作为单一剂量对接受治疗的主体给药的物理上独立的单元;每个单元包括预先确定量的活性化合物,经计算,这些活性化合物能够产生理想的治疗作用,并且所述活性化合物与所述的药物载体和选择性的另一种试剂结合。

[0551] 这里所描述的,药物组合物可以包括“治疗有效量”的试剂。在一些实施方案中,所述抗体分子与一种第二试剂或者其他试剂结合被给药,这种有效量可以通过给药的第一和第二试剂或者其他试剂的结合作用来确定。试剂的治疗有效量还可以根据一些因素发生改变,所述因素例如,个体的疾病状态、年龄、性别和体重、以及化合物在个体中引发免疫反应

的能力,例如改善至少一个感染参数的能力,或者改善至少一个感染症状(例如冷冻,发烧,喉咙痛,肌肉疼痛,头痛,咳嗽,虚弱,疲劳和全身性不适)的能力。所述治疗有效量还可以是组合物的治疗有益作用超过其毒性或者不利作用的剂量。

[0552] 在一个实施方案中,以例如药物制剂形式被提供的结合试剂(例如,抗体分子)可以通过以下途径中的一种给药:口服给药、静脉给药、肌肉内给药、动脉内给药、皮下给药、心室内给药、透皮给药、皮肤内给药、直肠给药、阴道内给药、腹膜内给药、局部给药(作为液体、粉末、软膏剂、乳膏剂、喷雾剂或者滴剂)、粘膜给药、经鼻给药、口腔给药、肠内给药、舌下给药;气管内滴入法、支气管滴入法和/或吸入给药;和/或作为口服喷雾剂、鼻喷入法和/或烟雾剂给药。

[0553] 治疗方法的结合和示例性的第二试剂和其他试剂

[0554] 作为制剂(例如,药物组合物)形式被提供的结合试剂(例如,抗体分子)可以单独给药或者与一种或者一种以上其他治疗剂结合给药,例如,给药第二治疗剂或者其他治疗剂。

[0555] 在一些实施方案中,这种结合可以使抗体分子所需的剂量下降或者是其他治疗剂所需的剂量下降,这在一些实施方案中能减少副作用。在一些实施方案中,所述结合会使一种试剂或者两种试剂的传递或者效率增加。所述试剂或者治疗剂可以同时给药(例如,作为单一制剂对病人给药或者作为两个分离的制剂同时对病人给药)或者以任意顺序先后给药。

[0556] 这种第二试剂或者其他试剂包括疫苗、抗病毒剂和/或其他抗体。在典型的实施方案中,所述第二试剂或者其他试剂不是与结合试剂(例如,抗体分子)共同配制的,而在另一些实施方案中,是共同配制的。

[0557] 在一些实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)和第二试剂或者其他试剂可以被给药从而实现以下一种或者一种以上:一个的治疗水平或者治疗作用与另一个重叠;同时存在可检测水平的二者;或者结合时的治疗作用要大于缺少所述结合试剂(例如,抗体分子)或者第二试剂或者其他试剂时所观察到的治疗作用。在一些实施方案中,每个试剂都应该以对此试剂预先确定的剂量和时间表来给药。

[0558] 所述第二试剂或者其他试剂可以,例如,用于治疗或者预防流行性感冒。例如,这里提供的结合试剂(例如,抗体分子),例如治疗性抗体可以与疫苗结合给药,例如与这里所描述的疫苗或者流行性感冒肽混合物(也叫做鸡尾酒)结合给药,刺激病人免疫系统,预防A型流行性感冒特定菌株的感染。在其他实施例中,所述第二试剂或者其他试剂是抗病毒试剂(例如,抗神经氨酸苷酶(NA)试剂或者抗M2试剂)、止痛药、消炎药、抗生素、甾族试剂、第二治疗抗体分子(例如,抗-HA抗体)、辅剂、蛋白酶或者糖苷酶(例如,唾液酸酶)等等。

[0559] 示例性的抗病毒试剂包括,例如,疫苗,神经氨酸酶抑制剂或者核苷类似物,示例性的抗病毒试剂可以包括,例如,齐多夫定、更昔洛韦、阿糖腺苷、碘苷、三氟胸苷、膦甲酸、无环鸟苷、病毒唑、金刚烷胺、甲基金刚烷胺、沙奎那韦、利托那韦、 α -干扰素及其他干扰素、神经氨酸酶抑制剂(例如,扎那米韦(瑞乐沙®),奥司他韦(达菲®)、拉尼米韦、帕拉米韦)或者金刚乙胺(rimantadine)。示例性的第二抗体分子包括Ab 67-11(美国临时申请号61/645,453)、FI6(美国公开申请号:2010/0080813)、FI28(美国公开申请号:2010/0080813)、C179(Okuno et al., J.Virol. 67:2552-8,1993)、F10(Sui et al.,

Nat. Struct. Mol. Biol. 16:265,2009)、CR9114 (Dreyfus et al., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=dreyfus%20c%20lauren%20ns> Science 337:1343,2012) 或者CR6261 (参见,例如Ekiert et al., Science 324:246,2009)。因此,Ab 044 可以被用于与其他任意抗体结合。在其他实施方案中,可以给药两种或者更多种这里公开的结合试剂,例如,抗体分子,例如,Ab 044可以与Ab 032结合给药。在结合给药的情况下,两种试剂可以以相同剂量单位的一部分给药或者分别给药。其他可以有效治疗与流行性感冒病毒感染有关的症状的示例性的试剂是对乙酰氨基酚,阿司匹林,布洛芬,萘普生。

[0560] 在一个实施方案中,所述抗体分子和所述第二试剂或者其他试剂可以作为共同制剂被提供,并且使用所述共同制剂对主体给药。进一步的,还可以,例如,在给药所述共同制剂之前或者之后至少24小时,分别给药一个剂量的抗体制剂然后一个剂量的包括第二试剂或者其他试剂的制剂。在其他实施方案中,抗体分子和所述第二试剂或者其他试剂作为分离的制剂被提供,并且,给药步骤包括顺序给药抗体分子和第二试剂或者其他试剂。顺序给药可以在同一天进行(例如,在一个小时之内或者至少间隔3、6、或者12小时)或者在不同日进行。

[0561] 在一些实施方案中,所述抗体分子和第二试剂或者其他试剂作为单独的多个剂量分别按时给药。通常,抗体分子和第二试剂或者其他试剂分别根据一种方案给药。他们每个或者二者的给药方案可以是有规律的周期性的。对于抗体分子的给药方案可以与对于第二试剂或者其他试剂的给药方案具有不同的周期,例如,一个可以比另一个更加频繁的给药。在一个实施方案中,抗体分子和第二试剂或者其他试剂中的一个每周被给药一次,另一个每月给药一次。在另一个实施方案中,抗体分子和第二试剂或者其他试剂中的一个连续的给药,例如,在超过30分钟但小于1、2、4或者12小时的时间内连续给药,而另一个作为大药丸给药。在一些实施方案中,连续的给药时施用。在给药一个试剂和另一个试剂之间的时间可以是分钟、小时、天或者周。通过利用这里所描述的抗体分子还可以减少另一个治疗剂的剂量,例如,减少与另一个被给药的试剂有关的副作用。因此,结合可以使给药的所述第二试剂或者其他试剂的剂量与不存在抗体分子时所使用的剂量相比减少至少10%、20%、30%或者50%。可以使用任何合适的方法给药抗体分子和第二试剂或者其他试剂,例如皮下给药、肌肉内给药或者静脉内给药。

[0562] 在一些实施方案中,抗体分子和第二试剂或者其他试剂的每个都以单独治疗时相同的剂量给药。在其他实施方案中,结合给药时,所述抗体分子的剂量等于或者小于单独给药时实现功效所需的剂量。同样,第二试剂和其他试剂的剂量等于或者小于单独给药时实现功效所需的剂量。

[0563] 在一些情况下,这里描述的制剂,例如,包括具有这里所公开特点的抗体分子的制剂含有一种或者一种以上第二试剂或者其他试剂,并且与含有一种或者一种以上第二试剂或者其他试剂的制剂结合给药。

[0564] 在一些实施方案中,作为药物制剂被提供的结合试剂(例如,抗体分子)可以通过喷雾或者吸入的方式给药,所述制剂是颗粒群,例如,平均颗粒尺寸在4、5、6、7、8、9、10、11、12或者13微米中的颗粒。

[0565] 在一个实施方案中,将制剂(例如,给药的制剂)与免疫原或者疫苗一起施用。示例性的免疫原和疫苗描述在国际申请W0 2013/170139中,其全部内容通过引证在此并入本

文。

[0566] 试剂盒

[0567] 这里公开的制剂(例如,药物制剂),例如,通过这里所描述的方法产生的制剂可以在试剂盒中被提供(例如,被包装在试剂盒中)。所述试剂盒可以包括一种或者一种以上其他成分,例如,容器、缓冲液或者其他稀释剂,传递装置。

[0568] 在一个实施方案中,所述试剂盒包括用于对主体给药制剂(例如,药物制剂)的材料,例如,用于治疗或者预防流行性感冒病毒感染。例如,所述试剂盒可以包括以下一种或者一种以上或者全部:(a)容器,其中包括含有制剂(例如,药物制剂)的组合物,选择性的(b)容器,其中包括含有第二治疗剂的组合物,和选择性的(c)信息材料。

[0569] 在另一个实施方案中,所述试剂盒包括材料,用于在诊断试验中使用抗体分子,例如,在生物样品中检验血球凝集素(HA)。例如,所述试剂盒可以包括以下一种或者一种以上或者全部:(a)容器,其中包括含有制剂(例如,药物制剂)的组合物,选择性的(b)容器,其中包括一种试剂,例如,用可检测部分标记的试剂,从而检测所述抗体,例如用于酶联免疫吸附测定或者免疫组织化学测定,和选择性的(c)信息材料。在其他实施方案中,所述试剂盒包括制剂,例如,结合试剂(例如,抗体分子),其中包括可检测部分。

[0570] 在一个实施方案中,所述试剂盒包括用于放置结合试剂(例如,抗体分子)的固体底物,例如,小珠、量尺、芯片、等等。

[0571] 所述信息材料可以是说明、指导、市场材料或者涉及这里所描述的方法和/或使用试剂得到治疗效益或者用于诊断试验的其他材料。

[0572] 试剂盒的信息材料形式不受限制。在一个实施方案中,所述信息材料可以包括抗体生产、浓度、有效期、批次或者生产位置信息等的介绍。在一个实施方案中,所述信息材料涉及给药抗体的方法,例如,以适当的剂量、剂量形式或者给药方式(例如,这里所描述的剂量、剂量形式或者给药方式)给药,从而治疗患有感染(例如,病毒感染或者继发性感染(例如,继发性的细菌感染))的主体。

[0573] 在另一个实施方案中,所述信息材料涉及使用抗体分子进行诊断试验的方法,例如,检测生物样品中是否存在流行性感冒病毒。

[0574] 所述信息可以以各种形式被提供,包括印刷文字,电脑可读材料、录像或者录音或者其他能够提供基础材料链接或者地址的信息。

[0575] 除了结合试剂(例如,抗体分子)之外,试剂盒中的制剂可以包括其他成分,例如,溶剂或者缓冲液、稳定剂或者防腐剂。所述结合试剂(例如,抗体分子)可以以任何形式被提供,例如液体、干燥的或者冷冻干燥形式,和基本上纯的和/或无菌的形式。当所述试剂被提供在液体溶液中时,所述液体溶液通常是水溶液。当试剂以干燥形式被提供时,通常通过加入适当的溶液重新构成。所述溶剂,例如,无菌水或者缓冲液,可以选择性存在于试剂盒中。

[0576] 所述试剂盒可以包括一种或者一种以上容器,用于储存组合物或者包括试剂的组合物。在一些实施方案中,所述试剂盒包括分离的容器、分配器或者组合物隔间和信息材料。例如,所述组合物可以存在于瓶子、小瓶或者注射管中,并且所述信息材料可以存在于塑料套筒或者包裹中。在其他实施方案中,试剂盒的分离组件被包括在单个不可分割的容器中。例如,所述组合物存在于瓶子、小瓶或者注射管中,其上附着以标签形式存在的信息材料。在一些实施方案中,所述试剂盒包括许多(例如,一包)单独的容器,每个容器包括一

个或者一个以上单位剂量形式(例如,这里所描述的剂量形式)的结合试剂(例如,抗体分子)。所述容器中可以包括结合的单位剂量,例如,既包括抗体分子又包括第二试剂或者其他试剂的单位,例如,以理想比例存在的。例如,所述试剂盒可以包括多个注射器、安瓿、箔袋、气泡包装或者一系列包括单个结合单位剂量的卫生器材。试剂盒的容器可以是气密的、防水的(例如,对于适度或者蒸汽改变是不渗透的)、和/或不透光的。

[0577] 在一个实施方案中,所述试剂盒包括两个容器,其中一个包括制剂(例如,药物制剂)另一个包括辅剂。在一个实施方案中,所述试剂盒包括两个容器,其中一个包括以冷冻干燥粉末状的所述制剂(例如,药物制剂)并且另一个包含适合于再悬浮所述制剂(例如,药物制剂)的液体。在一个实施方案中,所述试剂盒进一步包括制剂的使用说明书。按照管理药品或者生物制品制造、使用以及销售的政府部门的要求,所述试剂盒可以包括注意事项,注意事项显示制剂已经被批准用于制造、使用和/或销售用于对人给药。所述制剂可以在密封的容器中被提供。所述制剂还可以作为液体或者冷冻干燥粉末状被提供,所述冷冻干燥粉末可以通过加入水中或者盐水中重新组成适于对主体给药的浓度。

[0578] 所述试剂盒选择性地包括用于给药制剂的装置,例如,用于传递颗粒或者烟雾剂的注射管或装置,例如,吸入器、喷雾器或者滴管或者其他适当的传送装置。所述装置可以预先装载有一种或者两种试剂,或者可以是空的,但适合于装载。

[0579] 诊断方法

[0580] 这里提供的结合试剂(例如,抗体分子)可以有效用于识别生物样品中是否存在流行性感冒,所述生物样品例如,病人样品,例如,液体样品,例如,血液、血清、唾液、粘液或者尿样品,或者组织样品,例如活检样品。

[0581] 在一个实施方案中,将病人样品与具有这里所公开特点的结合试剂(例如,抗体分子)相接触,并检测结合。可以使用多种形式和检测方法检验结合,例如,使用抗原捕获实验,例如,酶联免疫吸附测定或者蛋白质印迹实验,或者免疫组织化学测定。在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子)与不可溶基质耦合在一起被提供,所述不可溶基质例如,小珠或者其他底物,并且,使用检测房子检测血球凝集素(HA)的结合。

[0582] 结合试剂(例如,抗体分子)与血球凝集素(HA)的结合可以通过一种包括可检测部分的试剂进行检验,例如,所述试剂结合结合试剂(例如,抗体分子),例如,抗体。在一个实施方案中,所述结合试剂(例如,抗体分子),具有一可检测部分。适当的可检测部分包括酶(例如,辣根过氧化酶, β -半乳糖苷酶,荧光素酶,碱性磷酸酶,乙酰胆碱酯酶,葡萄糖氧化酶等等),放射性同位素示踪(例如, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I),半抗原,荧光标记(例如,FITC,若丹明,稀土元素磷光体,荧光素,异硫氰酸荧光素,若丹明,5-二甲胺-1-萘磺酰基氯化物,藻红蛋白等等),发磷光的分子,化学发光分子,发色团,发光分子,光亲和性分子,带颜色的颗粒或者亲合性配位体,比如生物素,二级报道子识别的预先决定多肽抗原决定簇(例如,白氨酸拉链对序列,或者二级抗体结合位点,金属结合结构域,抗原决定簇带)。在一些实施方案中,所述标记物通过多种长度的间隔体臂附着,从而减少潜在的位阻现象。

[0583] 在一个实施方案中,这里描述了检验人体内是否存在流行性感冒病毒的方法,并且,如果检验结果是阳性的,则给药这里提供的结合试剂(例如,抗体分子)。

[0584] 这里提供的结合试剂(例如,抗体分子,例如,抗体)可以用于细胞学测定,从而确定细胞中的HA。所述测定可以是比色定量。使用来自正常(非感染)个体的生物样品作为参

照。所述诊断试验可以在体外进行。

[0585] 还可以进行诊断试验从而确定培养基中的细胞感染,例如,在培养基中的哺乳动物细胞感染。所述抗体分子可被用于体外测定。

[0586] 由于具有这里所描述这里所公开的的抗体分子结合广谱血球凝集素(HA)亚类,具有这里所公开特点的试验可以用于检验感染上多种不同流行性感冒菌株的患者身上是否存在流行性感冒病毒。可以使用亚类特异性抗体进一步对病人样品进行检验,或者使用其他实验(例如,RFLP(限制性片断长度多形性)、PCR(聚合酶链式反应)、(RT-PCR)反转录聚合酶链式反应)、Northern印迹、Southern印迹或者DNA测序)迥异不确定病毒的具体菌株。

[0587] 在一个实施方案中,确定感染A型流行性感冒的病人可以进一步给药具有这里所公开特点的抗体分子,从而治疗感染。

[0588] 这里还提供了用于放置结合试剂(例如,抗体分子)的固体基质,例如,小珠、量尺、芯片、等等。

[0589] 这里公开的内容进一步通过以下实施例进行说明,下面的实施例不应该被看成是进一步的限制。

[0590] 这里所描述的抗血球凝集素(HA)抗体分子还公开在国际公开号W02013/170139,美国专利第8,877,200号、美国专利第9,096,657号和美国专利申请公开号US 2013/0302349中。上述每个公开内容的整体通过引证在此并入本文。

[0591]

表 4C 核酸序列和氨基酸序列

SEQ ID NO.	实验室编号	来源	备注	序列
1	n.a.	表 2	HC CDR1 的共有氨基酸序列	[S/T]Y[A/G]MH
2	n.a.	表 2	HC CDR2 的共有氨基酸序列	V[I/V/L]S[Y/F]DG[S/N][Y/N][K/R]YYADSVQG
3	n.a.	表 2	HC CDR3 的共有氨基酸序列	D[S/T][R/K/Q]LR[S/T]LLYFEWLS[Q/S]G[Y/L/V][F/L][N/D][P/Y]
4	n.a.	表 2	LC CDR1 的共有氨基酸序列	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D]YKNYLA
170	n.a.	表 2	LC CDR1 的共有氨基酸序列	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA
5	n.a.	表 2	LC CDR2 的共有氨基酸序列	W[A/G]S[T/A/Y/H/K/D][R/L]E[S/T]
6	n.a.	表 2	LC CDR3 的共有氨基酸序列	QQ[Y/H]YRTPP[T/S]
7	n.a.	表 2	HC FR1 的共有氨基酸序列	[E/Q]VQLLE[S/T]GGGLVKGQSLKLSCAASGFTF[S/T]
8	n.a.	表 2	HC FR2 的共有氨基酸序列	WVRQPPGKLEWVA
9	n.a.	表 2	HC FR3 的共有氨基酸序列	RFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAK
10	n.a.	表 2	HC FR4 的共有氨基酸序列	WG[A/Q]G[T/A][T/M][L/V]TVSS
11	n.a.	表 2	LC FR1 的共有氨基酸序列	[E/D][V/Q]MTQSP[D/S][S/T][L/V][A/S][V/A][S/T][L/V/R]G[E/D]R[A/M][T/S][N/T/Q/D/R/JC][K/R]SS
12	n.a.	表 2	LC FR2 的共有氨基酸序列	WYQQKPG[Q/K][P/A]PKLLIY
13	n.a.	表 2	LC FR3 的共有氨基酸序列	GVP[D/E/S]RFSGSGTDFLTITISLQ[A/P]ED[V/F/K/D]A[V/T]YYC
14	n.a.	表 2	LC FR4 的共有氨基酸序列	FG[G/Q/T/S]GTK[L/V][D/E]IK
15	15 VH15	表 3, 表 4A, 图 2	AbA18 的 HC VR 氨基酸序列; 图 1 显示了全部 HC 结构域; 图 5 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	EVQLLESGGGLVKGQSLKLSCAASGFTTFSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQMNLSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS

[0592]

28	28 VL28	表 3, 表 4A 图 3A	Ab A18 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 1 中显示了整个 LC 结构域; 图 6A 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITISLQA EDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
16	16 VH16	表 3 表 4A 图 2	Abs 014, 028 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSYGMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDKLRSLLYFEWLSGGLLDYWGQG AMVTVSS
29	29 VL29	表 3 表 4A 图 3A	Abs 014, 154, 157 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFSYKNYLAWYQQ KPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITISLQAE DVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
30	30 VL30	表 3 表 4A 图 3	Abs 028, 155 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQ KPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITISLQAE DVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
17	17 VH17	表 3 表 4A 图 2	Abs 001, 009, 017, 025, 160, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 202, 211 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTTFSYGMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAG TTLTVSS
31	31 VL31	表 3 表 4A 图 3A	Abs 001, 002, 003 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITISLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
18	18 VH18	表 3 表 4A 图 2	Abs 002, 010, B18, 026, 203, 212 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTTFSYGMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAG TTLTVSS
19	19 VH19	表 3 表 4A 图 2	Abs 003, 011, 019, 027, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 204, 213 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTTFTYAMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAG TTLTVSS

[0593]

32	32 VL32	表 3 表 4A 图 3A	Abs 009, 010, 011 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTSLFNFKNYLAWYQQ KPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITSSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
33	33 VL33	表 3 表 4A 图 3A	Abs 017, B18, 019 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPKLLIYFASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITSSLQAE VAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
34	34 VL34	表 3 表 4A 图 3A	Abs 025, 026, 027, 086 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLTSLFNFKNYLAWYQQ KPGQPKLLIYFASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITSSLQAE VAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
20	20 VH20	表 3 表 4A 图 2	Ab 086 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKGPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPP GKGLEWVAVVSFDGNNRYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSGGVLDYWGQG AMVTVSS
21	21 VH21	表 3 表 4A 图 2	Abs 154,155 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKGPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKRYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSGGVLDYWGQG AMVTVSS
22	22 VH22	表 3 表 4A 图 2	Abs 157, 159 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKGPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKRYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSGGVLDYWGQG AMVTVSS
35	35 VL35	表 3 表 4A 图 3A	Ab 159 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTWSYKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTITSSLQA EDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
36	36 VL36	表 3 表 4A 图 3A	Ab 160 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMSQSPDTLAVTLGERASINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPKVLIYWASARETGVPERFSGSGGTDFLTITSSLQA EDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLEIK
37	37	表 3	Abs 186, 194 的 LC VR 的氨基酸序列;	EIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ

[0594]

VL37	表 4A	图 6A 显示了 ID 版;	KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
38 VL38	表 3 表 4A 图 3A	Abs 187, 195 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
39 VL39	表 3 表 4A 图 3A	Abs 188, 196 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
40 VL40	表 3 表 4A 图 3A	Abs 189, 197 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
41 VL41	表 3 表 4A 图 3A	Abs 190, 198 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
42 VL42	表 3 表 4A	Abs 191, 199 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
43 VL43	表 3 表 4A 图 3A	Abs 192, 200 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
44 VL44	表 3 表 4A 图 3A	Abs 193 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQ KPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQQHYRTPPSFGTGKLDIK
45 VL45	表 3 表 4A	Abs 202, 203, 204, 210, 031, 032, 033, 034 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK

[0595]

46	46 VL46	图 3A 表 3 表 4A 图 3A	ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列 Abs 211, 212, 213, 219, 037, 038, 039, 040 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRSSQSIITFNKYKNLYLWVYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
23	23 VH23	表 3 表 4A 图 2	Abs 210, 219 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTTFTSYGMHWVVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAG TTLTVSS
24	24 VH24	表 3 表 4A 图 2	Abs A001, A002, A003, A010, A011, 031, 037 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTTFTSYAMHWWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTLTVSS
47	47 VL47	表 3 表 4A 图 3A	Abs A001, 004, 007, 016 的 LC VR 的氨基 酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	DIVMTQSPDTLAVTLGERATIQCCKSSQTVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTITSLQA EDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
48	48 VL48	表 3 表 4A 图 3A	Abs 002, 005, 008, A017 的 LC VR 的氨基 酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	DIVMTQSPDTVAVTVGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
25	25 VH25	表 3 表 4A 图 2	Abs 004, 005, 006, 012, 013, 032, 038, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 067, 068, 069, 070, 073, 074, 075, 076, 077 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序 列	QVQLLETTGSGGLVKPGQSLKLSCAASGFTTFTSYAMHWWVVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTLTVSS
49	49 VL49	表 3 表 4A	Abs A003, 006, A009, C18 的 LC VR 的氨 基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	DIVMTQSPDTVAVTVGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRFSGSGGTDFTLTISLQA

[0596]

26	26 VH26	图 3A 表 3 表 4A 图 2	Abs 007, 008, A009, A14, A015, 033, 039 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版; MNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRRLTLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTLTVSS	EDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK EVQLLESGGGLVKPQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWRQPP GKGLEWAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRRLTLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTLTVSS
50	50 VL50	表 3 表 4A 图 3A	Abs A010 012, A14, A019 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	DIVMTQSPDTLAVTVGERATIRCKSSQTVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWASTRESGVPDFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
51	51 VL51	表 3 表 4A 图 3A	Ab A011, 013, 015 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6A 显示了 ID 版;	DIVMTQSPDTLAVSRGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWASTRESGVPDFRFSGSGGTDFTLTISLQA EDEAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
27	27 VH27	表 3 表 4A 图 2	Abs 016, A017, C18, A019, 034, 040 的 HC VR 氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKPQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWRQPP GKGLEWAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRRLTLLYFEWLSQGYFDPWGQG TTLTVSS
60	60 VL60	表 3 表 4A 图 3B	Ab 043 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQYYRTPPSFSGQGTKVEIK
52	52 VL52	表 3 表 4A 图 3B	Abs 044, 071, 072, 078 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版; 实施例 1 显示了核酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
57	57 VL57	表 3 表 4A	Ab 045 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQPE DVATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

[0597]

59	59 VL59	图 3B 表 3 表 4A 图 3B	Ab 046 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DDATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
55	55 VL55	表 3 表 4A 图 3B	Ab 047 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSKLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
58	58 VL58	表 3 表 4A 图 3B	Ab 048 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DKATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
54	54 VL54	表 3 表 4A 图 3B	Ab 049 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSKLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
56	56 VL56	表 3 表 4A	Ab 050 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSDDLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
53	53 VL53	表 3 表 4A 图 3B	Ab 051 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSTLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
61	61 VL61	表 3 表 4A 图 3B	Ab 052 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNFKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
153	153 VL153	表 3 表 4A	Ab 067 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFQYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFLTITISLQPE

[0598]

154	154 VL154	图 3B 表 3 表 4A 图 3B	Ab 068 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITFRYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
155	155 VL155	表 3 表 4A	Abs 069, 079 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITFEYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
156	156 VL156	表 3 表 4A 图 3B	Ab 070 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
162	162 VL162	表 3 表 4A 图 7	Ab 071 的 HC VR 氨基酸序列	EVQLLEGGGLVKPGQSLKLSCAASGFSFSTYAMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADTVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTLTVSS
163	163 VL163	表 3 表 4A 图 7	Ab 072 的 HC VR 氨基酸序列	EVQLLEGGGLRKPQSLKLSCAASGFSFSTYAMHWVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTLTVSS
165	165 VL165	表 3 表 4A 图 7	Ab 073 的 LC VR 的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITWNYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
166	166 VL166	表 3 表 4A 图 7	Abs 074, 080 的 LC VR 的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITWDYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
167	167	表 3	Ab 075 的 LC VR 的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITWQYKNYLAWYQQ

[0599]

VL167	表 4A 图 7			KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
168	表 3 表 4A 图 7	VL168	Ab 076 的 LC VR 的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITWRYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
169	表 3 表 4A 图 7	VL169	Abs 077, 081 的 LC VR 的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITWEYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
164	表 3 表 4A 图 7	VL164	Abs 078, 079, 080, 081 的 HC VR 氨基酸 序列	QVQLLETGGGLVKGPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQG TTVTVSS
161	表 4A 图 2	HC161	HC VR 的共有氨基酸序列; 图 5 显示了 ID 版;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVVRQPP GKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSGGLLDYWGQG AMVTVSS
62	表 4A 图 3B	LC62	LC VR 的共有氨基酸序列; 图 6B 显示了 ID 版;	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVTTCRSSQSITFNYKNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
96	表 4B 图 5	15-ID	Ab A18 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显 示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVVRQ PPGKLEWVAVISYDGSYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGA GTTLVSS
110	表 4B 图 6A	28-ID	Ab A18 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版	IDEIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWY QQKPGPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQYRTPPTFGGKLDIK
97	表 4B 图 5	16-ID	Abs 014, 028 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVVRQ PPGKLEWVAVVSYDGSNKNYYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDTKLRSLLYFEWLSGGLLDYWG

[0600]

111	29-ID	表 4B 图 6A	Abs 014, 154, 157 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	QGAMVTVSS IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTLSLQ AEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
98	17-ID	表 4B 图 5	Ab 001, 009, 017, 025, 160, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 202, 211 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWG AGTLLTVSS
112	30-ID	表 4B 图 6A	Abs 028, 155 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTLSLQ AEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
99	18-ID	表 4B 图 5	Abs 002, 010, B18, 026, 203, 212 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWG AGTLLTVSS
113	35-ID	表 4B 图 6A	Ab 159 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTWYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTLSLQ AEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
100	19-ID	表 4B 图 5	Abs 003, 011, 019, 027, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 204, 213 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWG AGTLLTVSS
114	31-ID	表 4B 图 6A	Abs 001, 002, 003 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQVTFYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTLSLQ AEDVAVYYCQQHYRTPPTFGGGTKLDIK
101	21-ID	表 4B 图 5	Abs 154,155 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKGQSLKLSCAASGFTFSYGMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSGGLLDYWG QGAMVTVSS

[0601]

115	32-ID	表 4B 图 6A	Abs 009, 010, 011 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLSEFNKYNLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDFRFSGSGGTDFTLTSSLQ AEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
102	22-ID	表 4B 图 5	Abs 157, 159 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAAASGFTFTTYAMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFEWLSGGLLDYWG QGAMVTVSS
116	33-ID	表 4B 图 6A	Abs 017, B18, 019 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLSEFNKYNLAWY QQKPGQPPKLLIYFASSTRESGVPDFRFSGSGGTDFTLTSSLQ EDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
103	20-ID	表 4B 图 5	Ab 086 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAAASGFTFTTYAMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFEWLSGGLLDYWG QGAMVTVSS
117	34-ID	表 4B 图 6A	Abs 025, 026, 027, 086 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQTLSEFNKYNLAWY QQKPGQPPKLLIYFASSTRESGVPDFRFSGSGGTDFTLTSSLQ EDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
104	23-ID	表 4B 图 5	Abs 210, 219 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAAASGFTFTSYGMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFEWLSQGYFNPWG AGTTLTVSS
118	36-ID	表 4B 图 6A	Ab 160 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMSQSPDTLAVTLGERASINCKSSQTLSEFNKYNLAWY QQKPGQPPKLLIYWASARETGVPERFSGSGGTDFTLTSSLQ AEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLEIK
105	24-ID	表 4B 图 5	Abs A001, A002, A003, A010, A011, 031, 037 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAAASGFTFTSYAMHWVRQ PPGKGLEWVAVVSYDGNKYYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLSRLSLLYFEWLSQGYFNPWG QGTTLTVSS

[0602]

119	45-ID	表 4B 图 6A	Abs 202, 203, 204, 210, 031, 032, 033, 034 的 LC VR 的氨基酸序列 ; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQP EDFATYVCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
106	25-ID	表 4B 图 5	Abs 004, 005, 006, 012, 013, 032, 038, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 067, 068, 069, 070, 073, 074, 075, 076, 077 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDVQLETTGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFTSYAMHWWVRQ PPGKGLEWVAVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWG QGTTLTVSS
120	46-ID	表 4B 图 6A	Abs 211, 212, 213, 219, 037, 038, 039, 040 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISSLQP EDFATYVCQQHYRTPPSFGQGTKEIK
107	26-ID	表 4B 图 5	Abs 007, 008, A009, A14, 015, 033, 039 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLESGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFTSYAMHWWVRQ PPGKGLEWVAVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRLLYFEWLSQGYFNPWG QGTTLTVSS
121	37-ID	表 4B 图 6A	Abs 186, 194 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNPKNYLAWY QQKPGQPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQHYRTPPSFGTGTKEIK
108	27-ID	表 4B 图 5	Abs 016, A017, C18, A019, 034, 040 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLESGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFTSYAMHWWVRQ PPGKGLEWVAVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRLLYFEWLSQGYFNPWG QGTTLTVSS
122	38-ID	表 4B 图 6A	Abs 187, 195 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNPKNYLAWY QQKPGQPKLLIYWASTRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQHYRTPPSFGTGTKEIK
109	161-ID	表 4B 图 5	共有 ID 的 HC VR 氨基酸序列; 图 2 中显示了非 ID 版;	IDEVQLESGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFTSYAMHWWVRQ PPGKGLEWVAVSYDGNKYKYADSVQGRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSGGLLDYWG

[0603]

123	39-ID	表 4B 图 6A	Abs 188 的 LC VR 的氨基酸序列, 196; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	QQAMVTVSS IDEIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
124	40-ID	表 4B 图 6A	Abs 189, 197 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
125	41-ID	表 4B 图 6A	Abs 190, 198 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
126	42-ID	表 4B 图 6A	Abs 191, 199 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
127	43-ID	表 4B 图 6A	Abs 192, 200 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
128	44-ID	表 4B 图 6A	Abs 193 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDEIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
129	47-ID	表 4B 图 6A	Abs A001, 004, 007, 016 的 LC VR 的氨基 酸序列	IDDIVMTQSPDTLAVTLGERATIQCSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
130	48-ID	表 4B 图 6A	Abs 002, 005, 008, A017 的 LC VR 的氨基 酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIVMTQSPDVAVTVGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
131	49-ID	表 4B 图 6A	Abs A003, 006, A009, C18 的 LC VR 的氨基 酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIVMTQSPDVAVTLGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK
132	50-ID	表 4B 图 6A	Abs A010 012, A14, A019 的 LC VR 的氨基 酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIVMTQSPDVAVTVGERATIRCKSSQTVTFNYKNYLAWY QQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPPDRFSGSGGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCCQQHYRTPPSFGGQTKLDIK

[0604]

133	51-ID	表 4B 图 6A	Ab A011, 013, 015 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	AEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK IDDIVMTQSPDTLAVSRGERATIDCKSSQVTFNYKNYLAWY QKPGKAPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGGTDFTLTISLQ AEDEAVYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
134	52-ID	表 4B 图 6A	Abs 044, 071, 072, 078 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
135	53-ID	表 4B 图 6A	Ab 051 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
136	54-ID	表 4B 图 6A	Ab 049 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
137	55-ID	表 4B 图 6A	Ab 047 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
138	56-ID	表 4B 图 6A	Ab 050 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
139	57-ID	表 4B 图 6A	Ab 045 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDVATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
140	58-ID	表 4B 图 6A	Ab 048 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDKATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
141	59-ID	表 4B 图 6A	Ab 046 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ EDDATYYCQQHYRTPPSFGQGTCLDIK
142	60-ID	表 4B 图 6A	Ab 043 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRSSQSITFDYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGGTDFTLTISLQ

[0605]

143	61-ID	表 4B 图 6A	Ab 052 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK IDDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK
157	153-ID	表 4B 图 6A	Ab 067 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK
158	154-ID	表 4B 图 6A	Ab 068 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK
159	155-ID	表 4B 图 6A	Abs 069, 079 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK
160	156-ID	表 4B 图 6A	Ab 070 的 LC VR 的氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK
144	62-ID	表 4B 图 6A	共有 ID 的 LC VR 氨基酸序列; 图 3A-3B 中显示了非-ID 版;	IDDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRSSQSITFNKYKNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQP EDFATY CQQY YRTPPSFGQGT KVEIK
63	VH16	实施例 I	Abs 014, 028 的 HC VR 的核酸序列	GAGGTACAGCTCCTCGAATCGGGAGGGGACTGGTCAAA CCCGGTCAATCGTCAAACTCTCGTGTGCAGCGTCAGGT TTACGTTCAAGTCAATGGATGGACTGGTGGTCCGCCAGCCT CCGGAAAGGACTGGAGTGGTGGGCAAGTCCGTCGTAT GACGGAGCAATAAGTACTACGCCGATTCAGTCAAGGTC GGTTACCATTCGAGGATAACAGCAAGAACACCGCTCTA CTTGAGATGAACACTTAGAGCGGAAAGATACGGCTGTG TACTATTGGCCAAAGACACAAAGCTGGATCCCTGTTGTA CTTCGAATGTTGCTCCCGGCTTGTGACTATTGGGGGC AGGGGCCATGGTCCAGTATCCAGCGCGTCCGACTAAGGG GCC

[0606]

64	VL29	实施例 1	Abs 014, 154, 157 的 LC VR 的核酸序列	GAGATCGTGATGACGCAGAGAGCCCGATAGCCTCGCTGTCT CATTGGGGAAACGGGCCACGATTAACCTGCAAATCCTCACA GTCGGTGACTTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCAIAGGTATC AGCAGAAAGCCGGGTCAACCCCAAACCTGTTGATCTACTG GGCCTCCACACCGGAGTCGGGAGTCCCGGACCGGATTTTCG GGTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACCCCTCAACAATTTCAATC GCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTATTGTCAAGCAG TATTACAGAAACCTCCACCTTCGGAGGGGGAACGAAAC TTGACATCAAGGGATCC
65	VL30	实施例 1	Abs 028, 155 的 LC VR 的核酸序列	GAGATCGTGATGACGCAGAGAGCCCGATAGCCTCGCTGTCT CATTGGGGAAACGGGCCACGATTAACCTGCAAATCCTCACA GTCGGTGACTTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCAIAGGTATC AGCAGAAAGCCGGGTCAACCCCAAACCTGTTGATCTACTG GGCCTCCACACCGGAGTCGGGAGTCCCGGACCGGATTTTCG GGTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACCCCTCAACAATTTCAATC GCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTATTGTCAAGCAG TATTACAGAAACCTCCACCTTCGGAGGGGGAACGAAAC TTGACATCAAGGGATCC
66	VH15	实施例 1	Ab A18 的 HC VR 的核酸序列	GAAGTGCAACTCCTCGAGTCAGGAGGAGGTTTGGTGAAA CCGGTCAAGTCTTGAAACTGAGCTGTGCAGCAAGCGGGT TCACGTTACGTCGTACGGCATGCACCTGGGTACGGCAGCC TCCCGGAAGGACTTGAATGGGTCCCGCTCATCTCATA GACGGTTCGTACAATACTATGGGATAGCGTGCAAGGTC GCTTCACAATTTCCCGGACAATTGGAAGATACACTGTAT CTTCAGATGAATCGCTCAGGGCTGAGGACACGGCGGTCT ATTACTGGCGGAAGGATTCGGACTCAGATCCCTTTGTAC TTTGTAGTGGTGTCCGAGGGGATTTCAACCCATGGGGAG CCGGAACCACTTTGACCGTATCAAGCGGCTCAACAAAGGG GCC
187	VL28	实施例 1	Ab A18 的 LC VR 的核酸序列	GAAATTTGTAATGACGCAGAGCCCTGATAGCCTTGCCGTGTCT CCTGGGTGAGAGGGCGACAATCAATTTGAAGTCAATCAGCAG

[0607]

149	VL52	实施例 1	Abs 044, 071, 072, 078 的 LC VR 的核酸序列	<p>TCGGTCAGTACA ACTACA AGAACTACCTGGGGTGGTATC AACAGAAACCCGGGAGCCGCCCAATTGCTCATCTATTG GGCTTCGACACGGGAGTCCGGGTGCCAGACCCTTCTCC GGTTCAGGATCGGGA ACTGACTTACAGTTGACTATTTCGT CCTCCAGGCAGAGATGATGCCGTCTACTATTGCCAACA GTATTACAGAACGCCGCTTACATTTGGAGGGGGACCAAA CTTGACATCAAGGGATCCGTGGCCGCCCCAGCGTCTTCAT CTTCCCGCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGGCAACGGC CAGCGTGGTGCCTCCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAG GCGAAGGTCCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGAAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGC AAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCCTGCCGAG GTGACCCACCAAGGGCTCTCGAGCCCCCGTGACCAAGAGC TTCAACCGGGGGAGTG</p>
				<p>GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCAATGTCGGCCTC CGTGGGTGATAGGTGTCACGATCACGTGCCGGAGCAGCCAG TCCATCACCTTCAATTACAAA AACTATTTGGCATGGTATCA ACAGAAACCCGGAAGGCCCGGAAGCTCTGATCTACTG GGGTTCATATCTTGAGTCGGGGTGCCTCGAGATTTTCGG GCAGCGGATCAGGGACGGATTTACCGCTGACCAATTCGTC ACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTACTGTCAACAG CACTACAGGACACCCCACTCTTCGGACAGGGGACTAAAG TAGAAATCAAGGGATCCGTGGCCGCCCCAGCGTCTTCAT CTTCCCGCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGGCAACGGC CAGCGTGGTGCCTCCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAG GCGAAGGTCCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGAAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGC AAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCCTGCCGAG GTGACCCACCAAGGGCTCTCGAGCCCCCGTGACCAAGAGC</p>

[0608]

150	VL45	实施例 I	Abs 202, 203, 204, 210, 031, 032, 033, 034 的 LC VR 的核酸序列	<p>TTCACCGGGGGAGTGCTGA GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCAATTGTCCGCCTC CGTGGGTGATAGGGTACGATCACGTGCCGGAGCAGCCAG TCCATCACCTTCAATTACAAAAACTATTTGGCATGGTATCA ACAGAAACCCGGAAAGGCCGCGAAGCTCCTGATCTACTG GGGTTCATATCTTGAGTCGGGGTCCGTCGAGATTTCCGG GCAGCGGATCAGGGACGGATTCACGCTGACCATTTCCGT ACTCCAGCCGAGGACTTTGGACATATTACTGTCAACAG CACTACAGGACACCCCATCTTTCGGACAGGGGACTAAAG TAGAATCAAGGATCCGTGGCCGCCCCAGCGTCTTCAT CTCCCGCCAGGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACCGG CAGGTGTGTCCCTCTGAACAACCTTACCCCGCGAG GCGAAGTCCAGTGGAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGAACAGCCAGGAGAGCTGACCGAGCAGGACTCGAAG GACGACCTACAGCTCAGCAGCAAGCTGACGCTGAGC AAGCCGACTACGAGAGCAAGGTTACGCTGCGGAG GTGACCCACCCAGGGGCTCTCGAGCCCGTGACCAAGAGC TTCACCGGGGGAGTGCTGAGAATTC</p>
151	VH25	实施例 I	Abs 004, 005, 006, 012, 013, 032, 038, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 067, 068, 069, 070, 073, 074, 075, 076, 077 的 HC VR 的核酸序列	<p>CAGGTACAATTGCTTGAGACAGGTGGAGGACTCGTGAAGC CAGGTCAAGTCAATTGAAACTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTT CACATTCACCTCCACGCGATGCACCTGGTCCGCCAGCCTC CCGGAAAGGGACTTGAGTGGTCCGCTGTGGTATCGTATGA TGGGAATTACAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGG TTTACGATTAGCAGGGACAACCTCGAAGATAACCTTTACCT CCAATGAACCTCGCTCCGAGCGGAGGACACGGCGGTGTAT TACTGCCGGAAGGATTCACGGTTGAGATCGCTCTATTT TGAATGGTTGTACAGGGGTACTCAACCCGTGGGGTCAG GGAACAACACTGACCCCTCAGCTCAGCCTCGACTAAAGGG CCCAGCGTGTCCCGCTGGCCCCCAGCAAGAGCACCA GCGGCGGACCGCCCGCTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTA CTTCCCGGAGCCCCGTGACCGTGTGTTGGAACAGCGGGCGG</p>

[0609]

	VH24	实施例 I	Abs A001, A002, A003, A010, A011, 031, 037 的 HC VR 的核酸序列	<p>CTGACGAGCGGGTCCACACCTTCCCGGCGGTGCTGCAGA GCAGCGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCAACCGTGCC CAGCAGAGCCTGGGACCCAGACATCATCTGCAACGTG AACCAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAAGAGGTG GAGCCCCGAAGAGCTGCGACAAAACACTCACATGCCCA CCGTGCCCAAGGTACTGAACTCTGGGGGACCGTCACTCT TCCCTTCCCCCACAACCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGTACCCTGCTGGTCAAGAGTACAA CGTCTGCACCCAGGACTGGTGAATGGCAAGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCACAAGCCCTCCAGCCCATCGAG AAACCATCTCCAAGCCAAAAGGTGAGCCCGGAGAACCA CAGGTGTACACCCCTGCCCATCCCGGATGAGCTGACCA AGAACAGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGGCACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAATAAGACAGCCCTCCCGTGGTGA CTCCGACGGCTCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA AGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA</p>
152	VH24	实施例 I	Abs A001, A002, A003, A010, A011, 031, 037 的 HC VR 的核酸序列	<p>GAAGTACAATTGCTTGTGAGTCGGGTGGAGGACTCGTGAAGC CAGGTCAAGTCAATGAAACTGAGCTGTGCCGATCCGGGTT CACATTCACCTTCCACGCGATGCACCTGGTCCGCCAGCCTC CCGAAAGGGACTTGAAGTGGTCCGCTGTGGTATCGTATGA TGGGAATTACAATACTATGCAGACTCCCGTGAAGGCCGG TTTACGATTAGCAGGACAACCTCGAAGATAACCTTTACCT CCAATGAACCTCGCTCCGAGCGGAGGACACGGCGGTGTAT TACTGCCGGAAGGATTACCGTTGAGATCGCTCTATTT TGAATGGTTGTACAGGGGTACTTCAACCCGTGGGGTCAG</p>

[0610]

	94	15	图 1	Ab A18 的 HC 氨基酸序列	<p> GGAAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAAGGG CCCAGCGTGTCCCGCTGGCCCCAGCAAGAGCACCA GCGCGGACCGCCCGCTGGCTGCCTCGTCAAGGACTA CTTCCCGAGCCCGTGAACCGTGTGTGGAACAGCGGCGCG CTGACGAGCGGGTCCACACCTTCCCGGCGGTGCTGCAGA GCAGCGCCTTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCAACCGTGCC CAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACGTACATCTGCAACGTTG AACACAAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAAGAAAGTG GAGCCCCGAAAGCTGCGACGGTACCCACACATGCCAC CGTGCCAGGTACTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTT CCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCC GGACCCCTGAGTCCATCGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGAAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCCTGTGGTCAAGCTCCTCAC GTCTGCACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGT GCAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAA AACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCCACA GGTGTACACCCCTGCCCTCCCGGATGAGCTGACCAAG AACAGGTCAAGCTGACCTGCCCTGGTCAAGGCTTCTATC CCAAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCCAGCCCTCCCGTGTGGACTC CGACGGTCTCTTCTCTTACAGCAAGCTCACCCGTGGAC AAAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCG TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAG CCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA </p>
94	15	图 1	Ab A18 的 HC 氨基酸序列	<p> EVQLLESGGGLVKKPQSLKLSCAASGRFTTSYGMHWVRQPP GKGLEWVAIVSYDGSYKYADSVQGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAG TTLTVSSASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ </p>	

[0611]

188	28	图 1	Ab A18 的 LC 氨基酸序列	TYICNVNHPKPSNTKVDKKEVPPKSCDKTHTCPCPCGTELLGG PSVFLFPPKPKDMLMISRPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVFVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTIKAKGEPREPOVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSP GK EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQ QKPGQPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGGTDFLTISLQA EDVAVYYCQYYRTPPTFGGKLDIKGSVAAPSVFIPPSDE QLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGE
145	n.a.	参阅文本	Ab 044 的 LC CDR1 氨基酸序列	QSITFDYKNYLA
146	n.a.	参阅文本	F16 VK 的 LC CDR1 氨基酸序列	KSSQSVTFNYKNYLA
147	n.a.	参阅文本	F16 VK 的 LC CDR2 氨基酸序列	WASARES
148	n.a.	参阅文本	F16 VK 的 LC CDR3 氨基酸序列	QQHYRTPPT
68	n.a.	参阅文本	Abs 044, 069, 032, 031 的 HC CDR1 氨基酸序列	SYAMH
69	n.a.	参阅文本	Abs 044, 069, 032, 031 的 HC CDR2 氨基酸序列	VVSYDGNKYKYADSVQG
70	n.a.	参阅文本	Abs 044, 069, 032, 031 的 HC CDR3 氨基酸序列	DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP
71	n.a.	参阅文本	Abs 032, 031 的 LC CDR1 氨基酸序列	QSITFNKNYLA
72	n.a.	参阅文本	Abs 044, 069, 032, 031 的 LC CDR2 氨基酸序列	WGSYLES
73	n.a.	参阅文本	Abs 044, 069, 032, 031 的 LC CDR3 氨基酸序列	QQHYRTPPS

[0612]

74	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 HC FR1 氨基酸序列	QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT
75	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 HC FR2 氨基酸序列	WVRQPPGKLEWVA
76	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 HC FR3 氨基酸序列	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
77	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 HC FR4 氨基酸序列	WGQGTTLTVSS
78	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 LC FR1 氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRSS
79	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 LC FR2 氨基酸序列	WYQQKPGKAPKLLIY
80	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 LC FR3 氨基酸序列	GVPSRFGSGSGTDFLTITLTISSLQPEDFATYYC
81	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 LC FR4 氨基酸序列	FGQGTKVEIK
82	n.a.	参阅文本	Ab 031 的 HC FR1 氨基酸序列	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT
83	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC CDR1 氨基酸序列	KSSQSVTYNYKNYLA
84	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC CDR2 氨基酸序列	WASTRES
85	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC CDR3 氨基酸序列	QQYYRTPPT
86	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 HC CDR1 氨基酸序列	SYGMH
87	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 HC CDR2 氨基酸序列	VISYDGSYKYVADSVQG
88	n.a.	参阅文本	HC CDR3 的氨基酸序列	DSELRSLLYFEWLSQGYFNP
89	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 HC FR4 氨基酸序列	WGAGTTTLTVSS
90	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC FR1 氨基酸序列	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINC
91	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC FR2 氨基酸序列	WYQQKPGQPPKLLIY
92	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC FR3 氨基酸序列	GVPDFRFGSGSGTDFLTITLTISSLQAEVDVAVYYC
93	n.a.	参阅文本	Ab A18 等的 LC FR4 氨基酸序列	FGGGTKLDIK
171	n.a.	参阅文本	Ab 078 等的 HC FR4 氨基酸序列	WGQGTTLTVSS
172	n.a.	参阅文本	Ab 069 的 LC CDR1 氨基酸序列	QSITFEYKNYLA
173	n.a.	参阅文本	H3 HA1 的氨基酸序列	QDLPGNDNSTATCLGHHAVPNGTLVKITITDDQIEVVTNATEL VQSSSTGKICNNPHRILDGIDCTLIDALLGDPHCDVFNQNETW DLFVERSKAFSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTFLEFITEGFTW TGVTQNGGSNACKRGPVGSVGGFFSRLNWLTKSGSTYPVNLVNTM

[0613]

174	n.a.	参阅文本	H3 HA2 的氨基酸序列	PNNDFDKLYIWGIHHPSTNQEQTSLYVQASGRVTVSTRSQ QTIPNIGSRPWVRLSSRSIYWTVKPGDVLVINSNGNLIAP RGYFKMRTGKSSIMRSDAPIDTCISECITPNGSIPNDKPFQNV NKITYGACPKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR GLFGAAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSEGTGQAADLKST QAAIDQINGKLNRIEKTNEKFHQIEKEFESEVEGRIQDLEKYV EDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMKNLFEKTRRQL RENAEEMGNGCFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEAL NNRFQIKG
175	n.a.	图 4	F16 的 HC VR 氨基酸序列	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCVASGFTFSTYAMHWVRQAP GRGLEWVAVISYDGNKYKYADSVKGRFSIRDNSNNTLHLE MNTLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDPWGQGT LVTVTS
176	n.a.	图 4	F1370 的 HC VR 氨基酸序列	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQA PGKLEWVAVISYDGNKYKYADSVRGRFTISRDNKNTLNL DMNSLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDHWGQ GTLVTVSS
177	n.a.	图 4	F16 变体 1 的 HC VR 氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQA PGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDYWGGQ TLVTVSS
178	n.a.	图 4	F16 变体 3 的 HC VR 氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAP GKLEWVAVISYDANIKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGGQ TLVTVSS
179	n.a.	图 4	F16/370 的 HC VR 氨基酸序列	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQA PGKLEWVAVISYDGNKYKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLE MNSLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDHWGQ TLVTVSS
180	n.a.	图 4	F16 的 κ LC VR 的氨基酸序列	DIQMTSQPDSLAVSLGARATINCKSSQSVTFNYKNYLAWYQ QKPGQPKVLIYWASARESGVPDFRFSGSGGTDFTLTISLQA

[0614]

181		参阅文本	HI HA1 的氨基酸序列	EDVAVYYCQQHYRTPPTFGQGTKVEIK TNADTICIGYHANNSTDVDTVLEKNVTVTHSVNLLLED SHN GKCLKLKGIAPLQLGKCNIAAGWLLGNPECDLLLTASSWSYIV ETSNSENGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFKEFIFPKTSSWP NHETTKGVTAACSYAGASSFYRNLLWLTCKGSSYPKLSKSY VNNKGKELVVLWGVHHPPTGTDQQSLYQNADAYVSVGSSK YNRRFTPEIAARPKVRDQAGRMNYWTLLEPGDTITFEATG NLIAPWYAFALNRGSGSIITSDAPVHDCNTKCCQTPHGA INSS LPFQNIHPVTIGECPKYVRSTKLRMATGLRNIPSIQS
182		参阅文本	HI HA2 的氨基酸序列	GLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSYAADQKS TQNAIDGITNKVNSVIEKMNTQFTAVGKEFNLERRIENLNK KVDDGFLDIWITYNAELLVLENERITLDFHDSNVRNLYEKVK SQLKNNAKEIGNGCFEFYHKCDDACMESVRNGTYDYPKYS EESKLNREEIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSLGAIS FWMCSNGSLQCRICI

[0615] 实施例

[0616] 实施例1.抗血球凝集素(HA)抗体的设计

[0617] 计算机涉及靶向病毒血球凝集素 (HA) 的人类抗体 (IgG)。血球凝集素 (HA) 调解病毒与宿主细胞表面受体的结合, 以及细胞膜与病毒封套的融合, 使病毒进入。这里所描述的抗体分子被设计阻断HA的基因融合活性。

[0618] 所有的抗体构建物都是以人IgG1结构 (γ 1重链和 κ 轻链) 为基础的。通过计算机设计在VH(可变重链区) 和VL(可变轻链区) 中的点突变。这些突变位于CDR(互补决定区) 之内或者之外。设计突变, 例如, 用于修饰抗原结合性质 (例如, 产生更强壮或者较弱的结合亲和性), 或者用于稳定结构, 或者改善表达性质等等。

[0619] 图1中提供了一个名为A18抗体的重链和轻链序列。

[0620] 表3中显示了示范性的计算机设计抗体的重链和轻链对, 如上面具体实施方式部分所述。

[0621] 下面提供了对抗体Ab A18、Ab 031、Ab 032、Ab 044、Ab 014和Ab 028各个抗体的可变重链和可变轻链进行的DNA测序。

[0622] VH16:

[0623]

```
GAGGTACAGCTCCTCGAATCGGGAGGGGACTGGTCAAACCCGGTCAATCGCTCAAACCTCTCGTGTGC
AGCGTCAGGTTTTACGTTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTCCGCCAGCCTCCGGGAAAGGGACTGG
AGTGGGTGGCAGTCGTGTCTGATGACGGGAGCAATAAGTACTACGCCGATTCAGTGCAAGGTCGGTTT
ACCATTTTCGAGGGATAACAGCAAGAACACGCTCTACTTGCAGATGAACTCACTTAGAGCGGAAGATAC
GGCTGTGTACTATTGCGCCAAAGACACAAAGCTGCGATCCCTGTTGTACTTCGAATGGTTGTCCTCGG
GCTTGCTTGACTATTGGGGGCAGGGCGCCATGGTACAGTATCCAGCGCGTTCGACTAAGGGGCC
(SEQ ID NO: 63)
```

[0624] VL29:

[0625]

```
GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGGCCACGATTAAGTGC
CAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCGGGTC
AACCCCCAAAACCTGTTGATCTACTGGGCCTCCACACGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATTTTCGGGT
TCAGGGTCCGGCACTGACTTTACCCTACAATTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTA
TTGTCAGCAGTATTACAGAACACCTCCACCTTCGGAGGGGGAACGAACTTGACATCAAGGGATCC
(SEQ ID NO: 64)
```

[0626] VL30:

[0627]

```
GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGGCCACGATTAAGTGC
CAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCGACTATAAGAATTACCTGGCATGGTATCAGCAGAAGCCGGGTC
AACCCCCAAAACCTGTTGATCTACTGGGCCTCCACACGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATTTTCGGGT
TCAGGGTCCGGCACTGACTTTACCCTACAATTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTA
TTGTCAGCAGTATTACAGAACACCTCCACCTTCGGAGGGGGAACGAACTTGACATCAAGGGATCC
(SEQ ID NO: 65)
```

[0628] VH15:

[0629]

```
GAAGTGCAACTCCTCGAGTCAGGAGGAGGTTTTGGTGAAACCGGGTCAGTCCTTGAACTGAGCTGTGC
AGCAAGCGGGTTCACGTTTACGTCGTACGGCATGCACTGGGTACGGCAGCCTCCCGGGAAGGGACTTG
AATGGGTGCGCGTCATCTCATAACGAGGGTTCGTAATACTATGCGGATAGCGTGCAAGGTCGCTTC
ACAATTTCCCGGGACAATTCGAAGAATACTGTATCTTCAGATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGACAC
GGCGGTCTATTACTGCGCGAAGGATTCGCGACTCAGATCCCTTTTGTACTTTGAGTGGCTGTGCGCAGG
GGTATTTCAACCCATGGGGAGCCGGAACCACTTTGACCGTATCAAGCGCGTCAACAAAGGGGCC
(SEQ ID NO: 66)
```

[0630] VL28:

[0631]

GAAATTGTAATGACGCAGAGCCCTGATAGCCTTGCCGTGTCCCTGGGTGAGAGGGCGACAATCAATTG
 TAAGTCATCACAGTCGGTCACGTACAACACTACAAGAACTACCTGGCGTGGTATCAACAGAAACCCGGGC
 AGCCGCCCAAATTGCTCATCTATTGGGCTTCGACACGGGAGTCGGGTGTGCCAGACCGCTTCTCCGGG
 TCAGGATCGGGAACTGACTTCACGTTGACTATTTTCGTCCCTCCAGGCAGAAAGATGTAGCCGTCTACTA
 TTGCCAACAGTATTACAGAACGCCGCCTACATTTGGAGGCGGGACCAAACCTTGACATCAAGGGATCCG
 TGGCCGCCCCAGCGTCTTCATCTTCCC GCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACGGCCAGCGTG
 GTGTGCCTCCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGGCGAAGGTCCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCA
 GAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA
 CCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGG
 CTCTCGAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC (SEQ ID NO:67)

[0632] VL52:

[0633]

GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCAATTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTCACGATCACGTG
 CCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAACTATTTGGCATGGTATCAACAGAAACCCGGAA
 AGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTTCAATCTTGAGTCGGGGGTGCCGTCGAGATTTTCGGGC
 AGCGGATCAGGGACGGATTTACGCTGACCATTTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTA
 CTGTCAACAGCACTACAGGACACCCCCATCTTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAATCAAGGGATCCG
 TGGCCGCCCCAGCGTCTTCATCTTCCC GCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACGGCCAGCGTG
 GTGTGCCTCCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGGCGAAGGTCCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCA
 GAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA
 CCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGG
 CTCTCGAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGTGA (SEQ ID NO:149)

[0634] VL45:

[0635]

GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCAATTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTCACGATCACGTG
 CCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAACTATTTGGCATGGTATCAACAGAAACCCGGAA
 AGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTTCAATCTTGAGTCGGGGGTGCCGTCGAGATTTTCGGGC
 AGCGGATCAGGGACGGATTTACGCTGACCATTTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTA
 CTGTCAACAGCACTACAGGACACCCCCATCTTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAATCAAGGGATCCG
 TGGCCGCCCCAGCGTCTTCATCTTCCC GCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACGGCCAGCGTG
 GTGTGCCTCCTGAACAACCTTCTACCCCCGCGAGGGCGAAGGTCCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCA
 GAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA
 CCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGG
 CTCTCGAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGTGAGAATC (SEQ ID
 NO:150)

[0636] VH25:

[0637]

CAGGTACAATTGCTTGAGACAGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCAATTGAAACTGAGCTGTGC
 CGCATCCGGGTTACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGCCAGCCTCCCGGAAAGGGACTTG
 AGTGGGTGCGTGTGGTATCGTATGATGGGAATTACAAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGTTT
 ACGATTAGCAGGGACAACCTCGAAGAATACCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGCGGAGGACAC
 GCGGTGTATTACTGCGCGAAGGATTACAGGTTGAGATCGCTGCTCTATTTTGAATGGTTGTCACAGG
 GGTACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAAGGGCCCAGC
 GTGTTCCCGCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGACC GCCGCCCTGGGCTGCCCTCGTCAA
 GGACTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCGCTGACGAGCGGGGTCCACACCT
 TCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCAGCAGCAGC
 CTGGGACCCAGACGTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCGAACACCAAGGTGCAACAAGAAGGT
 GGAGCCCCGAAGAGCTGCGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCCAGGTACTGAACTCCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
 GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCCTGTGGTCAGCG
 TCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCC
 CTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC
 CCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT
 ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCT
 CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
 GCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
 TCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO:151)

[0638] VH24:

[0639]

GAAGTACAATTGCTTGAGTCGGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCAATTGAAACTGAGCTGTGC
 CGCATCCGGGTTACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGCCAGCCTCCCGGAAAGGGACTTG
 AGTGGGTGCGTGTGGTATCGTATGATGGGAATTACAAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGTTT
 ACGATTAGCAGGGACAACCTCGAAGAATACCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGCGGAGGACAC
 GCGGTGTATTACTGCGCGAAGGATTACAGGTTGAGATCGCTGCTCTATTTTGAATGGTTGTCACAGG
 GGTACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAAGGGCCCAGC
 GTGTTCCCGCTGGCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGACC GCCGCCCTGGGCTGCCCTCGTCAA
 GGACTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGCGCGCTGACGAGCGGGGTCCACACCT
 TCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCAGCAGCAGC
 CTGGGACCCAGACGTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCGAACACCAAGGTGCAACAAGAAGGT
 GGAGCCCCGAAGAGCTGCGACGGTACCCACACATGCCACCCTGCCCAGGTACTGAACTCCTGGGGG
 GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT
 GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCCTGTGGTCAGCG
 TCCTCACCGTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCC
 CTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC
 CCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT
 ATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCT
 CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
 GCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC
 TCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (SEQ ID NO:152)

[0640] 可以对上述每个序列进行修饰从而在其5'末端包括ATCGAT核苷酸序列,这会在氨基末端编码包括异亮氨酸-门冬氨酸的可变重链或者可变轻链多肽。

[0641] 实施例2.初步制剂研究

[0642] 该实施例总结了对这里描述的示例性抗-HA抗体分子,例如,Ab044进行初步制剂研究的结果。

[0643] 过程

[0644] 用40mM磷酸钠-柠檬酸钠缓冲液配制了十四种不同pH值、不同成分的配方基质。通过蛋白A亲和层析、阴离子交换层析和阳离子交换层析制备抗体样品。用超滤/渗滤法将纯化的样品配制在合适的溶液中。在30mM磷酸钠、8.6mM柠檬酸、50mM组氨酸、90mM NaCl、pH 6.0中10mg/mL的浓度将4.0毫升抗体等分溶液转移入30K MWC0 Amicon超离心过滤器中,在3600转每分下离心30分钟。将浓度为10mg/mL的另外2.0毫升的抗体加入每个30K MWC0 Amicon超离心过滤器中,并以3600RPM离心40分钟。每个Amicon超离心过滤器的溶液体积减少到大约500微升。每过滤器加入4.0ml配方基质的等分溶液(含40mM磷酸钠/柠檬酸盐缓冲液的配方组分见表5),在3600转每分下离心40分钟。每个Amicon超离心过滤器的溶液体积减少到大约500微升。每个过滤器增加4.0ml的配方基质,过滤器在3600RPM下离心45分钟。每个Amicon超离心过滤器中的溶液体积减少到约400微升。在两次缓冲液交换完成后,可以假设到最终溶液中含有少于原始溶液组成的1.5%。假设没有蛋白质损失到膜上或沉淀出来,最终保留物体积从6.0mL减少到约400微升,理论浓度约为150mg/ml。

[0645] 然后通过0.22 μ m膜过滤滞留物。分别用A280和DSC测定各配方的蛋白质浓度和抗体的构象稳定性。每个样品在小玻璃瓶中被分为4个部分。前3个等分试样具有65微升溶液。其余样品为第四份,样品体积在65~350 μ L之间。前3个等分样品分别储存在5 $^{\circ}$ C、45 $^{\circ}$ C和-70 $^{\circ}$ C;第四个部分被储存在5 $^{\circ}$ C。头三个等分样品在天7时被拉开,在-70 $^{\circ}$ C冻结,并倒在干冰上分析。这些样品用大小排阻高效液相色谱(SEC-HPLC)进行分析,结果汇总在表6中。在第1天和第7天对头三个等分样品进行外观试验,其中-70 $^{\circ}$ C的样品在第7天在装运前未解冻。所有样品均清晰可见,无可见颗粒。第四等分存储在5 $^{\circ}$ C下,用于以后的分析。

[0646] 结果和讨论

[0647] 表5显示了配方信息、蛋白质浓度、差示扫描量热法(DSC)峰值温度和缓冲液交换后的最终体积,而表6总结了排阻色谱(SEC)结果。

[0648] 表5. 带有A280和DSC数据的配方信息

[0649]

号码	pH	NaCl	Tw80	Sucro	Hist	Arg	Gly	前峰	主峰	mg/mL	体积
		mM	%	%	%	%	%	$^{\circ}$ C	$^{\circ}$ C		μ L
1	5.5	150	0.05	2	0	0	2	Minor	77.9	75.0	385
2	6.0	50	0	2	2	0	2	Minor	78.1	90.0	410
3	6.0	150	0.05	0	0	0	0	No	77.3	106.0	284
4	7.0	50	0	0	0	0	0	No	76.3	72.0	262
5	5.5	50	0	0	2	2	0	67.5	75.5	78.0	510
6	7.0	150	0.05	2	2	2	2	No	77.3	73.0	436
7	5.5	150	0	0	2	0	2	65.5	75.4	66.0	486
8	6.5	150	0	0	2	2	2	No	77.3	80.0	382
9	6.0	50	0.05	0	0	0	0	No	76.8	47.0	317
10	8.0	150	0.05	2	2	0	0	No	76.2	66.0	406
11	8.0	50	0	0	0	2	2	No	76.5	69.0	475
12	5.0	100	0.025	1	1	1	1	65.3	65.3	73.0	483
13	5.0	50	0.05	0	0	2	0	68.4	68.4	57.0	481
14	6.0	150	0.05	0	0	2	0	No	76.8	59.0	588

[0650] Sucro=蔗糖;His=组氨酸;Arg=精氨酸;Gly=甘氨酸

[0651] 图8A-8G示出了所有14种配方样品的DSC曲线。通过DSC观察到配方之间的显著差异。在低pH样品 (pH 5-5.5) 中,在大约70°C下清楚地观察到配方#5、7、12和13的前肩,表明在低pH下抗HA抗体分子随着温度的升高而更快地变性。

[0652] 表6显示了在3个温度下储存的14个配方的浓缩步骤和排阻色谱 (SEC) 结果的总蛋白回收率。浓度步骤 (目标浓度为100mg/ml) 的回收率根据过程开始和结束时的蛋白质量计算。SEC分析结果表示为主峰,包含HA抗体单体,以及包含高分子量 (HMW) 和低分子量 (LMW) 种类的峰,包括聚集体和分解产物。数据表明,在2-8°C下贮存时,所有42个被测试样品都含有很大比例的单体物质,用主峰%表示为大于98%。然而,某些配方在45°C下贮存1周 (#1、3、4、9、10、11、12和14) 时,与其余配方缓冲液相比,高分子量种类百分比 (%HMWS) 和/或低分子量种类百分比 (%LMWS) 增加得更多。结果表明,应力诱导的聚集和降解水平随配方缓冲液的不同而不同。

[0653] 表6. 浓缩步骤和SEC结果的回收%总结

[0654]

#	%回收	温度 °C	%HMWS	%主峰	%LMWS
1	48	-70	0.5	99.5	0
		5	0.7	99.3	0
		45	1.2	98.8	0
2	62	-70	0	100	0
		5	0.1	99.9	0
		45	0.2	99.8	0
3	50	-70	0.1	99.7	0.1
		5	0.1	99.9	0
		45	0.3	98.7	1.0
4	32	-70	0.5	99.5	0
		5	0.5	99.5	0
		45	0.7	98.8	0.5
5	66	-70	0.2	99.8	
		5	0.2	99.8	
		45	结晶		
6	53	-70	0.6	99.4	0
		5	0.6	99.4	0
		45	0.9	99.0	0
7	54	-70	0.5	99.5	0
		5	0.4	99.6	0
		45	0.6	99.4	0
8	51	-70	0.5	99.6	0
		5	0.5	99.5	0
		45	0.7	99.3	0
9	25	-70	0.1	99.9	0.1
		5	0.1	99.9	0.0
		45	0.2	99.0	0.8
10	45	-70	0.7	99.1	0.2
		5	0.7	99.1	0.2
		45	1.2	97.7	1.2
11	55	-70	0.5	99.5	0
		5	0.4	99.4	0.2
		45	1.2	98.7	0.1

[0655]	12	59	-70	0.5	99.4	0
			5	0.6	99.4	0
			45	1.3	98.7	0
	13	46	-70	0.6	99.4	0
			5	0.6	99.4	0
			45	3.5	95.7	0.8
	14	58	-70	0.5	99.5	0
			5	0.5	99.5	0
			45	0.9	98.4	0.7

[0656] %HMWS=%高分子量种类和%LMWS=%低分子量种类

[0657] 初步评价表明,该抗体可配制到106mg/ml,在2-8℃下在较宽的pH和缓冲液组成范围内稳定。未受力样品差式扫描热量(DSC)数据和受力样品及未受力样品的SEC-HPLC数据显示不同配方之间的差异。值得注意的是,配方#3-38.6mM磷酸柠檬酸钠、150mM氯化钠、pH 6.0、0.05%吐温-80样品达到106mg/ml的浓度,DSC没有发现前沿,SEC-HPLC在热应激时保持>98%的单体。

[0658] 实施例3:抗体药物产品稳定配方的研究

[0659] 本实施例总结了本文所述的示例性抗HA抗体分子(例如Ab 044)在25mg/ml下的配方开发研究。进行了短期热应力稳定性研究、冻融研究和搅拌研究,以筛选出所需的配方。

[0660] 在25mg/ml的浓度下制备了5种配方,每种配方按不同的贮存条件分为几个部分,包括4℃和45℃储存2周,冷冻/解冻1次和3次循环,用cP Cole Parmer以30RPM的速度搅拌16小时。对这些样品进行外观,SEC,CE-SDS,A280,IEF和效力分析,以评估这些样品的稳定性。表7列出了5种配方的组成。结果发现,抗体分子在多达3个冻融循环和过夜搅拌条件下是稳定的。在5种配方中,配方1和4是最稳定的。根据吐温-80潜在的长期益处选择配方1作为抗体分子的最终制剂。

[0661] 表7. 配方组合物

[0662]

配方 #	配方名称
#1	40 mM 柠檬酸磷酸钠, 150mM 氯化钠, pH 6.0, 0.025% 吐温-80
#2	40 mM 柠檬酸磷酸钠, 150mM 氯化钠, pH 6..5, 0.025% 吐温-80
#3	40 mM 柠檬酸磷酸钠, 1% 甘油, 75 mM 氯化钠, pH6.5, 0.025%吐温-80
#4	40 mM 柠檬酸磷酸钠, 150mM 氯化钠, pH 6.0.
#5	40 mM 柠檬酸磷酸钠, 75 mM 氯化钠, pH 6.5, 0.025% 吐温-80

[0663] 配制过程总结

[0664] 制备了柠檬酸(JT Baker,批号K42466) 100mM,磷酸二钠七水合物(Fisher, Lot 125720) 100mM, NaCl (JT Baker, Lot L10472) 1.0N。将柠檬酸100mM与磷酸二碱七水合物100mM按pH计测定的适当比例混合,制得pH 6.0的缓冲液(100mM)。将柠檬酸100mM与磷酸二碱七水合物100mM按pH计测定的适当比例混合,制得pH 6.5的缓冲液(100mM)。根据表8在没有吐温-80的情况下制备了5种配方,并用水QS使其在渐变圆柱体中最终体积为125mL。

[0665] 表8. 不含吐温-80的制剂缓冲液配方

[0666]

配方 #	1	2	3	4	5
NaCl, 1 N, mL; 终浓度 = 75 或者 150 nM	18.8	18.8	9.4	18.8	9.4
pH 6.0 100mM, mL; 终浓度 =	50	0	0	50	0

[0667]

40 mM					
pH 6.5 100mM, mL; 终浓度 = 40 mM	0	50	50	0	50
甘油, g; 终浓度 = 0% 或者 1.0%	0	0	1.25	0	0

[0668] 在制备125毫升制剂缓冲剂后,pH值由5N NaOH或5N HCl进一步调节至pH 6或6.5。采用蛋白A亲和层析、阴离子交换层析和阳离子交换层析的方法制备了抗体块状药物物质(BDS) (4.5mg/mL, 229.2mL)。用超滤/渗滤法将纯化的样品配制在合适的溶液中。

[0669] 采用AMICON ULTACEL 30K批量R2AA64 948(最大ML=15ml)超滤管进行缓冲交换/浓缩。根据A280结果调整样品体积,目标值为25毫克/毫升。表9列出了制剂样品的回收率。配方#1和#4相结合。

[0670] 表9. 配方回收

[0671]

配方 #	重量/g	浓 度 mg/mL	总装载 mg	回收%
#1 和 #4	5.61 g	24.69	174.26	79.5%
#2	2.68 g	24.76	87.13	76.2%
#3	2.71 g	24.82	87.13	77.2%
#5	2.64 g	24.97	87.13	75.7%

[0672] 将配方样品#1和#4的组合等分为配方#1和配方#4。将稀释的吐温-80(JT Baker, 批号H35614) (3%)加入样品中,除了配方_4外,吐温-80的浓度达到0.025%。每个配方样品

分成多个部分,分别在T=0、搅拌、1次冻融、3次冻融和45℃下进行2周试验

[0673] 结果

[0674] 在整个研究过程中,所有的样品都是无色的并且不含有沉淀或者可视的颗粒。表10列出了A280结果。在不同条件下存储之后的蛋白质浓度保持不变。

[0675] 表10.A280结果

[0676]

样品 ID	mg/m L	样品 ID	mg/m L	样品 ID	mg/m L
配方 #1, T=0	24.8	#1 T=2 周 4°C	24.5	#1 T=2 周 45°C	24.3
配方 #1 1 F/T, T=0	24.9				
配方 #1 3 F/T, T=0	24.3				
配方 #1 搅拌, T=0	24.4				
配方 #2, T=0	24.6	#2 T=2 周 4°C	25.1	#2 T=2 周 45°C	24.3
配方 #2 1 F/T, T=0	24.9				
配方 #2 3 F/T, T=0	25.0				
配方 #2 搅拌, T=0	24.5				
配方 #3, T=0	24.3	#3 T=2 周 4°C	24.9	#3 T=2 周 45°C	24.3
配方 #3 1 F/T, T=0	24.7				
配方 #3 3 F/T, T=0	24.5				
配方 #3 搅拌, T=0	25.6				
配方 #4, T=0	23.8	#4 T=2 周 4°C	24.5	#4 T=2 周 45°C	24.7
配方 #4 1 F/T, T=0	24.7				

[0677]

配方 #4 3 F/T, T=0	23.8				
配方 #4 搅拌, T=0	24.9				
配方 #5, T=0	24.8	#5 T=2 周 4°C	25.2	#5 T=2 周 45°C	24.3
配方 #5 1 F/T, T=0	24.9				
配方 #5 3 F/T, T=0	24.7				
配方 #5 搅拌, T=0	24.6				

[0678] 表11列出了还原样品的毛细管电泳SDS (CE-SDS) 结果。根据还原CE-SDS结果, 抗体分子在冷冻/解冻和搅拌的基础上稳定。表11列出了在不同条件下储存后的结合(重链和轻链)的主峰%面积。与其它3种制剂相比, 配方#1和#4与其他三种配方相比显示出改善的稳定性。图9示出还原样品CE-SDS的代表性电泳图。

[0679] 表11. 还原样品CE-SDS的结合(HC和LC)主峰%

[0680]

		配方#				
		#1	#2	#3	#4	#5
CE 还原	HC + LC, 4C, 2wks	98.6	98.6	98.6	98.6	98.5
CE 还原		96.9	96.4	95.7	97.2	96.4
区别	T=2wks4C T=2wks 45C	- 1.7	2.2	2.9	1.4	2.1
CE 还原	HC + LC 4C 2wks	98.6	98.6	98.6	98.6	98.5
CE 还原	HC + LC 1 F/T 4C 2wks	98.7	98.6	98.7	98.4	98.6

[0681]

原						
CE 还原	HC + LC 3 F/T 4C 2wks	98.7	98.7	98.7	98.6	98.8
CE 还 原	HC + LC 搅拌 4C 2wks	98.7	98.7	98.7	98.8	98.6

[0682] 表12列出了未还原样品的毛细管电泳SDS (CE-SDS) 结果。表12列出了在不同条件下IgG的主峰%面积。根据非还原CE-SDS结果, 抗体分子在冷冻/解冻和搅拌的基础上稳定。与其它3种制剂相比, 配方#1和#4与其他三种配方相比能更好的维持稳定性, 如4°C和45°C下存储2周之后的%纯度区别所示。图10示出非还原样品CE-SDS的代表性电泳图。

[0683] 表12. 非还原样品的CE-SDS主峰%

[0684]

		配方#				
		#1	#2	#3	#4	#5
非还原 CE	IgG 4C 2 wks	97.0	97.3	97.4	97.1	97.1
非还原 CE	IgG 45C 2 wks	92.0	91.0	90.6	91.7	91.4
区别	T=2wks 4C - T=2wks 45C	5.0	6.3	6.8	5.4	5.7
非还原 CE	IgG 1 F/T 4C 2wks	97.0	96.9	96.9	96.8	96.8
非还原 CE	IgG 3 F/T 4C 2wks	96.8	96.7	96.8	96.7	96.6
非还原 CE	IgG 搅拌 4C 2wks	96.6	96.4	96.6	96.4	96.4

[0685] 表13列出了在4°C和45°C下保存2周的样品中SEC-HPLC结果为单体峰、高分子量 (HMW) 峰和低分子量 (LMW) 峰的%峰面积。不同配方在4°C和45°C下峰面积%的区别也被列出来。在45°C的压力下, 配方#2和#3的变化最为明显。图11示出了代表性的SEC色谱图。

[0686] 表13. 在4°C和45°C下存储2周的SEC结果

样品 ID	HMW (%)	单体 (%)	LMW (%)
配方 #1, T=0	1.57	98.43	0
配方 #1; 4C 2 wks	1.90	98.10	0
配方 #1; 45C 2 wks	4.31	94.44	1.25
配方 #2, T=0	1.81	98.19	0
配方 #2; 4C 2 wks	1.97	98.03	0
配方 #2; 45C 2 wks	4.70	94.03	1.27
配方 #3, T=0	1.53	98.47	0
配方 #3; 4C 2 wks	1.76	98.24	0
配方 #3; 45C 2 wks	4.70	94.21	1.09
配方 #4, T=0	1.68	98.32	0
配方 #4; 4C 2 wks	1.89	98.11	0
配方 #4; 45C 2 wks	4.38	94.38	1.24
配方 #5, T=0	1.64	98.36	0
配方 #5; 4C 2 wks	1.96	98.04	0
配方 #5; 45C 2 wks	4.29	94.54	1.17

[0688] 表14列出从SEC为T=0个样品和在冻结/解冻 (F/T) 循环或搅拌之后的单体%峰面积。在搅拌后,观察到不同配方的最小变化,1个循环F/T,或3个循环F/T。

[0689] 表14.T=0样品的SEC结果

[0690]

名称	HMW (%)	单体 (%)
配方#1;T=0	1.57	98.43
配方#1;1F/T	1.64	98.36
配方#1;3F/T	1.61	98.39
配方#1;搅拌	1.77	98.23

配方#2;T=0	1.81	98.19
配方#2;1F/T	1.94	98.06
配方#2;3F/T	1.72	98.28
配方#2;搅拌	1.84	98.16
配方#3;T=0	1.53	98.47
配方#3;1F/T	1.55	98.45
配方#3;3F/T	1.65	98.35
配方#3;搅拌	1.63	98.37
配方#4;T=0	1.68	98.32
配方#4;1F/T	1.53	98.47
配方#4;3F/T	1.68	98.32
配方#4;搅拌	1.70	98.30
配方#5;T=0	1.64	98.36
配方#5;1F/T	1.65	98.35
配方#5;3F/T	1.79	98.21
配方#5;搅拌	1.65	98.35

[0691] 进行等电聚焦 (IEF) 分析所有样品。在所有样品中观察到在9左右的等电点 (PI) 存在主要条带。在45℃样品中观察到更多的降解 (目测到更多的酸性条带)。在所有的配方中没有观察到显著区别。图12显示了代表性的IEF凝胶图像。

[0692] 根据非还原型CE-SDS和SEC的检测结果,选择配方#3中的t=0和t=2wks45℃样品,用血凝素 (HA) 结合的ELISA测定效价,因为该制剂缓冲液中的抗体分子在45℃下贮存2周后变化最大。结果汇总在表15中。数据表明,在考虑分析精度的情况下,t=0与受压样品之间的效价 (%活性) 没有显著变化。因此,在所有受试制剂中,在45℃应激2周后抗体分子效价没有变化的结论是合理的。

[0693] 表15. 配方#3中的t=0和t=2wks45℃样品的效价结果

样品	%活性
T=0	123
T=2wks 45C	97
平均 %活性	110
标准差 (%)	18.4
%RSD	16.7

[0695] 结果表明,抗体分子经过多达3个冻融循环和过夜搅拌后都是稳定的。在5种配方中,配方1和4是最稳定的。根据吐温-80潜在的长期益处,将配方1选择为抗体分子的最终配

方。该配方含有40mM柠檬酸钠磷酸钠,150mM氯化钠,0.025%聚山梨糖-80,pH 6.0。

[0696] 实施例4:人类挑战模型中VIS410的群体药代动力学和病毒动力学模型

[0697] 开发了群体药物动力学 (popPK) 和流感病毒动力学模型,以支持VIS410临床计划(例如,使用本文所述的制剂),整合来自第一阶段健康志愿者和第二阶段人类流感挑战研究的数据。VIS410在这里也被称为Ab 044。

[0698] 方法

[0699] 使用来自第一阶段研究 (N=30, 单次静脉注射2-50mg/kg) 和第二阶段研究 (N=33, 单次静脉注射2300和4600mg) 的鼻和血清PK数据来建立popPK模型。在2a期研究中,志愿者鼻内接种甲型H1N1流感减毒株,并在接种后24小时接受安慰剂或VIS410。频繁进行鼻病毒装载 (qPCR和TCID₅₀),测定血清和鼻部PK。药效学分析包括意向治疗感染者 (ITT) 的病毒载量数据:安慰剂 (n=7)、2300mg (n=22)、4600mg (n=4)。所有分析均在NONMEM 7.3中进行,qPCR和TCID₅₀分别建模,BLQ数据用M3方法处理,预测性能用NPDE (在R中) 评价。

[0700] 结果

[0701] 三室模型充分地描述了PK,VIS410在鼻腔和中央室之间呈一级分布(平均(%RSE) CLD血清对鼻腔0.04 (19.5%) mL/h,鼻对血清1.95 (17.1%) mL/h)。体重是唯一的协变量,保留在popPK模型。其他协方差测试包括性别,年龄和感染状况,但没有影响。与安慰剂相比,在2300mg剂量下,qPCR检测病毒载量AUC减少92% (P<0.05)。安慰剂和ITT受试者的病毒动力学特征在于改进的病毒动力学模型,该模型包括病毒、靶上皮细胞、非生产性和生产性感染细胞;mAb药物效应被建模为通过Emax功能抑制鼻腔的膜融合(平均(%RSE) EC₅₀。qPCR=1.96 (13) μg/mL并且EC₅₀ TCID₅₀=18.4 (2.6) μg/mL)。

[0702] 综上所述,在H1N1人类攻击模型中,VIS410显示PK通常为典型的IgG1单克隆抗体,并且与安慰剂相比具有强大的抗病毒活性。基于VIS410作用机制,建立了将单克隆抗体鼻腔浓度与流感病毒动力学联系起来的半机械popPK模型。该模型描述了血清和鼻PK,对病毒载量的影响,并用于支持更为广泛的群体未来临床发展的剂量选择。这种方法可以推广到其他针对流感病毒感染的单克隆抗体。

[0703] 其他实施例还公开在国际公开号W02013/170139,美国专利第8,877,200号、美国专利第9,096,657号和美国专利申请公开号US 2013/0302349中。上述每个公开内容的整体通过引证在此并入本文。

[0704] 整合的参考文献

[0705] 这里提到的所有出版物、专利和专利申请通过引证在此全部并入本文,就好像每个出版物、专利或者专利申请都具体显示或者分别显示为通过引证在此并入本文。如果出现矛盾,以本申请包括其任意定义为准。

[0706] 等价物

[0707] 本领域普通技术人员可以识别或者能够仅仅使用常规实验确定许多与这里描述的本发明具体实施方案的等价物。这些等价物包括在随后的权利要求书中。

[0001]

序列表

<110>威特拉公司

<120>流行性感冒抗体分子制剂

<130> P2029-7011WO

<140>

<141>

<150> 62/299,162

<151> 2016-02-24

<160> 188

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213>人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="Gly"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(5)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 1

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 2

[0002]
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<220>
<221> 变体
<222> (2)..(2)
<223> /替换="Val" or "Leu"
<220>
<221> 变体
<222> (4)..(4)
<223> /替换="Phe"
<220>
<221> 变体
<222> (7)..(8)
<223> /替换=/替换="Asn"
<220>
<221> 变体
<222> (9)..(9)
<223> /替换=/替换="Arg"
<220>
<221> misc_特性
<222> (1)..(17)
<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”
<400> 2
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<220>
<221> 变体
<222> (2)..(2)
<223> /替换="Thr"
<220>
<221> 变体
<222> (3)..(3)
<223> /替换="Lys" or "Gln"
<220>
<221> 变体
<222> (6)..(6)
<223> /替换="Thr"
[0003] <220>
<221> 变体
<222> (15)..(15)
<223> /替换="Ser"
<220>
<221> 变体
<222> (17)..(17)
<223> /替换="Leu" or "Val"
<220>
<221> 变体
<222> (18)..(18)
<223> /替换="Leu"
<220>
<221> 变体
<222> (19)..(19)
<223> /替换="Asp"
<220>

[0004]

<221> 变体

<222> (20)..(20)

<223> /替换="Tyr"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(20)

<223>/注释=“序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 3

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1 5 10 15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(2)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="Leu" or "Ile"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

[0005]

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Phe" or "Trp"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Ser" or "Asp"

<220>

<221> misc_特性> misc_特性

<222> (1)..(12)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 4

Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (2)..(2)

<223> /替换="Gly"

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Ala" or "Tyr" or "His" or "Lys" or "Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Leu"

<220>

[0006]

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> misc_特性> misc_特性

<222> (1)..(7)

<223> /注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 5

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="His"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(9)

<223> /注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 6

Gln Gln Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

[0007]

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (30)..(30)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(30)

<223> /注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<400> 8
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10
<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 9
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30
[0008] <210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<220>
<221> 变体
<222> (3)..(3)
<223> /替换="Gln"
<220>
<221> 变体
<222> (5)..(5)
<223> /替换="Ala"
<220>
<221> 变体

[0009]

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Met"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Val"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(11)

<223>/注释=“序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 10

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 11

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释=“人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223> /替换="Gln"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体
<222> (10)..(10)
<223> /替换="Thr"
<220>
<221> 变体
<222> (11)..(11)
<223> /替换="Val"
<220>
<221> 变体
<222> (12)..(12)
<223> /替换="Ser"
<220>
<221> 变体
<222> (13)..(13)
<223> /替换="Ala"
<220>
[0010] <221> 变体
<222> (14)..(14)
<223> /替换="Thr"
<220>
<221> 变体
<222> (15)..(15)
<223> /替换="Val" or "Arg"
<220>
<221> 变体
<222> (17)..(17)
<223> /替换="Asp"
<220>
<221> 变体
<222> (19)..(19)
<223> /替换="Val"
<220>
<221> 变体

[0011]

<222> (20)..(20)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (22)..(22)

<223> /替换="Thr" or "Gln" or "Asp" or "Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (24)..(24)

<223> /替换="Arg"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(26)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 11

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser

20 25

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Lys"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

[0012]

<223> /替换="Ala"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(15)

<223> /注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 12

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 13

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<220>

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Glu" or "Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (24)..(24)

<223> /替换="Pro"

<220>

<221> 变体

<222> (27)..(27)

<223> /替换="Phe" or "Lys" or "Asp"

<220>

<221> 变体

<222> (29)..(29)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> misc_特性

[0013]

<222> (1)..(32)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 13

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223>/注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (3)..(3)

<223>/替换="Gln" or "Thr" or "Ser" or "Asn"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223>/替换="Val"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223>/替换="Glu"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(10)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 14

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 15

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

[0014]

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 16

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 16

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Thr Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
 100 105 110
 Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser
 115 120 125
 Ser
 <210> 17
 [0015] <211> 129
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
 <400> 17
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 18
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 18
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
[0016] 20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 19
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 19

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

[0017]

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 20

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 20

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Val Ser Phe Asp Gly Asn Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Ser Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 21

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0018] <221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 21

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser

115 120 125
Ser
<210> 22
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 22
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0019] 50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110
Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 23
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 23

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

[0020]

Ser

<210> 24

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 24

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 25

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 25

Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

[0021]

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 26

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 26

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0022]

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 27

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 27

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
 100 105 110
 Gln Gly Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
 115 120 125
 Ser
 <210> 28
 <211> 111
 <212> PRT
 [0023] <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
 <400> 28
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn
 20 25 30
 Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr
 85 90 95
 Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 29

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 29

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Ser

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

[0024]

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 30

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asp

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 31

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0025] <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 31

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 32

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 32

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

[0026]

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 33

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 33

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 34

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽” /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 34

[0027]

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 35

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽” /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 35

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Trp Ser

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

[0028]

<210> 36

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 36

Glu Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Ser Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Thr Gly Val Pro Glu

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

[0029]

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 37

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 37

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 38

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 38

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 39

<211> 111

[0030] <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 39

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110
<210> 40
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 40
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn
20 25 30
Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
[0031] Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110
<210> 41
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 41
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn
20 25 30
Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110
<210> 42
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0032] <221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 42
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn
20 25 30
Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110
<210> 43

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 43

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

[0033]

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 44

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 44

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 45

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 45

[0034]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 46

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0035]

100 105 110

<210> 47

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 47

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Gln Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 48

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Val Ala Val Thr Val Gly

1 5 10 15

[0036]

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 49

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Val Ala Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 50

[0037]

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 50

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr Val Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Arg Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110
<210> 51
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 51
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Ser Arg Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr Phe Asn
20 25 30
Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
[0038] Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105 110
<210> 52
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 52
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asp

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 53

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

[0039] <220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 53

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 54

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 54

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser His Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

[0040]

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 55

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 56

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

[0041]

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Asp Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 57

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

[0042]

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 58

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 58

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Lys Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 59

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

[0043]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 60

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

[0044]

<210> 61

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 62

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 62

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asn

20 25 30

[0045]

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 63

<211> 405

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 63

gaggtacagc tcctcgaatc gggaggggga ctggtcaaac ccggtcaatc gctcaaactc 60
tcgtgtgcag cgtcaggttt tacgttcagc tcatatggga tgcactgggt ccgccagcct 120
ccgggaaagg gactggagtg ggtggcagtc gtgtcgtatg acgggagcaa taagtactac 180
gccgattcag tgcaaggctg gttfaccatt tcgagggata acagcaagaa cacgctctac 240
ttgcagatga actcacttag agcgggaagat acggctgtgt actattgcgc caaagacaca 300
aagctgcgat ccctgttga ctccgaatgg ttgtcctcgg gcttgcttga ctattggggg 360
cagggcgcca tggtcacagt atccagcgcg tcgactaagg ggccc 405

<210> 64

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

<400> 64

[0046]

gagatcgtga tgacgcagag ccccgatagc ctgctgtct cattggggga acgggccacg 60
attaactgca aatcctcaca gtcggtgact ttcagctata agaattacct ggcatggtat 120
cagcagaagc cgggtcaacc cccaaaactg ttgatctact gggcctccac acgcgagtcg 180
ggagtcccgg accgatttcc ggggtcaggg tccggcactg actttaccct cacaatttca 240
tcgcttcaag cggaggatgt agcagtgtac tattgtcagc agtattacag aacacctccc 300
accttcggag ggggaacgaa acttgacatc aagggatcc 339

<210> 65

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

<400> 65

gagatcgtga tgacgcagag ccccgatagc ctgctgtct cattggggga acgggccacg 60
attaactgca aatcctcaca gtcggtgact ttcgactata agaattacct ggcatggtat 120
cagcagaagc cgggtcaacc cccaaaactg ttgatctact gggcctccac acgcgagtcg 180
ggagtcccgg accgatttcc ggggtcaggg tccggcactg actttaccct cacaatttca 240

tcgctcaag cggaggatgt agcagtgtac tattgtcagc agtattacag aacacctccc 300
accttcggag ggggaacgaa acttgacatc aagggatcc 339

<210> 66

<211> 405

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

<400> 66

gaagtgcaac tcctcgagtc aggaggaggt ttggtgaaac cgggtcagtc ctgaaactg 60
agctgtgcag caagcgggtt cacgtttacg tcgtacggca tgcactgggt acggcagcct 120
cccgggaagg gacttgaatg ggctgccgc atctacacg acgggtcgt caaatactat 180
gcggatagcg tgcaaggtcg cttcacaatt tcccgggaca attcgaagaa tacactgtat 240
cttcagatga actcgtcag ggctgaggac acggcggctt attactgcgc gaaggattcg 300
cgactcagat cccctttgta ctttgagtgg ctgtcgcagg ggtatttcaa cccatgggga 360
gccggaacca ctttgaccgt atcaagcgcg tcaacaaagg ggccc 405

[0047]

<210> 67

<211> 654

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

<400> 67

gaaattgtaa tgacgcagag cctgatagc ctgcccgtgt cctgggtga gagggcgaca 60
atcaattgta agtcatcaca gtcggtcacg tacaactaca agaactacct ggcgtggtat 120
caacagaaac ccgggcagcc gcccaaattg ctcatctatt gggcttcgac acgggagtcg 180
ggtgtgccag accgcttctc cgggtcagga tcgggaactg acttcacgtt gactatttcg 240
tccctccagg cagaagatgt agccgtctac tattccaac agtattacag aacccgcct 300
acattggag gcgggaccaa acttgacatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc 360
atctccccc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg 420
aacaacttct acccccgcga ggcgaaggtc cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
gggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcacctga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg 600

accaccagg ggctctcgag ccccgtagacc aagagcttca accggggcga gtgc 654

<210> 68

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 68

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0048]

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 69

Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 70

Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1 5 10 15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 71

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 71

Gln Ser Ile Thr Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0049]

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 72

Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 73

Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser

1 5

<210> 74

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 74

Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

[0050]

<400> 75

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

1 5 10

<210> 76

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 76

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys

20 25 30

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 77

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 78

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 78

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

[0051]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser

20 25

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 79

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 80

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 81

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

[0052]

<210> 82

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<400> 83
Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala
1 5 10 15
<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<400> 84
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 85
<211> 9
[0053] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<400> 85
Gln Gln Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr
1 5
<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<400> 86
Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 87

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0054]

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 88

Asp Ser Glu Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser Gln Gly

1 5 10 15

Tyr Phe Asn Pro

20

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 89

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 90

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 90

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys

20

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0055]

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 91

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 92

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 92

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 93

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

1 5 10

<210> 94

<211> 460

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

[0056] <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 94

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

115 120 125

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
225 230 235 240

Pro Cys Pro Gly Thr Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[0057] 260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350

Lys Gly Glu Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

405 410 415

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 95

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 95

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

[0058]

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Gly

100 105 110

Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 96

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 96

[0059] Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 97

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 97

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

[0060]

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Thr Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 98

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 98

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

[0061] <210> 99

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 99

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 100

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 100

[0062] Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

Thr Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 101

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 101

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

[0063]

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 102

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 102

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Thr Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

[0064] <210> 103

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 103

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Thr Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Phe Asp Gly Asn Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
100 105 110

Leu Ser Ser Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 104

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 104

[0065] Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Ala Gly Thr Thr Leu Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 105

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 105

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

[0066]

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 106

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 106

Ile Asp Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

[0067] <210> 107

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 107

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
 100 105 110
 Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser
 130
 <210> 108
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
 <400> 108
 [0068] Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro
 1 5 10 15
 Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
 20 25 30
 Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp
 50 55 60
 Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 85 90 95
 Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Thr Leu Leu Tyr Phe Glu Trp
 100 105 110
 Leu Ser Gln Gly Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser
 130
 <210> 109

<211> 131

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 109

Ile Asp Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro

1 5 10 15

Gly Gln Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

20 25 30

Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

Ser Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

[0069]

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp

100 105 110

Leu Ser Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 110

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 110

Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr

20 25 30

Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 111

<211> 113

<212> PRT

[0070] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 111

Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr

20 25 30

Phe Ser Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 112
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 112
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr
20 25 30
Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0071] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 113
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 113
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr

20 25 30

Trp Ser Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 114

<211> 113

<212> PRT

[0072] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 114

Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 115
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 115
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0073] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 116
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 116
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 117

<211> 113

<212> PRT

[0074] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 117

Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 118
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 118
Ile Asp Glu Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Ser Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0075] Pro Pro Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Thr Gly Val
50 55 60
Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 119
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 119
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 120

<211> 113

<212> PRT

[0076] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 120

Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110
Lys
<210> 121
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 121
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0077] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 122
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 122
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 123

<211> 113

<212> PRT

[0078] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 123

Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 124
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 124
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0079] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 125
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 125
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 126

<211> 113

<212> PRT

[0080] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 126

Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 127
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 127
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0081] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 128
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 128
Ile Asp Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Leu Ser

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Asn Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110

Lys

<210> 129

<211> 113

<212> PRT

[0082] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 129

Ile Asp Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr

1 5 10 15

Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Gln Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Thr Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 130
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 130
Ile Asp Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Val Ala Val Thr
1 5 10 15
Val Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0083] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 131
Ile Asp Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Val Ala Val Thr

1 5 10 15
Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 132
<211> 113
<212> PRT
[0084] <213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 132
Ile Asp Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Thr
1 5 10 15
Val Gly Glu Arg Ala Thr Ile Arg Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile

100 105 110
Lys
<210> 133
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 133
Ile Asp Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ala Val Ser
1 5 10 15
Arg Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asp Cys Lys Ser Ser Gln Thr Val Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
[0085] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile
100 105 110
Lys
<210> 134
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 134
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
 20 25 30
 Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys
 <210> 135
 <211> 113
 <212> PRT
 [0086] <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
 <400> 135
 Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
 20 25 30
 Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110
Lys
<210> 136
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 136
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser His Leu Glu Ser Gly Val
[0087] 50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 137
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 137
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
 20 25 30
 Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys
 <210> 138
 <211> 113
 <212> PRT
 [0088] <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
 <400> 138
 Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
 20 25 30
 Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Asp Leu Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110
Lys
<210> 139
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 139
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
[0089] 50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 140
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 140
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
 20 25 30
 Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Lys Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys
 <210> 141
 <211> 113
 <212> PRT
 [0090] <213> 人工序列
 <220>
 <221> 来源
 <223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
 <400> 141
 Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
 20 25 30
 Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 35 40 45
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110
Lys
<210> 142
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 142
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
20 25 30
Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
[0091] 50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 143
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 143
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 144

<211> 113

<212> PRT

[0092] <213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 144

Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 145

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 145

Gln Ser Ile Thr Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0093]

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 146

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 147

Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 148

Gln Gln His Tyr Arg Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 149

<211> 657

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 149

[0094]

gacattcaga tgactcagtc gccttcgca ttgtccgct ccgtgggtga tagggtcacg 60
 atcacgtgcc ggagcagcca gtccatcacc ttcaattaca aaaactattt ggcatggtat 120
 caacagaaac ccggaaaggc gccgaagctc ctgatctact ggggttcata tcttgagtcg 180
 ggggtgccgt cgagatttc gggcagcggg tcaggacgg atttcacgct gaccatttcg 240
 tcactccagc ccgaggactt tgcacatat tactgtcaac agcactacag gacaccccca 300
 tcttccggac aggggactaa agtagaaatc aaggatccg tggccgcccc cagcgtcttc 360
 atcttcccgc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg 420
 aacaacttet acccccgcga ggccaaggct cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
 ggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc 540
 agcacctga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg 600
 accaccagg ggctctcgag ccccgtgacc aagagcttca accggggcga gtgctga 657

<210> 150

<211> 663

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 150

gacattcaga tgactcagtc gccttcgca ttgccgcct ccgtgggtga tagggtcacg 60
 atcacgtgcc ggagcagcca gtccatcacc ttaattaca aaaactattt ggcatggtat 120
 caacagaaac ccggaaggc gccgaagtc ctgatctact ggggttcata tcttgagtcg 180
 ggggtgccgt cgagatttc gggcagcggg tcagggacgg atttcacgt gaccatttcg 240
 tcactccage ccgaggactt tgcgacatct tactgtcaac agcactacag gacaccccca 300
 tcttcggac aggggactaa agtagaaatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc 360
 atcttcccgc ccagegacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtgcctcctg 420
 aacaacttct acccccgcga ggccaaggc cagtgggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
 gggaaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc 540
 agcaccttga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgcgaggtg 600
 accaccaggg ggtctcagag ccccgtagc aagagcttca accggggcga gtgctgagaa 660
 ttc 663

<210> 151

<211> 1383

<212> DNA

<213> 人工序列

[0095] <220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

<400> 151

caggtacaat tgcttgagac aggtggagga ctctgaagc caggtcagtc attgaaactg 60
 agctgtgccg catccgggtt cacattcact tctacgcga tgcactgggt ccgccagcct 120
 cccggaagg gacttgagtg ggtcgtctg gtagctatg atgggaatta caaatactat 180
 gcagactccg tgcaaggcgg gtttacgatt agcagggaca actcgaagaa taccctttac 240
 ctccaaatga actcgtccg agcggaggac acggcgggtt attactgcgc gaaggattca 300
 cggttgagat cgctgctcta tttgaatgg ttgtcacagg ggtacttcaa cccgtggggt 360
 caggaacaa cactgaccgt cagctcagcc tcactaaag ggcccagcgt gttcccctg 420
 gccccagca gcaagagcac cagcggcggg accgccgccc tgggctgcct cgtcaaggac 480
 tacttcccc agcccgtgac cgtgtcgtgg aacagcggcg cgctgacgag cgggggtccac 540
 accttcccgg ccgtgtgca gagcagcggc ctctactcgc tgagcagcgt ggtcaccgtg 600
 cccagcagca gctggggac ccagacgtac atctgcaac tgaaccacaa gccctcgaac 660
 accaaggctg acaagaagg ggagccccg aagagctcgc acaaaactca cacatgacca 720
 ccgtgccag gtagtgaact cctgggggga ccgtcagctt tctcttccc cccaaaacce 780
 aaggacacc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 840

cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 900
 aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 960
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1020
 ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc aaagccaaag gtgagccccg agaaccacag 1080
 gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1140
 ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccc 1200
 gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctcttac 1260
 agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtctctc atgctccgtg 1320
 atgatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1380
 tga 1383

<210> 152

<211> 1383

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

[0096]

<400> 152

gaagtacaat tgcttgatc ggggtggagga ctcgtgaagc caggtcagtc attgaaactg 60
 agctgtgccg catccgggtt cacattcact tctacgcga tgactgggt cgcaccgct 120
 cccgaaagg gactgagtg ggtcgtctg gtatcgtatg atgggaatta caaatactat 180
 gcagactccg tgcaaggccg gtttacgatt agcagggaca actcgaagaa taccctttac 240
 ctccaaatga actcgtccg agcggaggac accgagggtt attactcgc gaaggattca 300
 cgggtgagat cgtctctta tttgaatgg ttgtcacagg ggtacttcaa cccgtgggg 360
 caggaacaa cactgacct cagctcagcc tcgactaaag ggcccagcgt gttcccgtg 420
 gccccagca gcaagagcac cagcggcggg accgccccc tgggctgcct cgtaaggac 480
 tactccccg agcccgtgac cgtgtcgtg aacagcggcg cgctgacgag cggggtccac 540
 acctccccg ccgtgctgca gagcagcggc ctctactcgc tgagcagcgt ggtcaccgtg 600
 cccagcagca gcctggggac ccagactgac atctgcaac tgaaccacaa gccctcgaac 660
 accaaggtcg acaagaaggt ggagccccg aagagctcgc acggtacca cacatgccca 720
 ccgtgccag gtactgaact cctgggggga ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc 780
 aaggacacc tcatgatct ccggaccct gaggtacat gcgtggtggt ggactgagc 840
 cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 900
 aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 960
 gtctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 1020

ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc aaagccaaag gtgagccccc agaaccacag 1080
 gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1140
 ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccc 1200
 gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactcag acggtcctt ctctctctac 1260
 agcaagctca ccgtggacaa gacaggtgg cagcagggga acgtctctc atgctccgtg 1320
 atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa 1380
 tga 1383

<210> 153

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 153

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Gln

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 154

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0097]

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 154

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Arg

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

[0098]

<210> 155

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 155

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Glu

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 156
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 156
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Phe Asp
20 25 30
[0099] Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 157
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 157

Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Gln Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys

<210> 158

[0100]

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 158

Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr

20 25 30

Phe Arg Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 159
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 159
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
20 25 30
Phe Glu Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
[0101] 35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 160
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 160
Ile Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr
20 25 30
Phe Asp Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
His Tyr Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys
<210> 161
[0102] <211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 161
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Asp Ser Lys Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110
Ser Gly Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Met Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 162
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 162
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr
[0103] 20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 163
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 163
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Arg Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
[0104] 100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 164
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 164
Gln Val Gln Leu Leu Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Val Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Arg Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asn Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 165

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0105] <221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 165

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 166

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 166

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Asp

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

[0106]

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 167

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 167

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Gln

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 168

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 168

[0107]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Arg

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

85 90 95

Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 169

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 169
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Thr Trp Glu
20 25 30
Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Gly Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95
Arg Thr Pro Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0108] 100 105 110
<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”
<220>
<221> 变体
<222> (2)..(2)
<223> /替换="Thr"
<220>
<221> 变体
<222> (3)..(3)
<223> /替换="Leu" or "Ile"
<220>

[0109]

<221> 变体

<222> (4)..(4)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Phe" or "Trp"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Ser" or "Asp" or "Gln" or "Arg" or "Glu"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(12)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 170

Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 171

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 172

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<400> 172

Gln Ser Ile Thr Phe Glu Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 173

<211> 329

<212> PRT

<213> A 型流行性感冒病毒

<400> 173

Gln Asp Leu Pro Gly Asn Asp Asn Ser Thr Ala Thr Leu Cys Leu Gly

1 5 10 15

His His Ala Val Pro Asn Gly Thr Leu Val Lys Thr Ile Thr Asp Asp

20 25 30

Gln Ile Glu Val Thr Asn Ala Thr Glu Leu Val Gln Ser Ser Ser Thr

35 40 45

Gly Lys Ile Cys Asn Asn Pro His Arg Ile Leu Asp Gly Ile Asp Cys

[0110] 50 55 60

Thr Leu Ile Asp Ala Leu Leu Gly Asp Pro His Cys Asp Val Phe Gln

65 70 75 80

Asn Glu Thr Trp Asp Leu Phe Val Glu Arg Ser Lys Ala Phe Ser Asn

85 90 95

Cys Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Arg Ser Leu Val

100 105 110

Ala Ser Ser Gly Thr Leu Glu Phe Ile Thr Glu Gly Phe Thr Trp Thr

115 120 125

Gly Val Thr Gln Asn Gly Gly Ser Asn Ala Cys Lys Arg Gly Pro Gly

130 135 140

Ser Gly Phe Phe Ser Arg Leu Asn Trp Leu Thr Lys Ser Gly Ser Thr

145 150 155 160

Tyr Pro Val Leu Asn Val Thr Met Pro Asn Asn Asp Asn Phe Asp Lys

165 170 175

Leu Tyr Ile Trp Gly Ile His His Pro Ser Thr Asn Gln Glu Gln Thr

180 185 190

Ser Leu Tyr Val Gln Ala Ser Gly Arg Val Thr Val Ser Thr Arg Arg

195 200 205

Ser Gln Gln Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gly Ser Arg Pro Trp Val Arg

210 215 220

Gly Leu Ser Ser Arg Ile Ser Ile Tyr Trp Thr Ile Val Lys Pro Gly

225 230 235 240

Asp Val Leu Val Ile Asn Ser Asn Gly Asn Leu Ile Ala Pro Arg Gly

245 250 255

Tyr Phe Lys Met Arg Thr Gly Lys Ser Ser Ile Met Arg Ser Asp Ala

260 265 270

Pro Ile Asp Thr Cys Ile Ser Glu Cys Ile Thr Pro Asn Gly Ser Ile

275 280 285

Pro Asn Asp Lys Pro Phe Gln Asn Val Asn Lys Ile Thr Tyr Gly Ala

290 295 300

Cys Pro Lys Tyr Val Lys Gln Asn Thr Leu Lys Leu Ala Thr Gly Met

305 310 315 320

Arg Asn Val Pro Glu Lys Gln Thr Arg

325

[0111] <210> 174

<211> 175

<212> PRT

<213> A 型流行性感冒病毒

<400> 174

Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Asn Gly Trp Glu Gly

1 5 10 15

Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Phe Arg His Gln Asn Ser Glu Gly Thr

20 25 30

Gly Gln Ala Ala Asp Leu Lys Ser Thr Gln Ala Ala Ile Asp Gln Ile

35 40 45

Asn Gly Lys Leu Asn Arg Val Ile Glu Lys Thr Asn Glu Lys Phe His

50 55 60

Gln Ile Glu Lys Glu Phe Ser Glu Val Glu Gly Arg Ile Gln Asp Leu

65 70 75 80

Glu Lys Tyr Val Glu Asp Thr Lys Ile Asp Leu Trp Ser Tyr Asn Ala

85 90 95

Glu Leu Leu Val Ala Leu Glu Asn Gln His Thr Ile Asp Leu Thr Asp

100 105 110

Ser Glu Met Asn Lys Leu Phe Glu Lys Thr Arg Arg Gln Leu Arg Glu

115 120 125

Asn Ala Glu Glu Met Gly Asn Gly Cys Phe Lys Ile Tyr His Lys Cys

130 135 140

Asp Asn Ala Cys Ile Glu Ser Ile Arg Asn Gly Thr Tyr Asp His Asp

145 150 155 160

Val Tyr Arg Asp Glu Ala Leu Asn Asn Arg Phe Gln Ile Lys Gly

165 170 175

<210> 175

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 175

[0112]

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu His

65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Thr Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Thr

115 120 125

Ser

<210> 176

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Pro Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn

65 70 75 80

[0113]

Leu Asp Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser

100 105 110

Gln Gly Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

115 120 125

Ser

<210> 177

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 177

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser
100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 178
<211> 129
[0114] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Ala Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Glu Trp Leu Ser
100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 179
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 179
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
[0115] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Gln Leu Arg Ser Leu Leu Tyr Phe Asp Trp Leu Ser
100 105 110
Gln Gly Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser
<210> 180
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”

<400> 180

Asp Ile Gln Met Thr Ser Gln Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Ala Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Phe Asn
20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Val Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ala Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

[0116] <210> 181

<211> 329

<212> PRT

<213> A 型流行性感冒病毒

<400> 181

Thr Asn Ala Asp Thr Ile Cys Ile Gly Tyr His Ala Asn Asn Ser Thr
1 5 10 15

Asp Thr Val Asp Thr Val Leu Glu Lys Asn Val Thr Val Thr His Ser
20 25 30

Val Asn Leu Leu Glu Asp Ser His Asn Gly Lys Leu Cys Lys Leu Lys
35 40 45

Gly Ile Ala Pro Leu Gln Leu Gly Lys Cys Asn Ile Ala Gly Trp Leu
50 55 60

Leu Gly Asn Pro Glu Cys Asp Leu Leu Leu Thr Ala Ser Ser Trp Ser
65 70 75 80

Tyr Ile Val Glu Thr Ser Asn Ser Glu Asn Gly Thr Cys Tyr Pro Gly
85 90 95

Asp Phe Ile Asp Tyr Glu Glu Leu Arg Glu Gln Leu Ser Ser Val Ser

100 105 110
Ser Phe Glu Lys Phe Glu Ile Phe Pro Lys Thr Ser Ser Trp Pro Asn
115 120 125
His Glu Thr Thr Lys Gly Val Thr Ala Ala Cys Ser Tyr Ala Gly Ala
130 135 140
Ser Ser Phe Tyr Arg Asn Leu Leu Trp Leu Thr Lys Lys Gly Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Pro Lys Leu Ser Lys Ser Tyr Val Asn Asn Lys Gly Lys Glu Val
165 170 175
Leu Val Leu Trp Gly Val His His Pro Pro Thr Gly Thr Asp Gln Gln
180 185 190
Ser Leu Tyr Gln Asn Ala Asp Ala Tyr Val Ser Val Gly Ser Ser Lys
195 200 205
Tyr Asn Arg Arg Phe Thr Pro Glu Ile Ala Ala Arg Pro Lys Val Arg
210 215 220
Asp Gln Ala Gly Arg Met Asn Tyr Tyr Trp Thr Leu Leu Glu Pro Gly
225 230 235 240
[0117] Asp Thr Ile Thr Phe Glu Ala Thr Gly Asn Leu Ile Ala Pro Trp Tyr
245 250 255
Ala Phe Ala Leu Asn Arg Gly Ser Gly Ser Gly Ile Ile Thr Ser Asp
260 265 270
Ala Pro Val His Asp Cys Asn Thr Lys Cys Gln Thr Pro His Gly Ala
275 280 285
Ile Asn Ser Ser Leu Pro Phe Gln Asn Ile His Pro Val Thr Ile Gly
290 295 300
Glu Cys Pro Lys Tyr Val Arg Ser Thr Lys Leu Arg Met Ala Thr Gly
305 310 315 320
Leu Arg Asn Ile Pro Ser Ile Gln Ser
325
<210> 182
<211> 222
<212> PRT
<213> A 型流行性感冒病毒
<400> 182
Gly Leu Phe Gly Ala Ile Ala Gly Phe Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly

1 5 10 15
Met Ile Asp Gly Trp Tyr Gly Tyr His His Gln Asn Glu Gln Gly Ser
20 25 30
Gly Tyr Ala Ala Asp Gln Lys Ser Thr Gln Asn Ala Ile Asp Gly Ile
35 40 45
Thr Asn Lys Val Asn Ser Val Ile Glu Lys Met Asn Thr Gln Phe Thr
50 55 60
Ala Val Gly Lys Glu Phe Asn Asn Leu Glu Arg Arg Ile Glu Asn Leu
65 70 75 80
Asn Lys Lys Val Asp Asp Gly Phe Leu Asp Ile Trp Thr Tyr Asn Ala
85 90 95
Glu Leu Leu Val Leu Leu Glu Asn Glu Arg Thr Leu Asp Phe His Asp
100 105 110
Ser Asn Val Arg Asn Leu Tyr Glu Lys Val Lys Ser Gln Leu Lys Asn
115 120 125
Asn Ala Lys Glu Ile Gly Asn Gly Cys Phe Glu Phe Tyr His Lys Cys
130 135 140
[0118] Asp Asp Ala Cys Met Glu Ser Val Arg Asn Gly Thr Tyr Asp Tyr Pro
145 150 155 160
Lys Tyr Ser Glu Glu Ser Lys Leu Asn Arg Glu Glu Ile Asp Gly Val
165 170 175
Lys Leu Glu Ser Met Gly Val Tyr Gln Ile Leu Ala Ile Tyr Ser Thr
180 185 190
Val Ala Ser Ser Leu Val Leu Leu Val Ser Leu Gly Ala Ile Ser Phe
195 200 205
Trp Met Cys Ser Asn Gly Ser Leu Gln Cys Arg Ile Cys Ile
210 215 220
<210> 183
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注释= “人工序列的描述：合成多肽”
<400> 183

[0119]

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(6)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Gly"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(10)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 184

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 185

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

[0120]

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Leu" or "Ile"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Phe" or "Trp"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Ser" or "Asp"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(15)

<223>/注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 185

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 186

<211> 15

[0121]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述：合成肽”

<220>

<221> 变体

<222> (1)..(1)

<223> /替换="Arg"

<220>

<221> 变体

<222> (5)..(5)

<223> /替换="Thr"

<220>

<221> 变体

<222> (6)..(6)

<223> /替换="Leu" or "Ile"

<220>

<221> 变体

<222> (7)..(7)

<223> /替换="Ser"

<220>

<221> 变体

<222> (8)..(8)

<223> /替换="Phe" or "Trp"

<220>

<221> 变体

<222> (9)..(9)

<223> /替换="Ser" or "Asp" or "Gln" or "Arg" or "Glu"

<220>

<221> misc_特性

<222> (1)..(15)

<223> /注释= “序列中给定的变体残基性对于那些针对变体位置的注释不具有优先选择”

<400> 186

Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10 15

<210> 187

<211> 653

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多核苷酸”

<400> 187

gaaattgtaa tgacgcagag ccctgatagc cttgccgtgt ccttgggtga gagggcgaca 60

atcaattgta agtcatcaca gtcggtcacg tacaactaca agaactacct ggcgtggtat 120

caacagaaac ccgggcagcc gcccaaattg ctcatctatt gggcttcgac acgggagtcg 180

gggtgcccag accgcttctc cgggtcagga tcgggaactg acttcacgtt gactatttcg 240

tccctccagg cagaagatgt agccgtctac tattgccaac agtattacag aacgccgcct 300

[0122]

acatttggag gcgggaccaa acttgacatc aagggatccg tggccgcccc cagcgtcttc 360

atcttcccgc ccagcgacga gcagctgaag tcgggcacgg ccagcgtggt gtcctcctg 420

aacaacttct acccccgcga ggccaaggtc cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc 480

gggaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gactcgaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccttga cgctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtctacgc ctgagagtg 600

accaccagg ggtctcagag ccccgtagc aagagcttca accggggcga gtg 653

<210> 188

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释= “人工序列的描述： 合成多肽”

<400> 188

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Thr Tyr Asn

20 25 30

Tyr Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr
85 90 95

Arg Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Gly
100 105 110

Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

[0123] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
210 215

重链

EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQG
RFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEVPPKSCDKTHTCPPCPGTELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGEPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 94)

轻链

EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGST
DFTLTISSLQAEDVAVYYCQOYRTPPTFGGGTKLDIKGSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 95)

图1

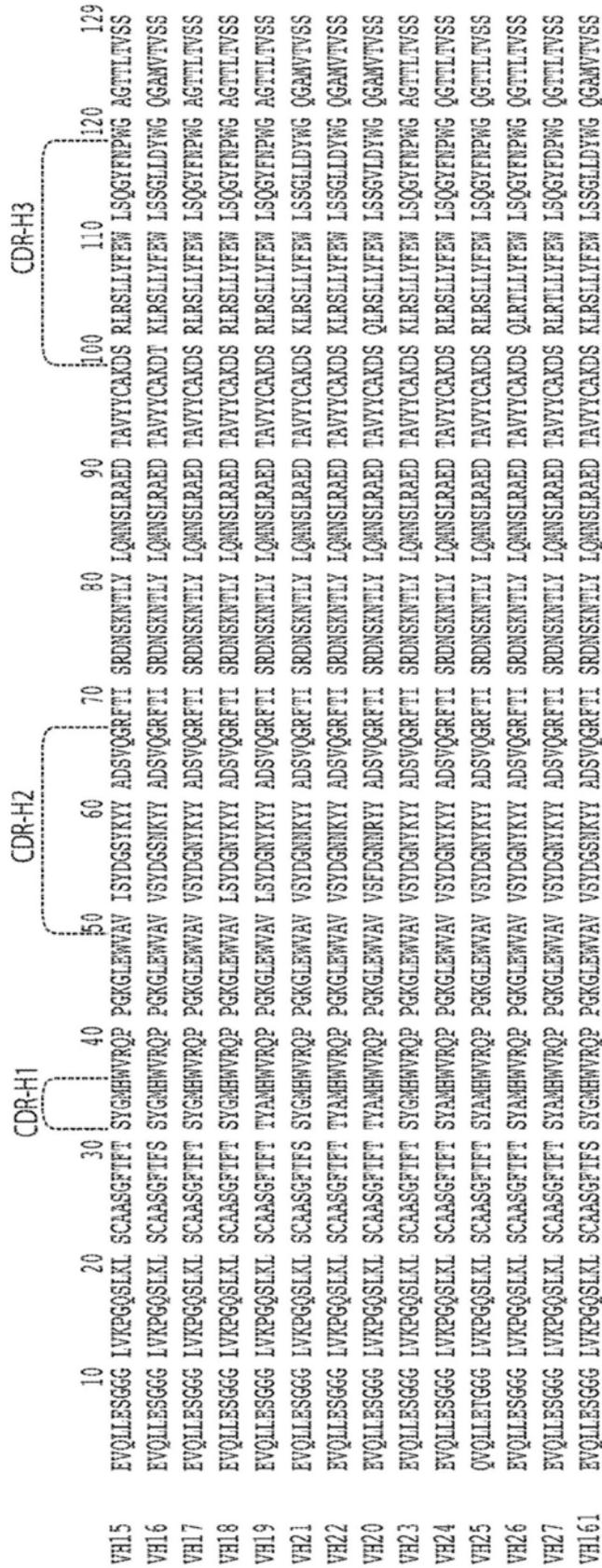


图2

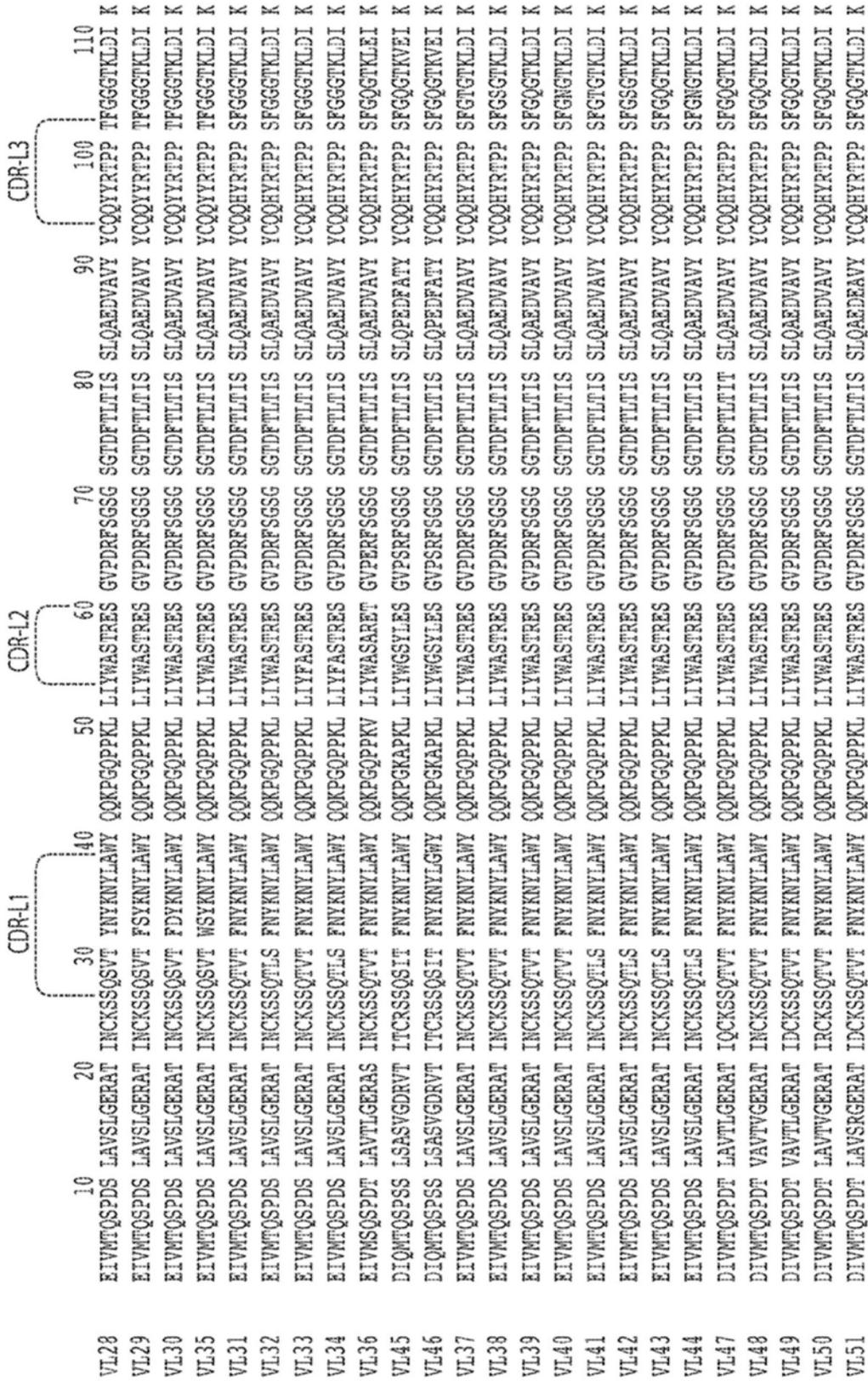


图3A

VL52 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FDKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL53 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL54 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL55 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL56 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL57 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL58 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL59 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL60 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL61 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL153 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FOYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL154 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FRYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL155 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FEYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL156 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FDKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

VL62 DIQMTQSPSS LSASVGDVRT ITCRSSQSIT FNYKNYLAWY QKPGKAPKL LIWGSYLEG GVPFRFSGG SGTDFTLTIS SLQPEDFATY YCQOHYRTPP SFGQGTKVEI K

图3B

FIG 16 VH QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCYASGFTSTYANHHVVRQAPGRCGLEWVAISYDGNVYKYADSVKGRFSISRDNNSNWLHLEMTLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDPWGCGTILVTVIS
 FIG 1370 VH QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTSTYGMHVRQAPGKGLEWVAISYDGNVYKYADSVKGRFTISRDNKNTLNLDNNSLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDHWGCGTILVTVSS
 FIG 16 VHv1 QVQLVESGGGVVQPGSRSLRSCAASGFTFSSYGMHVRQAPGKGLEWVAISYDGSNKYIADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDYWGCGTILVTVSS
 FIG 16 VHv3 QVQLVESGGGVVQPGSRSLRSCAASGFTFSTYANHHVVRQAPGKGLEWVAISYDANVYKYADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGCGTILVTVSS
 FIG 16/370 VH QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHVRQAPGKGLEWVAISYDGNVYKYADSVKGRFTISRDNKNTLYIQMNSLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDHWGCGTILVTVSS
 FIG 16VK DIQMTSQPDSLAVSLGARATINCKSSQSVTFNYKNLAWYQXKPCQPPVLIYWASARESGVDFRFSGGSGGDFTLTITISSLQAEADVAVIYCOQHRTPTPTFGGQTRVEIK

图4

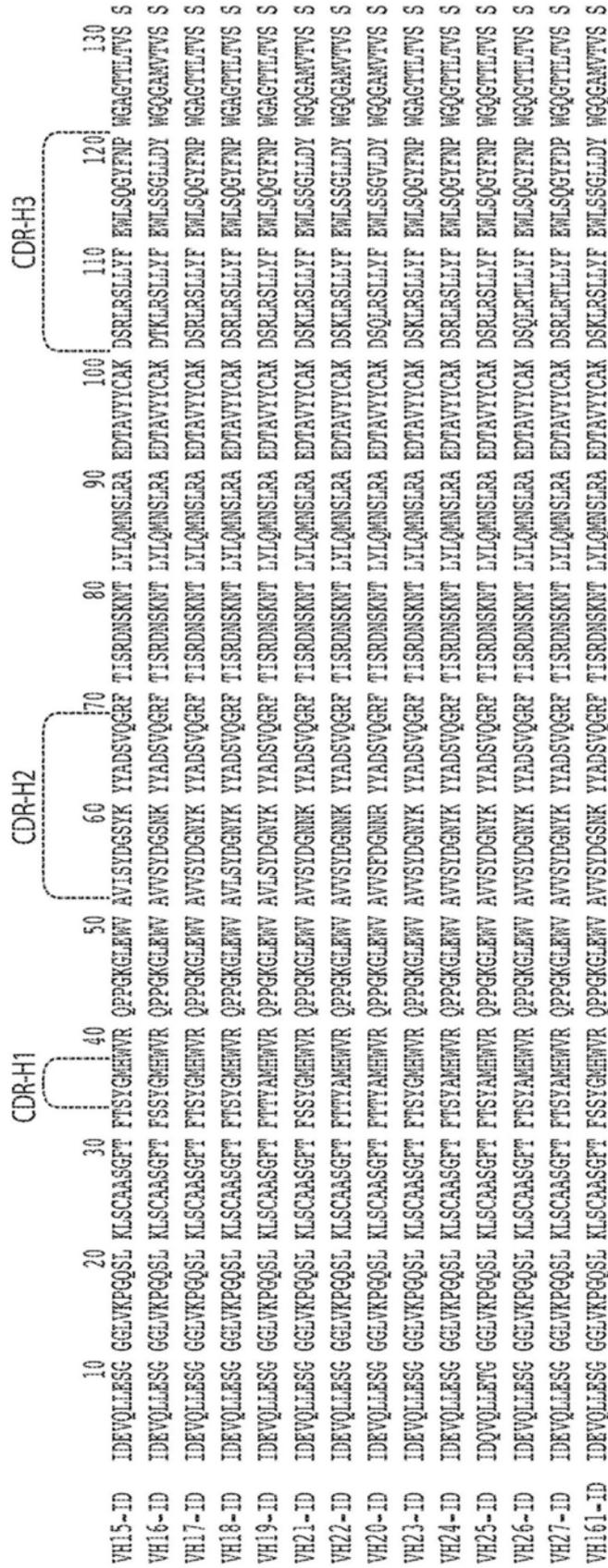


图5

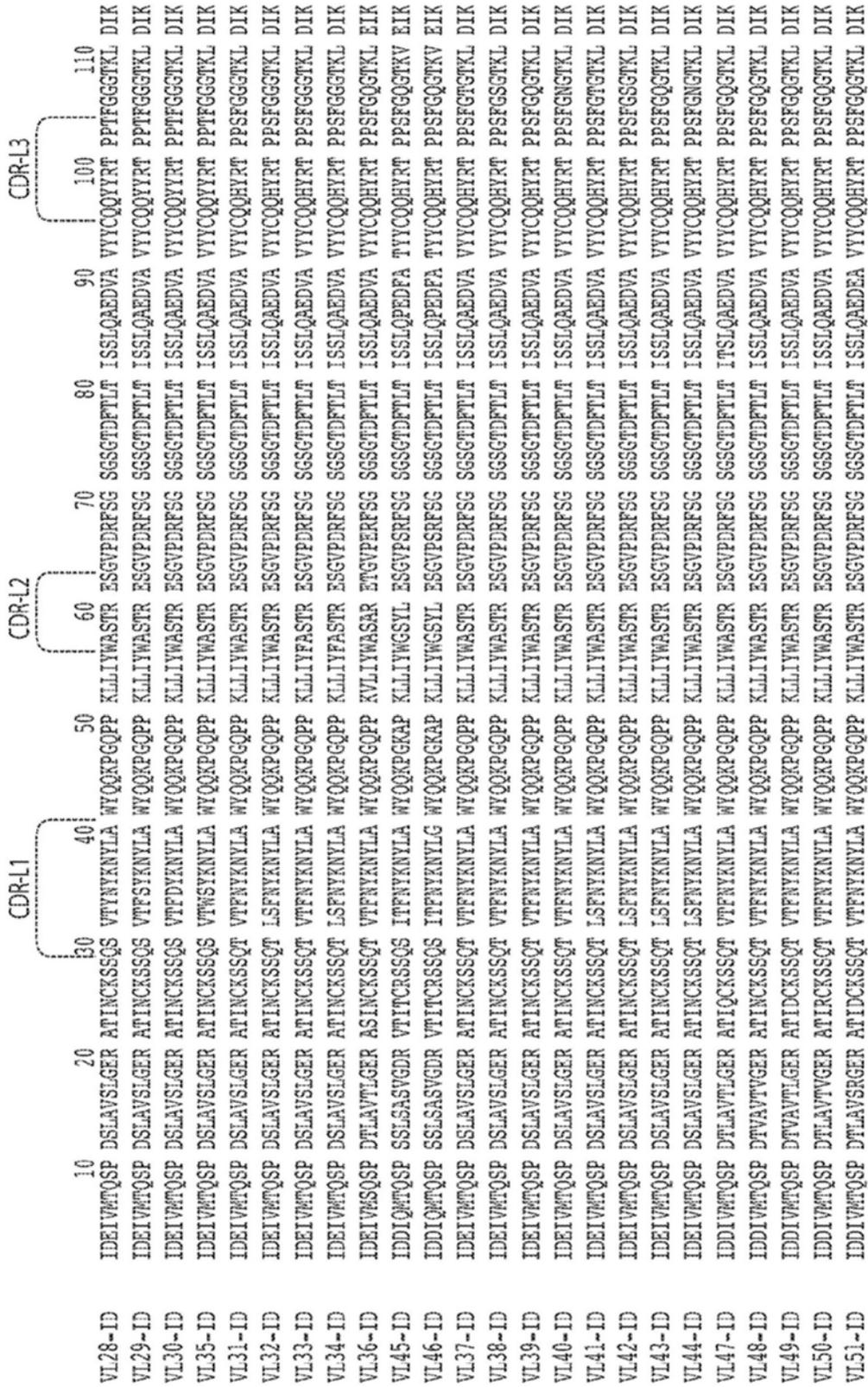


图6A

VL52-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFDYKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL53-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL54-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL55-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL56-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL57-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL58-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL59-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL60-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL61-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL153-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFQYKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL154-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFQYKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL155-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFQYKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL156-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFQYKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

VL62-ID IDDIQMTQSP SLSASVGD R VTITCRSSQ S ITFNKNYLA WYQKPKAP KLLIYGSYL ESGVPSRFSG SSGTDFTLT ISSLOPEFA TYVCQHYRT PPSFGQTKV EIK

图6B

其他轻链可变区

VL165

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRSSQSITWNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL166

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRSSQSITWDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL167

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRSSQSITWQYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL168

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRSSQSITWRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL169

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRSSQSITWEYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

其他重链可变区

VH164

QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS

VH162

EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADTVQGRFTISR
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS

VH163

EVQLLESGGGLRKPGQSLKLSAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNKYKYADSVQGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS

图7

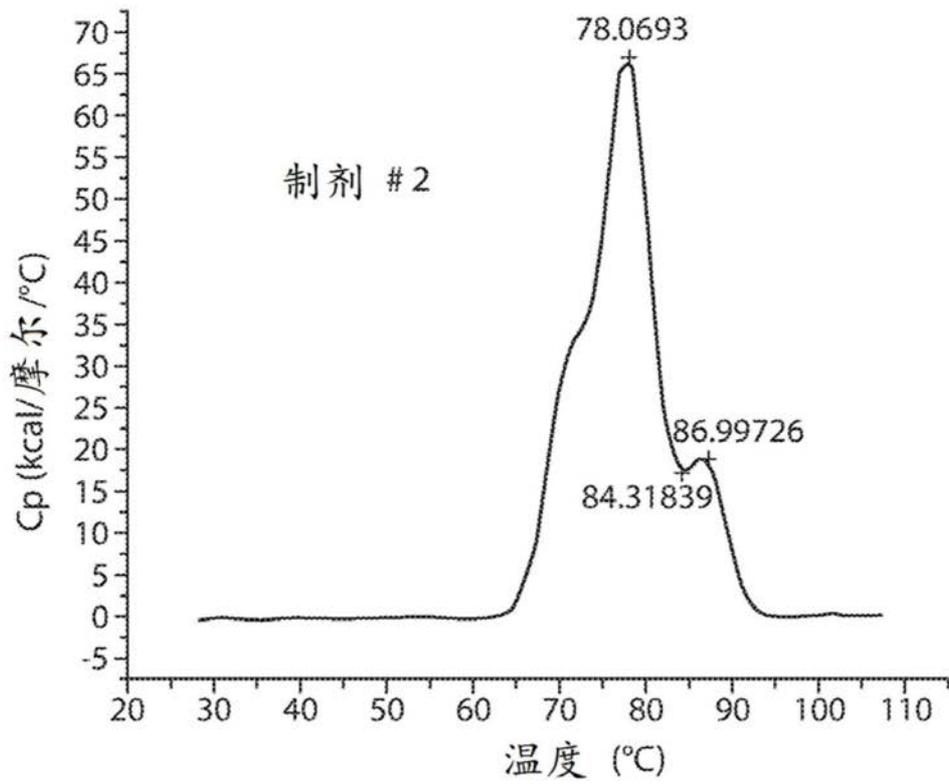
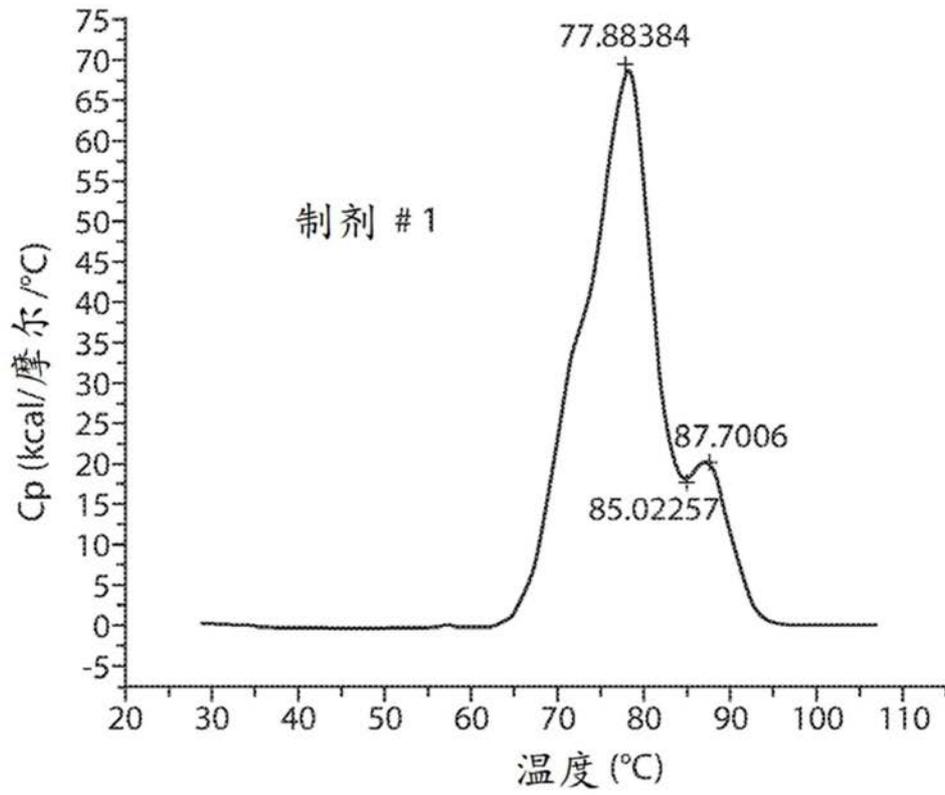


图8A

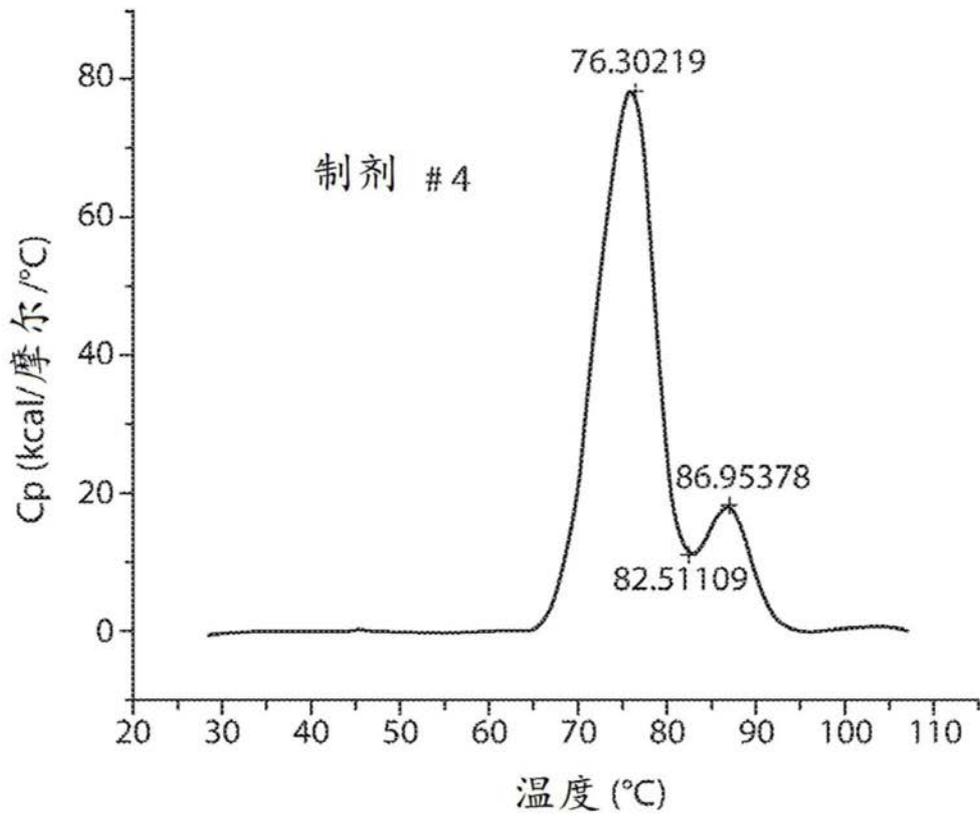
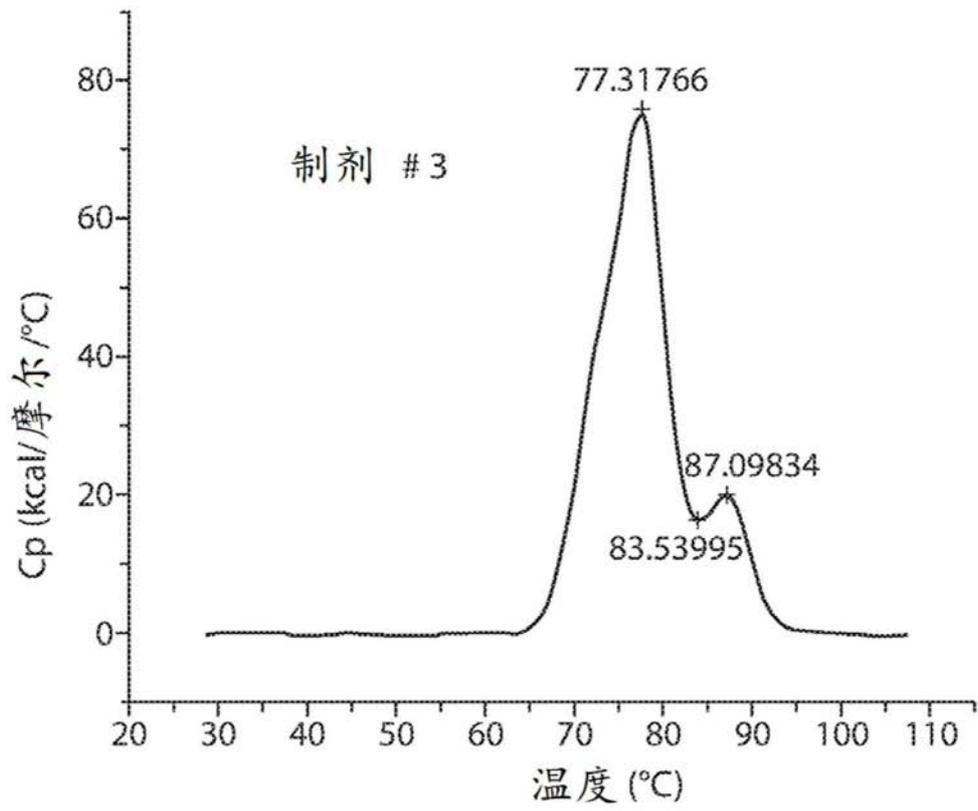


图8B

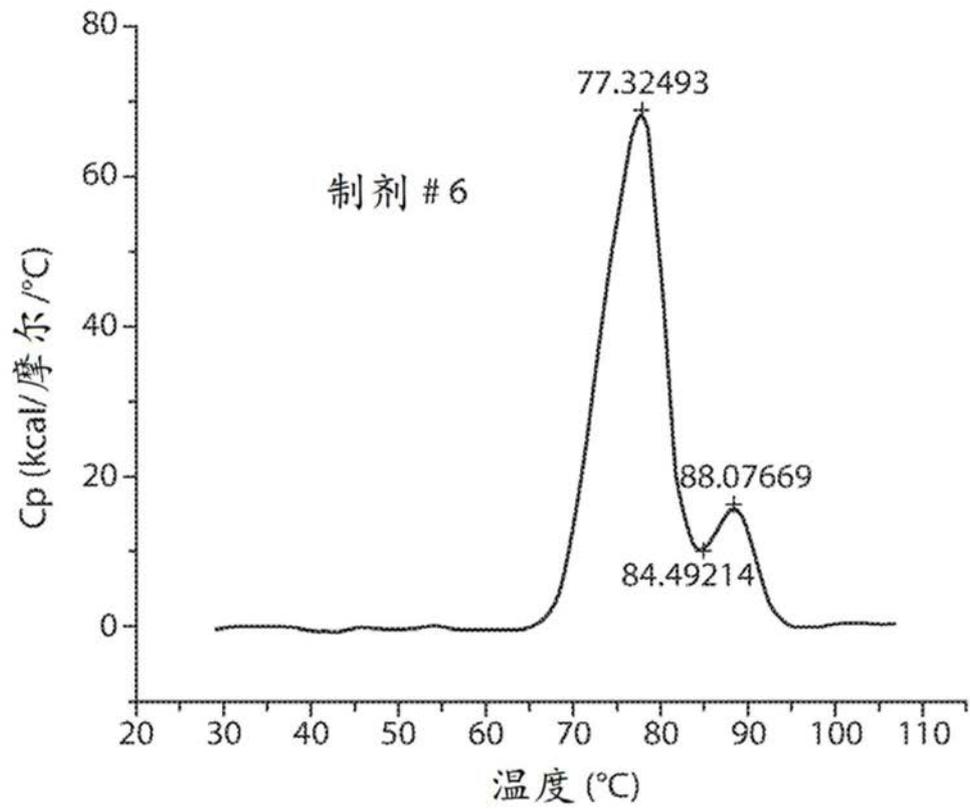
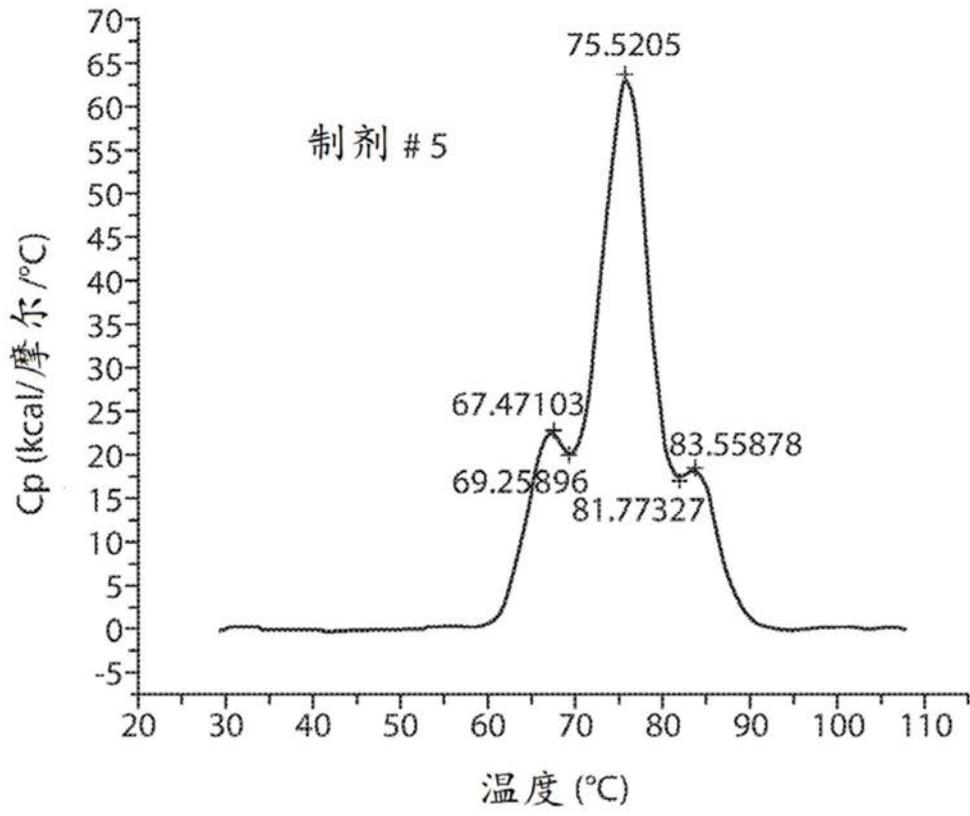


图8C

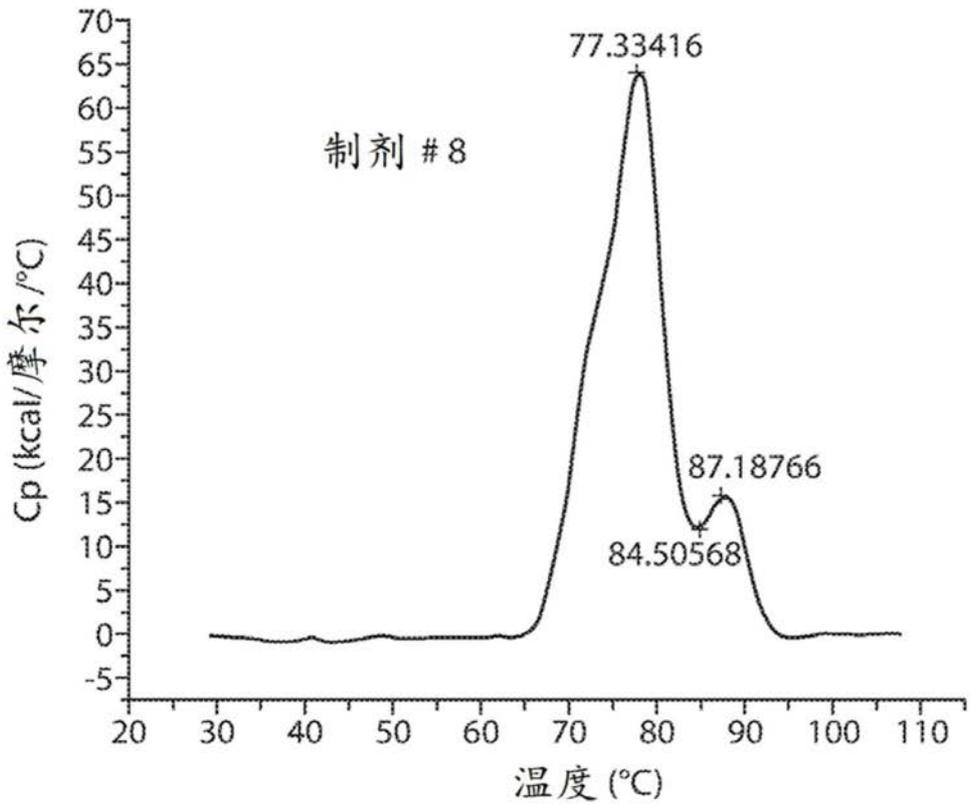
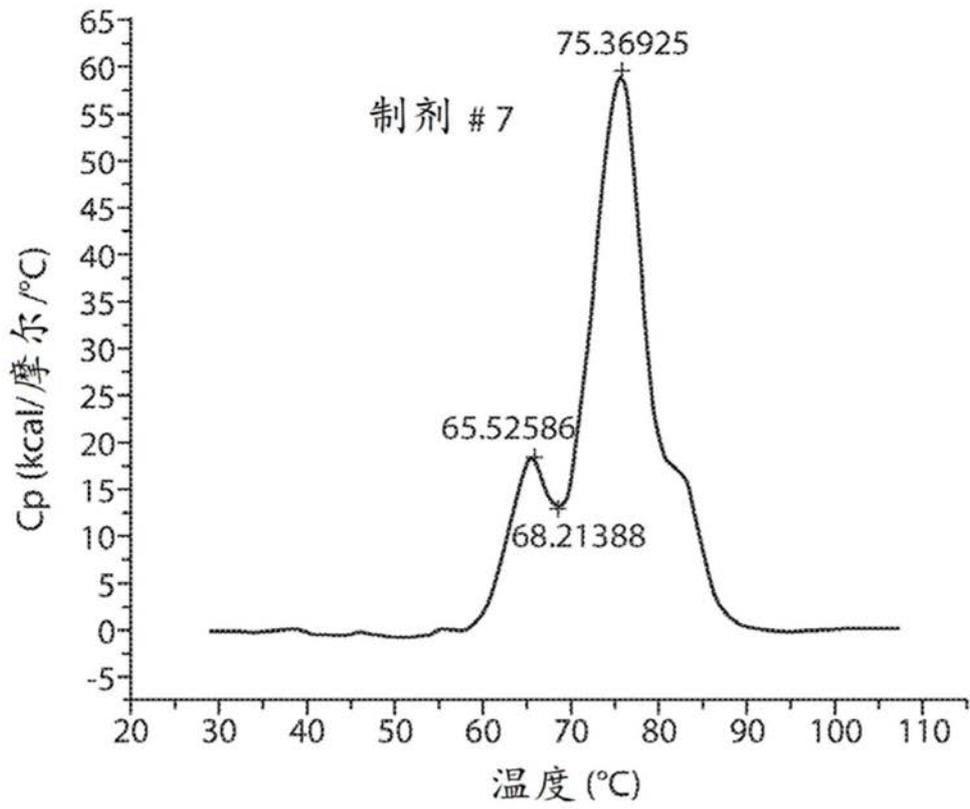


图8D

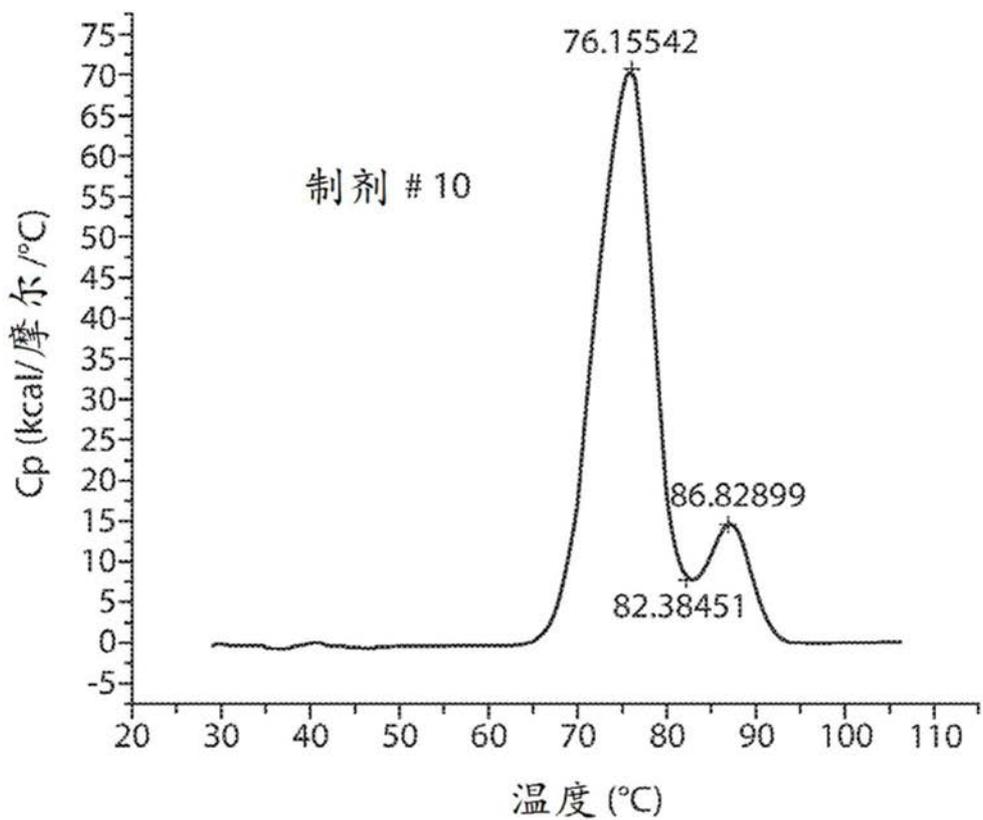
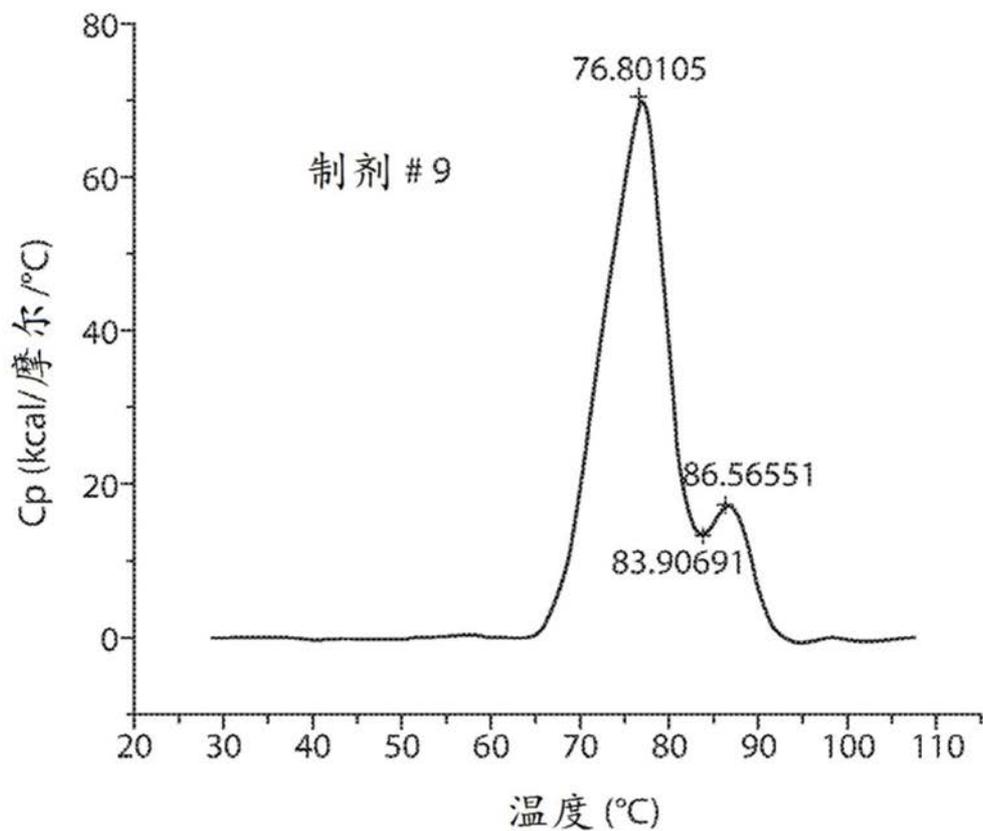


图8E

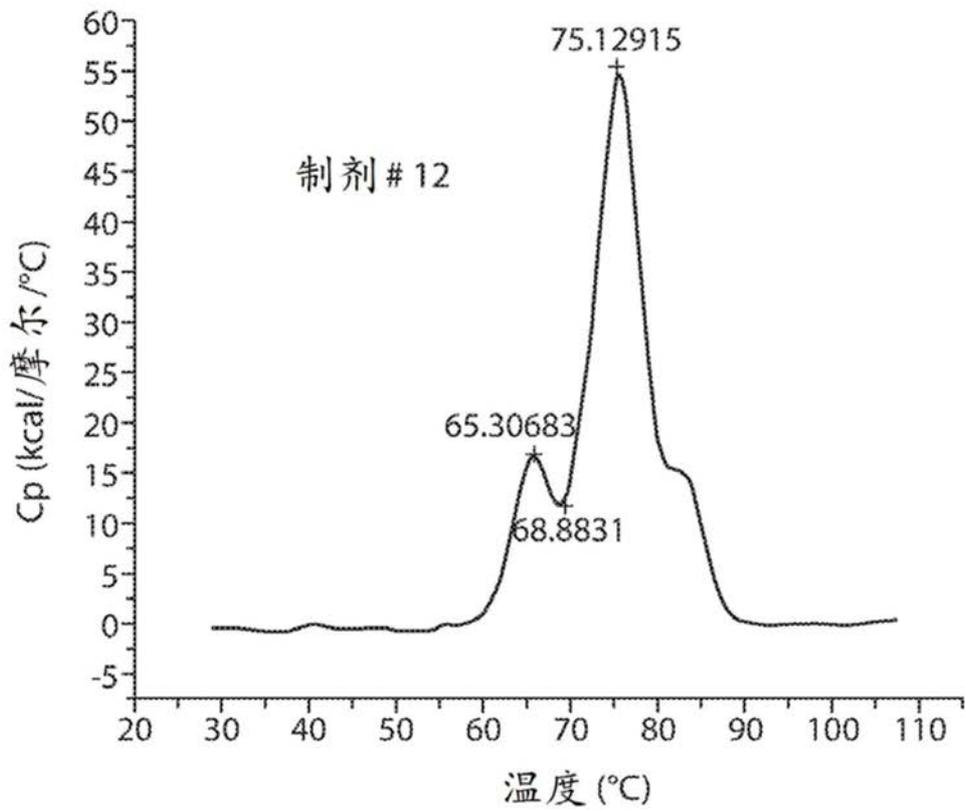
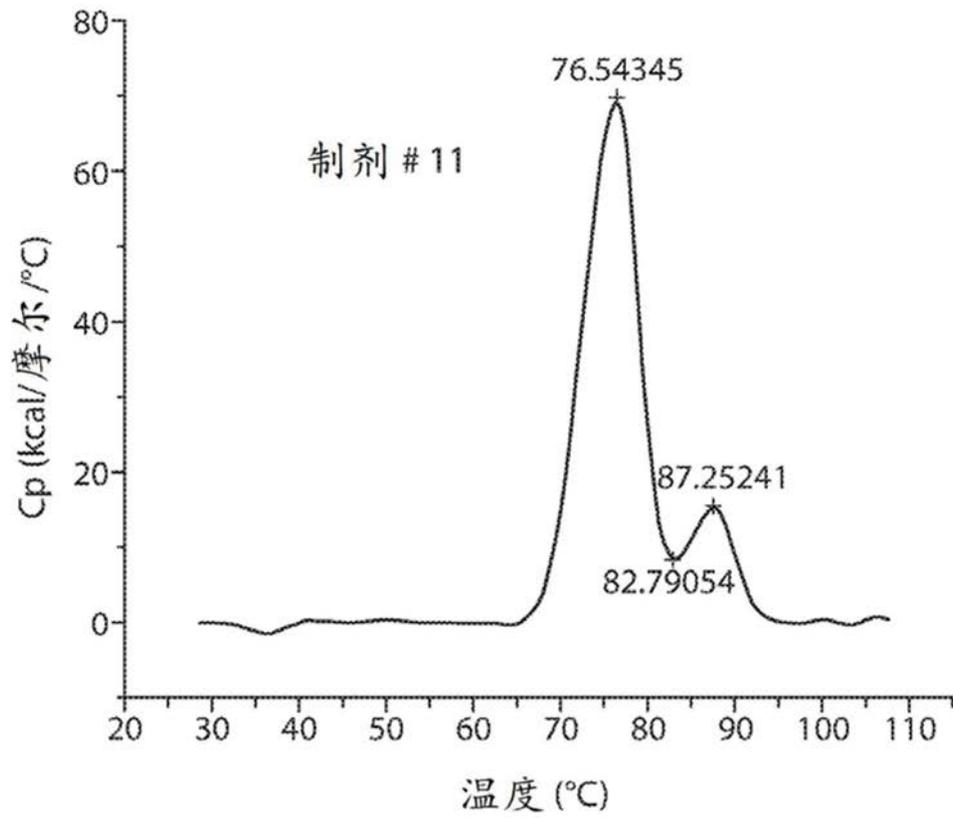


图8F

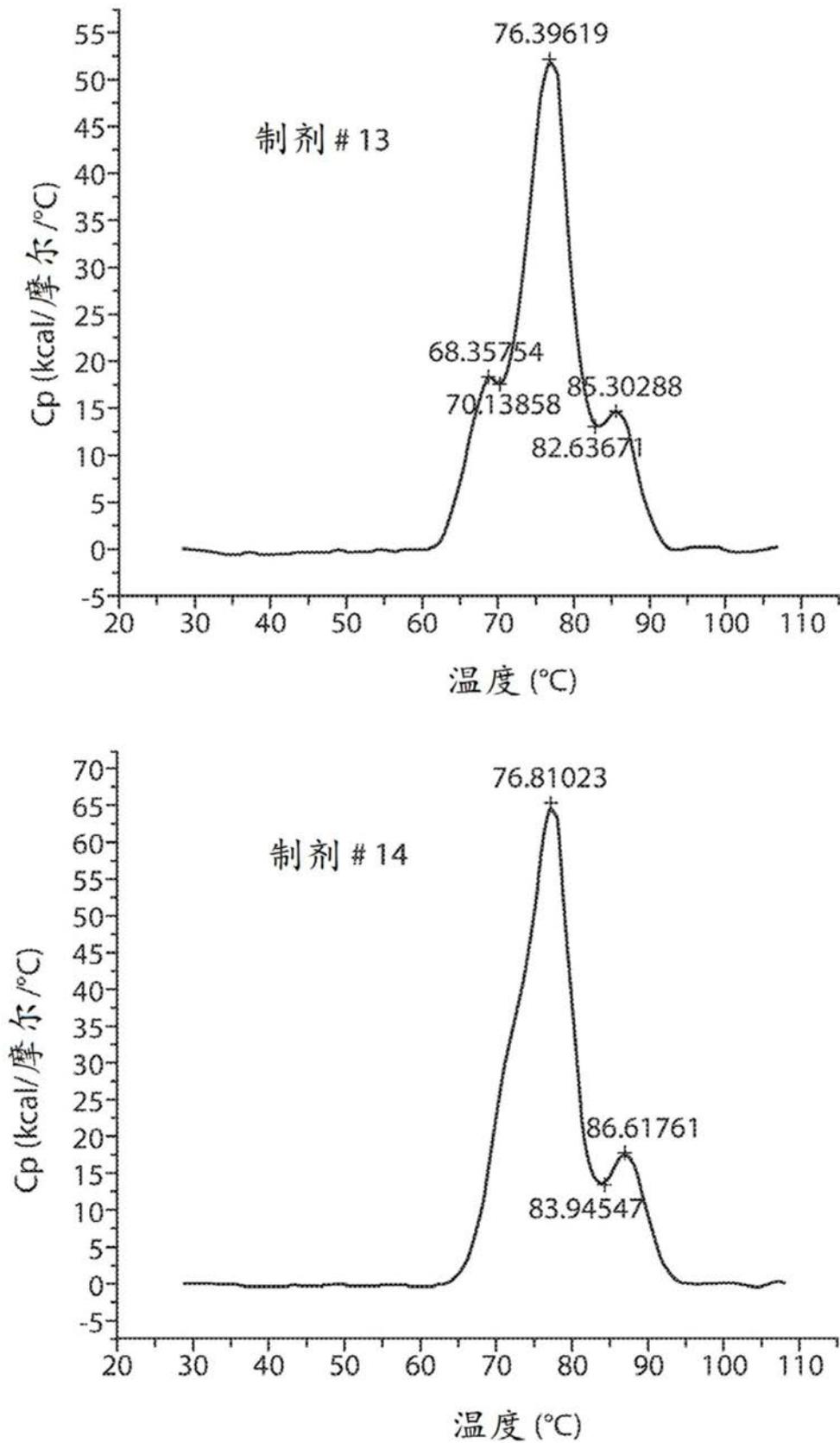


图8G

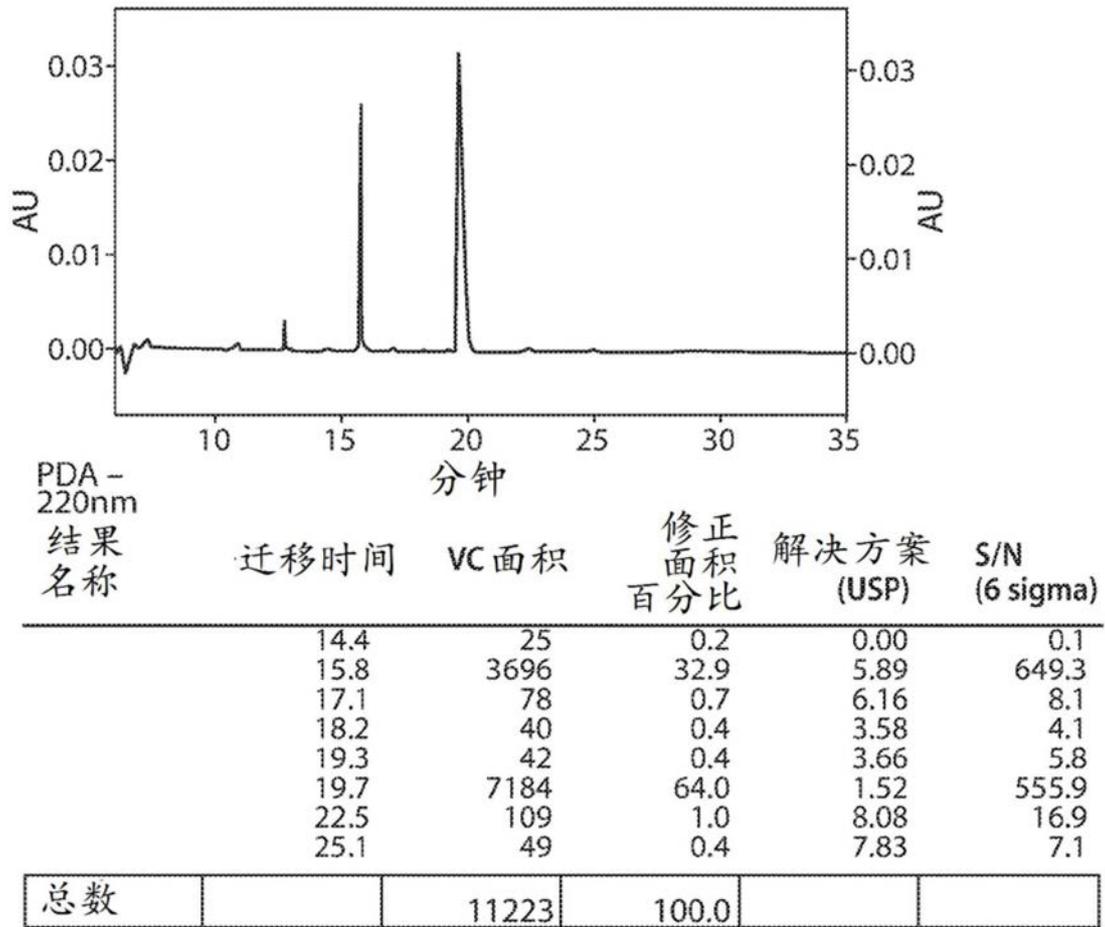


图9

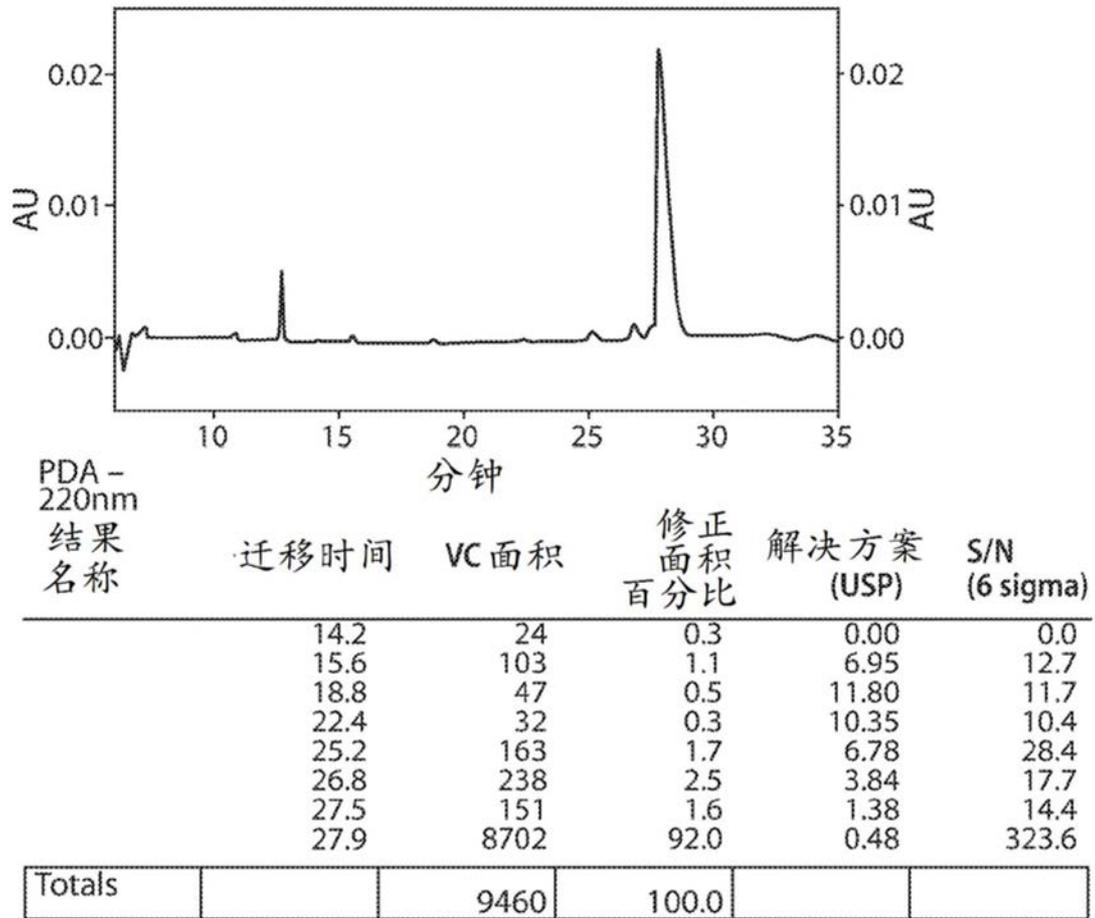
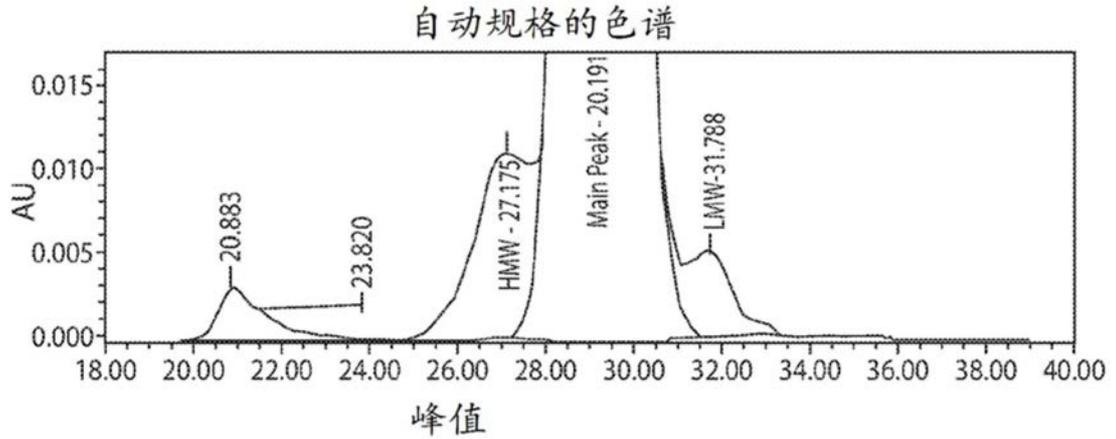
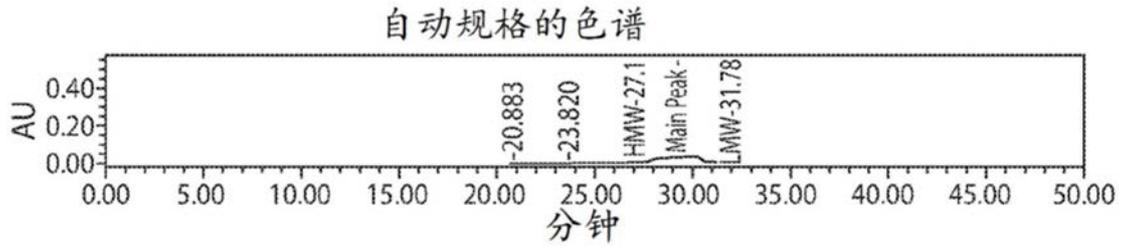


图10



	名称	RT	面积	%面积	高度 (μV)	宽度 50%
1		20.9	267225	0.69	3817	
2		23.8	357993	0.92	2108	
3	HMW	27.2	1053100	2.71	11802	
4	主峰	29.2	36704211	94.44	551730	1.0e+000
5	LMW	31.8	484477	1.25	5402	

图11

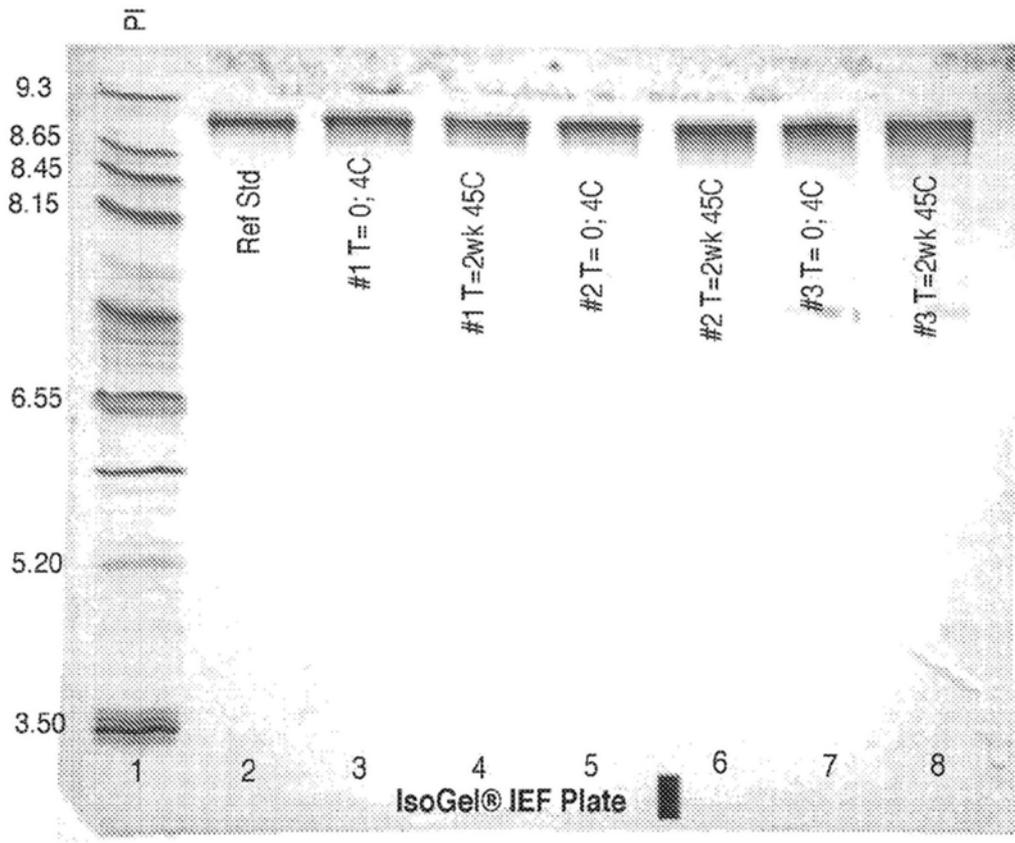


图12