(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103052649 B
(45)授权公告日 2015.12.16

(21)申请号 201180036902.5

(22)申请日 2011.07.29

(30)优先权数据
61/368969 2010.07.29 US
61/368962 2010.07.29 US
61/391515 2010.10.08 US
61/391509 2010.10.08 US
61/439263 2011.02.03 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.01.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2011/046041 2011.07.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2012/016227 EN 2012.02.02

(73)专利权人 XENCOR 公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 B.I. 达希亚特 M.J. 伯尼特
G.A. 拉扎

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 林毅斌 权陆军

(51)Int.Cl.
*C07K 16/22*(2006.01)
*C07K 16/00*(2006.01)

(56)对比文件
CN 101531718 A,2009.09.16, 全文.
WO 2009086320 A1,2009.07.09, 实施例1，附图3、10.
V Ghetie et al..Multiple roles for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn.《Annu.Rev. Immunol.》.2000, 第18卷第739-766页.

审查员 段珊

权利要求书1页 说明书50页
序列表314页 附图46页

(54)发明名称

具有修改的等电点的抗体

(57)摘要

本发明总体上涉及用于改变抗体的等电点，并且在一些情况下产生改善的血浆药物代谢动力学，例如增加的体内血清半衰期的组合物和方法。

CN 103052649 B

1. 一种抗体，其包含

a) 包含亲本 Fc 多肽的 Fc 变异体的重链，其中所述 Fc 变异体包含由选自以下序列组成的恒定结构域 :SEQ ID NO: 7、52 和 53 ;和

b) 由选自以下序列组成的恒定结构域的轻链 :SEQ ID NO: 1、8、17、18、58、59、60、29、30、31、32 和 33，其中根据如在 Kabat 中的 EU 索引进行编号。

2. 根据权利要求 1 所述的抗体，其中所述重链恒定结构域由序列 SEQ ID NO: 7 组成并且轻链恒定结构域由序列 SEQ ID NO: 8 组成。

3. 根据权利要求 1 所述的抗体，其中所述重链恒定结构域由序列 SEQ ID NO: 52 组成并且轻链恒定结构域由序列 SEQ ID NO: 8 组成。

4. 根据权利要求 1 所述的抗体，其中所述重链恒定结构域由序列 SEQ ID NO: 53 组成并且轻链恒定结构域由序列 SEQ ID NO: 8 组成。

5. 一种 Fc 融合蛋白，其包含

a) 包含亲本 Fc 多肽的 Fc 变异体的重链，其中所述 Fc 变异体包含由选自以下序列组成的恒定结构域 :SEQ ID NO: 7、52 和 53。

6. 一种核酸，其编码如权利要求 1-4 中任一项所述的抗体。

7. 一种核酸，其编码如权利要求 5 所述的 Fc 融合蛋白。

8. 一种宿主细胞，其含有如权利要求 6 或 7 所述的核酸。

9. 一种产生如权利要求 1-4 中任一项所述的抗体的方法，所述方法包括培养如权利要求 8 所述的宿主细胞和从所述细胞培养物中回收所述抗体。

# 具有修改的等电点的抗体

[0001] 本申请根据美国法典第35篇119条要求2010年7月29日提交的美国临时申请序号61/368,962;2010年7月29日提交的美国临时申请序号61/368,969;2010年10月8日提交的美国临时申请序号61/391,509;2010年10月8日提交的美国临时申请序号61/391,515;以及2011年2月3日提交的美国临时申请序号61/439,263的权益,并且这些申请是以引用的方式全部并入本文中。

## 发明领域

[0002] 本发明总体上涉及用于改变抗体的等电点,并且在一些情况下产生改善的血浆药物代谢动力学(例如增加的体内血清半衰期)的组合物和方法。

[0003] 发明背景

[0004] 抗体是结合特异性抗原的免疫蛋白。在大多数哺乳动物(包括人类和小鼠)中,抗体由成对的重多肽链和轻多肽链构建而成。每条链均由单个免疫球蛋白(Ig)结构域组成,并且因此通用术语免疫球蛋白被用于所述蛋白质。每条链均由两个相异的区组成,这两个相异的区被称为可变区和恒定区。轻链可变区和重链可变区示出抗体之间明显的序列多样性,并且负责结合靶标抗原。恒定区示出较小的序列多样性,并且负责结合许多天然蛋白质以便引出重要的生物化学事件。在人体中,存在五种不同类别的抗体,所述抗体包括:IgA(其包括子类别IgA1和IgA2)、IgD、IgE、IgG(其包括子类别IgG1、IgG2、IgG3以及IgG4)以及IgM。这些抗体类别之间的区别性特征是它们的恒定区,尽管在V区可能存在较细微的差异。IgG抗体是主要由两条重链和两条轻链组成的四聚体蛋白质。IgG重链主要由四个免疫球蛋白结构域组成,这四个结构域以VH-CH1-CH2-CH3的顺序从N末端连接至C末端,分别指重链可变结构域、重链恒定结构域1、重链恒定结构域2以及重链恒定结构域3(又称为VH-Cγ1-Cγ2-Cγ3,分别指重链可变结构域、恒定γ1结构域、恒定γ2结构域以及恒定γ3结构域)。IgG轻链主要由两个免疫球蛋白结构域组成,这两个结构域以VL-CL的顺序从N末端连接至C末端,分别指轻链可变结构域和轻链恒定结构域。

[0005] 抗体具有在一至三周范围内的体内血清半衰期。这种有利的特性是因为:由于全长分子的大尺寸而引起的对肾脏过滤的阻止作用,和抗体Fc区与新生儿Fc受体FcRn的相互作用。结合至FcRn使被内吞的抗体从内涵体循环反回到血流中(Raghavan等,1996,Annu Rev Cell Dev Biol12:181-220;Ghetie等,2000,Annu Rev Imm unol18:739-766,这两篇参考文献是以引用的方式全部并入)。

[0006] 抗体的其它特性可以决定它的体内清除率(例如稳定性和半衰期)。除了抗体结合至FcRn受体之外,有助于清除和半衰期的其它因素是血清聚集、血清中的酶促降解、导致通过免疫系统清除的抗体的固有免疫原性、抗原介导的摄取、FcR(非FcRn)介导的摄取以及非血清分布(例如在不同的组织隔室中)。

[0007] 最近已经提出,具有较低等电点的具有可变区的抗体还可以具有较长的血清半衰期(Igawa等,2010PEDS.23(5):385-392;美国公布2011/0076275,所述参考文献均以引用的方式全部并入)。然而,这种结果的机制仍然未充分理解,并且事实上,作者已经提出对可

变区进行工程改造是对 Fc 区进行工程改造的一个替代。此外，抗体与抗体的可变区不同。这样，必须在不明显影响结合亲和性的情况下改变各可变区。

[0008] 因此，本申请解释了电荷状态对抗体药物代谢动力学的影响，并且在恒定区中提供了新型的经过工程改造的变异体以提高血清半衰期。

[0009] 发明简述

[0010] 待解决的问题

[0011] 因此，待解决的一个问题是通过改变恒定结构域来增加抗体的血清半衰期，因此允许相同的恒定区与不同的抗原结合序列（例如包括 CDR 的可变区）一起使用，并且将免疫原性改变的可能性最小化。因此，如本文所述，提供具有恒定区变异体、具有减小的 pI 以及延长的半衰期的抗体为改善抗体的药物代谢动力学特性提供了一种更模块化的方法。另外，由于本文概括的方法，通过导入来自不同的 IgG 同种型的 pI 变异体来明显减小由 pI 变异体引起的免疫原性的可能，以使得在没有引入明显的免疫原性的情况下减小 pI。因此，要解决的另一个问题是阐明具有高的人类序列含量（例如在任何特定位置上最小化或避免非人类残基）的低 pI 恒定结构域。

[0012] 概述

[0013] 因此，一方面，本发明提供了用于通过引入至少 6 个氨基酸突变来修改抗体的等电点的方法，所述氨基酸突变包括在选自重链恒定结构域和轻链恒定结构域的恒定结构域中用非原生的氨基酸取代，其中用于取代的氨基酸具有低于原生氨基酸的 pI，以使得变异抗体的等电点降低至少 0.5log。在一些情况下，仅改变重链恒定结构域；在一些情况下，仅改变轻链恒定结构域，并且在一些情况下，重恒定结构域与轻恒定结构域均包含突变的氨基酸。

[0014] 另一方面，所述方法提供通过选自由以下组成的组的氨基酸突变来产生这些变异体：在位置 119 上的非原生谷氨酸、在位置 131 上的非原生半胱氨酸，在位置 133 上的非原生精氨酸、赖氨酸或谷氨酰胺，在位置 137 上的非原生谷氨酸、在位置 138 上的非原生丝氨酸、在位置 164 上的非原生谷氨酸、在位置 192 上的非原生天冬酰胺、在位置 193 上的非原生苯丙氨酸、在位置 196 上的非原生赖氨酸、在位置 199 上的非原生苏氨酸、在位置 203 上的非原生天冬氨酸、在位置 205 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 208 上的非原生天冬氨酸、在位置 210 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 214 上的非原生苏氨酸、在位置 217 上的非原生精氨酸和在位置 219 上的非原生半胱氨酸、在位置 221 上的缺失、在位置 222 上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置 223 上的缺失、在位置 224 上的非原生谷氨酸、在位置 225 上的缺失、在位置 235 上的缺失、在位置 274 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 296 上的非原生苯丙氨酸、在位置 300 上的非原生苯丙氨酸、在位置 309 上的非原生缬氨酸、在位置 320 上的非原生谷氨酸、在位置 322 上的非原生谷氨酸、在位置 326 上的非原生谷氨酸、在位置 327 上的非原生甘氨酸、在位置 334 上的非原生谷氨酸、在位置 339 上的非原生苏氨酸、在位置 355 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 384 上的非原生丝氨酸、在位置 392 上的非原生天冬酰胺或谷氨酸、在位置 397 上的非原生甲硫氨酸、在位置 419 上的非原生谷氨酸、以及在位置 447 上的缺失或非原生天冬氨酸（使用 EU 编号）。

[0015] 另一方面，本发明提供了用于通过在轻恒定结构域中引入至少 2 个氨基酸突变来修改抗体的等电点，以使得变异抗体的所述等电点降低至少 0.5log 的方法，并且其中所述

变异抗体包含选自由以下组成的组的取代：在位置 126 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 145 上的非原生谷氨酰胺、谷氨酸或苏氨酸、在位置 152 上的非原生天冬氨酸、在位置 156 上的非原生谷氨酸、在位置 169 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 199 上的非原生谷氨酸、在位置 202 上的非原生谷氨酸以及在位置 207 上的非原生谷氨酸（使用 EU 编号）。

[0016] 在其它方面中，本发明提供了用于通过引入以下各项来修改抗体的等电点的方法：a) 在重恒定结构域中引入至少 6 个氨基酸突变，其中所述变异抗体包含选自由以下组成的组的突变：在位置 119 上的非原生谷氨酸、在位置 131 上的非原生半胱氨酸，在位置 133 上的非原生精氨酸、赖氨酸或谷氨酰胺，在位置 137 上的非原生谷氨酸、在位置 138 上的非原生丝氨酸、在位置 164 上的非原生谷氨酸、在位置 192 上的非原生天冬酰胺、在位置 193 上的非原生苯丙氨酸、在位置 196 上的非原生赖氨酸、在位置 199 上的非原生苏氨酸、在位置 203 上的非原生天冬氨酸、在位置 205 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 208 上的非原生天冬氨酸、在位置 210 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 214 上的非原生苏氨酸、在位置 217 上的非原生精氨酸和在位置 219 上的非原生半胱氨酸、在位置 221 上的缺失、在位置 222 上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置 223 上的缺失、在位置 224 上的非原生谷氨酸、在位置 225 上的缺失、在位置 235 上的缺失、在位置 274 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 296 上的非原生苯丙氨酸、在位置 300 上的非原生苯丙氨酸、在位置 309 上的非原生缬氨酸、在位置 320 上的非原生谷氨酸、在位置 322 上的非原生谷氨酸、在位置 326 上的非原生谷氨酸、在位置 327 上的非原生甘氨酸、在位置 334 上的非原生谷氨酸、在位置 339 上的非原生苏氨酸、在位置 355 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 384 上的非原生丝氨酸、在位置 392 上的非原生天冬酰胺或谷氨酸、在位置 397 上的非原生甲硫氨酸、在位置 419 上的非原生谷氨酸、以及在位置 447 上的缺失或非原生天冬氨酸；和 b) 在轻恒定结构域中用至少 2 个非原生氨基酸取代，其中所述变异抗体包含选自由以下组成的组的取代：在位置 126 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸，在位置 145 上的非原生谷氨酰胺、谷氨酸或苏氨酸，在位置 152 上的非原生天冬氨酸、在位置 156 上的非原生谷氨酸、在位置 169 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 199 上的非原生谷氨酸、在位置 202 上的非原生谷氨酸以及在位置 207 上的非原生谷氨酸（使用 EU 编号），以使得变异抗体的所述等电点降低至少 0.5log。

[0017] 另一方面，本发明的 pI 抗体（使用以上方法产生）与没有突变的抗体相比较，具有增加的血清半衰期。

[0018] 另一方面，本发明提供了包含变异的重恒定结构域多肽的抗体，所述变异的重恒定结构域多肽包含 SEQ ID NO:2 的变异体，所述抗体包含选自由以下组成的组的至少 6 个突变：在位置 119 上的非原生谷氨酸、在位置 131 上的非原生半胱氨酸，在位置 133 上的非原生精氨酸、赖氨酸或谷氨酰胺，在位置 137 上的非原生谷氨酸、在位置 138 上的非原生丝氨酸、在位置 164 上的非原生谷氨酸、在位置 192 上的非原生天冬酰胺、在位置 193 上的非原生苯丙氨酸、在位置 196 上的非原生赖氨酸、在位置 199 上的非原生苏氨酸、在位置 203 上的非原生天冬氨酸、在位置 205 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 208 上的非原生天冬氨酸、在位置 210 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 214 上的非原生苏氨酸、在位置 217 上的非原生精氨酸和在位置 219 上的非原生半胱氨酸、在位置 221 上的缺失、在位置 222 上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置 223 上的缺失、在位置 224 上的非原生谷氨酸、在位置 225 上的缺失、在位置 235 上的缺失、在位置 274 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位

置296上的非原生苯丙氨酸、在位置300上的非原生苯丙氨酸、在位置309上的非原生缬氨酸、在位置320上的非原生谷氨酸、在位置322上的非原生谷氨酸、在位置326上的非原生谷氨酸、在位置327上的非原生甘氨酸、在位置334上的非原生谷氨酸、在位置339上的非原生苏氨酸、在位置355上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置384上的非原生丝氨酸、在位置392上的非原生天冬酰胺或谷氨酸、在位置397上的非原生甲硫氨酸、在位置419上的非原生谷氨酸、以及在位置447上的缺失或非原生天冬氨酸。

[0019] 另一方面，本发明提供了包含变异的轻恒定结构域多肽的抗体，所述变异的轻恒定结构域多肽包含SEQ ID NO:112的变异体，其中所述变异抗体包含选自以下组成的组的取代：在位置126上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置145上的非原生谷氨酰胺、谷氨酸或苏氨酸；在位置152上的非原生天冬氨酸、在位置156上的非原生谷氨酸、在位置169上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置199上的非原生谷氨酸、在位置202上的非原生谷氨酸以及在位置207上的非原生谷氨酸（使用EU编号）。

[0020] 另一方面，本发明提供了编码抗体的核酸，所述核酸包括编码变异的重链恒定结构域的核酸和/或编码变异的轻链恒定结构域的核酸。还包括了含有所述核酸的宿主细胞和产生所述抗体的方法。

[0021] 另一方面，本发明提供了包含变异的重链恒定结构域的抗体，所述变异的重链恒定结构域具有下式：

[0022] A-$X_{119}$-T-K-G-P-S-V-F-P-L-A-P-$X_{131}$-S-$X_{133}$-S-T-S-$X_{137}$-$X_{138}$-T-A-A-L-G-C-L-V-K-D-Y-F-P-E-P-V-T-V-S-W-N-S-G-A-L-$X_{164}$-S-G-V-H-T-F-P-A-V-L-Q-S-S-G-L-Y-S-L-S-S-V-V-T-V-P-S-S-$X_{192}$-$X_{193}$-G-T-$X_{196}$-T-Y-$X_{199}$-C-N-V-$X_{203}$-H-$X_{205}$-P-S-$X_{208}$-T-$X_{210}$-V-D-K-$X_{214}$-V-E-$X_{217}$-K-$X_{219}$-C-$X_{221}$-$X_{222}$-$X_{223}$-$X_{224}$-$X_{225}$-C-P-P-C-P-A-P-$X_{233}$-$X_{234}$-$X_{235}$-$X_{236}$-G-P-S-V-F-L-F-P-P-K-P-K-D-T-L-M-I-S-R-T-P-E-V-T-C-V-V-V-D-V-S-H-E-D-P-E-V-$X_{274}$-F-N-W-Y-V-D-G-V-E-V-H-N-A-K-T-K-P-R-E-E-Q-$X_{296}$-N-S-T-$X_{300}$-R-V-V-S-V-L-T-V-$X_{309}$-H-Q-D-W-L-N-G-K-E-Y-$X_{320}$-C-$X_{322}$-V-S-N-$X_{326}$-$X_{327}$-L-P-A-P-I-E-$X_{334}$-T-I-S-K-$X_{339}$-K-G-Q-P-R-E-P-Q-V-Y-T-L-P-P-S-$X_{355}$-E-E-M-T-K-N-Q-V-S-L-T-C-L-V-K-G-F-Y-P-S-D-I-A-V-E-W-E-S-$X_{384}$-G-Q-P-E-N-N-Y-$X_{392}$-T-T-P-P-$X_{397}$-L-D-S-D-G-S-F-F-L-Y-S-K-L-T-V-D-K-S-R-W-Q-$X_{419}$-G-N-V-F-S-C-S-V-$X_{428}$-H-E-A-L-H-$X_{434}$-H-Y-T-Q-K-S-L-S-L-S-P-G-$X_{447}$，

[0023] 其中$X_{119}$选自由S和E组成的组；

[0024] 其中$X_{131}$选自由S和C组成的组；

[0025] 其中$X_{133}$选自由K、R、E以及Q组成的组；

[0026] 其中$X_{137}$选自由G和E组成的组；

[0027] 其中$X_{138}$选自由G和S组成的组；

[0028] 其中$X_{164}$选自由T和E组成的组；

[0029] 其中$X_{192}$选自由S和N组成的组；

[0030] 其中$X_{193}$选自由L和F组成的组；

[0031] 其中$X_{196}$选自由Q和K组成的组；

[0032] 其中$X_{199}$选自由I和T组成的组；

[0033] 其中$X_{203}$选自由N和D组成的组；

[0034] 其中$X_{205}$选自由K、E以及Q组成的组；

[0035] 其中 $X_{208}$选自由 N 和 D 组成的组；

[0036] 其中 $X_{210}$选自由 K、E 以及 Q 组成的组；

[0037] 其中 $X_{214}$选自由 K 和 T 组成的组；

[0038] 其中 $X_{217}$选自由 P 和 R 组成的组；

[0039] 其中 $X_{219}$选自由 S 和 C 组成的组；

[0040] 其中 $X_{220}$选自由 C、PLG 以及 G 组成的组；

[0041] 其中 $X_{221}$选自由 D 和缺失组成的组；

[0042] 其中 $X_{222}$选自由 K、V 以及 T 组成的组；

[0043] 其中 $X_{223}$选自由 T 和缺失组成的组；

[0044] 其中 $X_{224}$选自由 H 和 E 组成的组；

[0045] 其中 $X_{225}$选自由 T 和缺失组成的组；

[0046] 其中 $X_{233}$选自由 E 和 P 组成的组；

[0047] 其中 $X_{234}$选自由 L 和 V 组成的组；

[0048] 其中 $X_{235}$选自由 L、A 以及缺失组成的组；

[0049] 其中 $X_{236}$选自由 G、A 以及缺失组成的组；

[0050] 其中 $X_{274}$选自由 K、Q 以及 E 组成的组；

[0051] 其中 $X_{296}$选自由 Y 和 F 组成的组；

[0052] 其中 $X_{300}$选自由 Y 和 F 组成的组；

[0053] 其中 $X_{309}$选自由 L 和 V 组成的组；

[0054] 其中 $X_{320}$选自由 K 和 E 组成的组；

[0055] 其中 $X_{322}$选自由 K 和 E 组成的组；

[0056] 其中 $X_{326}$选自由 K 和 E 组成的组；

[0057] 其中 $X_{327}$选自由 A 和 G 组成的组；

[0058] 其中 $X_{334}$选自由 K 和 E 组成的组；

[0059] 其中 $X_{339}$选自由 A 和 T 组成的组；

[0060] 其中 $X_{355}$选自由 R、Q 以及 E 组成的组；

[0061] 其中 $X_{384}$选自由 N 和 S 组成的组；

[0062] 其中 $X_{392}$选自由 K、N 以及 E 组成的组；

[0063] 其中 $X_{397}$选自由 V 和 M 组成的组；

[0064] 其中 $X_{419}$选自由 Q 和 E 组成的组；

[0065] 其中 $X_{428}$选自由 M 和 L 组成的组；

[0066] 其中 $X_{434}$选自由 N 和 S 组成的组；并且

[0067] 其中 $X_{447}$选自由 K、DEDE 以及缺失组成的组；

[0068] 其中所述变异的重链恒定结构域与 SEQ ID NO：2 相比较，包含至少 6 个取代，并且所述变异体不是 SEQ ID NO：3。

[0069] 另一方面，本发明提供了变异的重链恒定结构域，所述变异的重链恒定结构域与 SEQ ID NO：2 相比较包含至少 10 个或 15 个取代。

[0070] 另一方面，本发明提供了具有变异的轻链恒定结构域的抗体，所述变异的轻链恒定结构域具有下式：

[0071] $X_{108}$-T-V-A-A-P-S-V-F-I-F-P-P-S-D-E-$X_{124}$-L-$X_{126}$-S-G-T-A-S-V-V-C-L-L-N-$X_{138}$-F-Y-P-R-E-A-$X_{145}$-V-Q-W-K-V-D-$X_{152}$-A-L-Q-$X_{156}$-G-N-S-Q-E-S-V-T-E-Q-D-S-$X_{169}$-D-S-T-Y-S-L-S-S-T-L-T-L-S-K-A-D-Y-E-K-H-K-V-Y-A-C-E-V-T-H-$X_{199}$-G-L-$X_{202}$-S-P-V-T-$X_{207}$-S-F-N-R-G-E-$X_{214}$，

[0072] 其中 $X_{108}$选自由 R 和 Q 组成的组；

[0073] 其中 $X_{124}$选自由 Q 和 E 组成的组；

[0074] 其中 $X_{126}$选自由 K、E 以及 Q 组成的组；

[0075] 其中 $X_{138}$选自由 N 和 D 组成的组；

[0076] 其中 $X_{145}$选自由 K、E、Q 以及 T 组成的组；

[0077] 其中 $X_{152}$选自由 N 和 D 组成的组；

[0078] 其中 $X_{156}$选自由 S 和 E 组成的组；

[0079] 其中 $X_{169}$选自由 K、E 以及 Q 组成的组；

[0080] 其中 $X_{199}$选自由 Q 和 E 组成的组；

[0081] 其中 $X_{202}$选自由 S 和 E 组成的组；并且

[0082] 其中 $X_{207}$选自由 K 和 E 组成的组；并且

[0083] 其中 $X_{214}$选自由 C 和 CDEDE 组成的组。

[0084] 其中所述变异的轻链恒定结构域与 SEQ ID NO：112 相比较，包含至少 2 个取代。

[0085] 附图简述

[0086] 图 1. 在本发明中使用的野生型恒定区的氨基酸序列。

[0087] 图 2. 重链 CH1 结构域的工程改造。四种 IgG 同种型的 CH1 残基、暴露分数以及可以进行以降低 pI 的取代的实例的列表。根据 EU 索引进行编号。

[0088] 图 3. 轻链 CK 结构域的工程改造。CK 残基、暴露分数以及可以进行以降低 pI 的取代的列表。根据 EU 索引进行编号。

[0089] 图 4. pI 工程改造的恒定区 IgG1-CH1-pI(6) 和 CK-pI(6) 的氨基酸序列。

[0090] 图 5. 在本发明中使用的野生型抗 VEGF VH 和 VL 可变区的氨基酸序列。

[0091] 图 6. 在本发明中使用的 pI 工程改造的抗 VEGF 抗体 XENP9493IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6) 的重链和轻链的氨基酸序列。

[0092] 图 7. 抗体 Fab 结构域的结构，所述结构示出 XENP9493IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6) 中 pI 降低的突变的位置。

[0093] 图 8. 在 Agilent Bioanalyzer 上进行的 pI 工程改造的抗 VEGF 变异体的分析，所述分析示出高的纯度。

[0094] 图 9. 在 SEC 上进行的 pI 工程改造的抗 VEGF 变异体的分析，所述分析示出高的纯度。

[0095] 图 10. 在 IEF 凝胶上进行的 pI 工程改造的抗 VEGF 变异体的分析，所述分析示出变异体具有改变的 pI。

[0096] 图 11. 贝伐单抗 (bevacizumab) 和结合至 VEGF 的经过 pI 工程改造的抗 VEGF 的结合分析 (Biacore)。

[0097] 图 12. CH1 和 CK pI 工程改造的抗 VEGF 的 DSC 分析，所述分析示出高的热稳定性。

[0098] 图 13. huFcRn 小鼠中贝伐单抗变异体的 PK。具有 pI 工程改造的 CH1 和 CK 结构域

的 9493 变异体延长了体内半衰期。

[0099] 图 14. huFcRn 小鼠中四个独立体内研究中的贝伐单抗的原生 IgG1 型式的 PK。平均 IgG1 半衰期是 3.2 天。

[0100] 图 15. huFcRn 小鼠中贝伐单抗的原生 IgG2 型式的 PK。

[0101] 图 16. 具有不同恒定链的抗体变异体的半衰期与等电点 (pI) 之间的相关性。

[0102] 图 17. IgG 子类别的氨基酸序列比对。具有边界框的残基图解了 IgG 之间的同种型差异。用粗体突出了促成较高 pI 的残基 (K、R 以及 H) 或较低 pI 的残基 (D 和 E)。用灰色示出降低 pI 或扩展表位的所设计的取代。

[0103] 图 18. CK 和 Cλ 轻恒定链的氨基酸序列。用粗体突出了促成较高 pI 的残基 (K、R 以及 H) 或较低 pI 的残基 (D 和 E)。用灰色示出可以被修饰以降低 pI 的优选位置。

[0104] 图 19. pI 工程改造的变异重链的氨基酸序列。

[0105] 图 20. pI 工程改造的变异轻链的氨基酸序列。

[0106] 图 21. huFcRn 小鼠中 pI 工程改造的变异贝伐单抗抗体的 PK 结果。

[0107] 图 22. 将 pI 工程改造的修饰与增强结合至 FcRn 的 Fc 修饰相组合的变异体的 PK 结果。

[0108] 图 23. 原生贝伐单抗抗体、具有减小的 pI 的 pI 工程改造的变异型式以及原生型式和 pI 工程改造的型式的半衰期与等电点 (pI) 之间的相关性，所述 pI 工程改造的型式并入了提高结合至人类 FcRn 的 Fc 修饰。

[0109] 图 24. 新型同种型 IgG-pI-Iso3 与 IgG 子类别的氨基酸序列比对。蓝色指出 pI-iso3 与四种原生 IgG 的 IgG1、IgG2、IgG3 以及 IgG4 中的残基之间的匹配。具有边界框的残基图解了 IgG 同种型的差异，这些差异已经被并入减小 pI 的 IgG-pI-Iso3 中。

[0110] 图 25. 铰链区和 Fc 区中 IgG1 与 IgG-pI-Iso3 之间的差异。

[0111] 图 26. CH1 区中 IgG1 与 IgG-pI-Iso3 之间的差异。

[0112] 图 27. CK-pI(4) 变异体的氨基酸图解。红色指出相对于原生 CK 轻恒定链，赖氨酸至谷氨酸的电荷取代。

[0113] 图 28. pI 工程改造的重恒定链和轻恒定链的氨基酸序列。

[0114] 图 29. 抗体 Fc 区中碱性残基的分析，它示出暴露分数和取代成 Glu 的相对于 WT 残基的能量正规化的计算能量。具有高暴露分数和取代成 Glu 的有利 ΔE 的碱性残基是电荷交换突变以便降低 pI 的靶标。

[0115] 图 30. 示出电荷交换突变对抗体 pI 的作用的曲线图。随着 pI 降低，每次电荷交换 pI 的变化减小。

[0116] 图 31. pI 工程改造的同种型变异的贝伐单抗抗体 (IgG-pI-Iso3) 和与取代 N434S 的组合在 huFcRn 小鼠中的 PK 结果。

[0117] 图 32. pI 工程改造的同种型变异的贝伐单抗抗体和与取代 N434S 的组合在 huFcRn 小鼠中的 PK 结果。

[0118] 图 33. pI 工程改造的同种型变异的贝伐单抗抗体和与取代 N434S 的组合在 huFcRn 小鼠中的 PK 结果的散点图。每个点表示来自研究的单一个小鼠。应注意的是，还可以将 428L 取代添加至这些 pI 抗体的每一个当中。

[0119] 图 34. 示出 pI 工程改造的变异体 pI 与半衰期 (t1/2) 之间的相关性的曲线图。

[0120] 图 35.CK 与 Cλ 结构域的结构比对。

[0121] 图 36.20 种氨基酸的文献 pI。应注意的是，列出的 pI 是按照游离氨基酸计算；在蛋白质情况下的任何侧链的实际 pI 是不同的，并且因此出于本发明的目的，这个列表是用来示出 pI 趋势，并且不是绝对数。

[0122] 图 37. 示例性的 pI 工程改造的变异体的数据表，它列出：

[0123]

| | |
|---|---|
| XenP# | 内部参考号 |
| 名称(HC) | 重链序列命名 |
| SEQ ID NO (HC) | 重链序列的相应 SEQ ID NO |
| 名称(LC) | 轻链序列命名 |
| SEQ ID NO (LC) | 轻链序列的相应 SEQ ID NO |
| 计算的 pI | 整个抗体序列的计算的 pI 值，所述抗体序列包括重链和轻链 Fv + 恒定结构域，其中贝伐单抗的 Fv 和恒定结构域如在表中所定义 |
| KR 数 | IgG1 中 Lys 或 Arg 残基的数量，其中贝伐单抗的 Fv 和恒定结构域如在表中所定义 |
| ΔKR(与 WT 相比较) | 相对于贝伐单抗的 IgG1 野生型序列，Lys 或 Arg 残基数量的变化 |

[0124]

| | |
|---|---|
| DE 数 | IgG1 中 Asp 或 Glu 残基的数量，其中贝伐单抗的 Fv 和恒定结构域如在表中所定义 |
| ΔDE(与 WT 相比较) | 相对于贝伐单抗的 IgG1 野生型序列，Asp 或 Glu 酸残基数量的变化 |
| 电荷状态 | 由 Lys 和 Arg 的总数减去 Asp 和 Glu 残基的总数而获得，假定为 pH 7 |
| 对比 IgG1，HC 突变数 | 与 IgG1 相比较，重链恒定结构域中的突变的数量 |
| 对比 IgG1，LC 突变数 | 与 IgG1 相比较，轻链恒定结构域中的突变的数量 |
| 突变的总数 | 与 IgG1 相比较，重链恒定结构域和轻链恒定结构域中的突变的总数 |

[0125] 发明详述

[0126] I. 概述

[0127] 本发明总体上涉及与通过将氨基酸取代（“pI 变异体”或“pI 取代”）并入抗体的一个或多个恒定区结构域中而减小抗体的等电点 (pI)（以便形成“pI 抗体”）相关的组合物和方法。选择所述的 pI 取代，以使得 pI 氨基酸在恒定结构域中的特定位置上具有低于原生氨基酸的 pI。在不同的实施方案中，恒定结构域变异体减小了抗体的 pI，并且如本文第一次所示，提高了体内血清半衰期。尽管，如上所述，存在有限的数据可以表明通过在抗体的 CDR 区中产生变异体来降低抗体的 pI 可以导致增加的血清半衰期。然而，本发明为 CDR pI 工程改造提供了明显的益处，因为可以按模块化样式将本发明的恒定结构域添加至可变区中，因此明显简化了具有增加的血清半衰期的抗体的设计。

[0128] 即，在本发明之前，减小抗体的 pI 将导致增加的血清半衰期的事实都是不可预测和出人意料的。

[0129] 此外，本发明的许多实施方案依靠于将来自一个 IgG 同种型的特定位置上的较低 pI 氨基酸“导入”到另一个当中，从而减小或消除将不希望的免疫原性引入到变异体中的可能性。即，由于各种原因，包括高的效应子功能，IgG1 是治疗性抗体的常见同种型。然而，IgG1 的重恒定区具有高于 IgG2 重恒定区的 pI(8.10 对 7.31)。通过将特定位置上的 IgG2 残基引入到 IgG1 骨架中，蛋白质的 pI 被降低，并且另外地展现出更长的血清半衰期。例如，IgG1 在位置 137 上具有甘氨酸 (pI5.97)，并且 IgG2 具有谷氨酸 (pI3.22)，导入谷氨酸将影响所得到的蛋白质的 pI。如下所描述，通常需要许多氨基酸取代来明显影响变异抗体的 pI。然而，如以下所讨论应当注意的是，IgG2 分子的变化甚至还允许血清半衰期增加。

[0130] 在其它的实施方案中，作出非同种型的氨基酸变化以便减小所得到的蛋白质的总电荷状态（例如通过将较高 pI 氨基酸变为较低 pI 氨基酸），或以便出于稳定性起见而允许结构上的调节等，如下所更进一步描述。

[0131] 另外，通过 pI 工程改造重恒定结构域和轻恒定结构域，可以看到所得到的抗体的 pI 明显减小。如下所讨论，将 pI 降低至少 0.5 可以明显增加半衰期。

[0132] 如本领域技术人员将理解和以下所描述，许多因素促成了体内清除，并且因此促成了抗体在血清中的半衰期。一种因素包含抗体结合的抗原；即，具有相同的恒定区但具有不同可变区（例如 Fv 结构域）的抗体可能由于有差别的配体结合作用而具有不同的半衰期。然而，本发明证明了尽管两种不同抗体的绝对半衰期可能由于这些抗原特异性作用而不同，但 pI 变异体（其任选地包括 FcRn 变异体，如本文所概括）可以转移至不同的配体，以给予相同的增加半衰期的趋势。即，总体上，如本文所讨论，pI 减小 / 半衰期增加的相对“数量级”将追踪到具有具有不同 Fv 的抗体的相同 pI 变异体的抗体。

[0133] II. 本发明的描述

[0134] A. 抗体

[0135] 本发明涉及抗体的 pI 变异体、总体上治疗性抗体的产生。如以下所讨论，通常使用术语“抗体”。可用于本发明的抗体可以采取如本文所述的许多形式，这些形式包括以下描述的传统抗体以及抗体衍生物、片段以及模拟物。通常，术语“抗体”包括任何多肽，所述多肽包括至少一个恒定结构域，包括但不限于 CH1、CH2、CH3 以及 CL。

[0136] 传统的抗体结构单元通常包含四聚体。每个四聚体通常是主要由两个相同对的多肽链组成，每一对具有一个“轻”链（通常具有约 25kDa 的分子量）和一个“重”链（通常具有约 50kDa 至约 70kDa 的分子量）。人类轻链被分类为 κ 轻链和 λ 轻链。本发明涉及

具有数个子类别的 IgG 类别，所述子类别包括但不限于 IgG1、gG2、IgG3 以及 IgG4。因此，如本文所使用的“同种型”意思是免疫球蛋白的任何子类别，所述子类别通过它们的恒定区的化学和抗原特征而定义。应当理解的是，治疗性抗体还可以包括同种型和 / 或子类别的杂交体。例如，如本文所示，本发明涵盖 IgG1/G2 杂交体的 pI 工程改造。

[0137] 每条链的氨基末端部分包括约 100 至 110 个或更多个氨基酸的主要负责抗原识别的可变区，在本领域和本文中所述可变区通常被称为“Fv 结构域”或“Fv 区”。在可变区中，针对重链和轻链的各 V 结构域，三个环被集合以形成抗原结合位点。各环被称为互补决定区（下文称为“CDR”），其中氨基酸序列的变化最明显。“可变”是指抗体之间可变区的某些区段的序列广泛不同的事实。可变区内的可变性并非均匀分布。相反，V 区由具有 15 至 30 个氨基酸的被称为框架区 (FR) 的相对不变的链段组成，这些链段由称为“高变区”的极具可变性的较短区分离，所述高变区各自为 9 至 15 个氨基酸长或更长。

[0138] 每个 VH 和 VL 主要由三个高变区（“互补决定区”、“CDR”）和四个 FR 组成，所述高变区和 FR 按以下顺序从氨基末端排列至羧基末端 :FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

[0139] 高变区通常包涵来自以下的氨基酸残基 : 轻链可变区中约氨基酸残基 24-34(LCDR1 ;“L”指代轻链）、50-56(LCDR2) 以及 89-97(LCDR3)，以及重链可变区中的大约 31-35B(HCDR1 ;“H”指代重链）、50-65(HCDR2) 以及 95-102(HCDR3) ;Kabat 等，SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST，第 5 版 .Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，Md.(1991) 和 / 或形成高变环的那些残基（例如轻链可变区中的残基 26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2) 以及 91-96(LCDR3)，和重链可变区中的 26-32(HCDR1)、53-55(HCDR2) 以及 96-101(HCDR3) ;Chothia 和 Lesk(1987)J.Mol.Biol.196 :901-917。以下描述了本发明的具体 CDR。

[0140] 贯穿本说明书，当提及可变结构域中的残基（近似地，轻链可变区的残基 1-107 和重链可变区的残基 1-113) 时，通常使用 Kabat 编号系统（例如上文的 Kabat 等，(1991)）。

[0141] CDR 促成了抗体的抗原结合或更确切地讲是表位结合位点的形成。“表位”是指与抗体分子的可变区中的具体抗原结合位点（被称为互补位）相互作用的决定子。表位是如氨基酸或糖侧链的分子群，并且通常具有具体的结构特征以及具体的电荷特征。单一个抗原可以具有多于一个的表位。

[0142] 表位可以包含直接涉及在结合中的氨基酸残基（又称为表位的免疫显性组分）和不直接涉及在结合中的其它氨基酸残基，如通过特异性抗原结合肽而有效阻断的氨基酸残基 ;换言之，所述氨基酸残基是在特异性抗原结合肽的足迹蛋白内。

[0143] 表位可以是构象或线性的。构象表位是通过来自线性多肽链的不同区段的在空间上并置的氨基酸来产生。线性表位是通过多肽链中的毗连氨基酸残基产生的一种表位。构象和非构象表位可以根据在变性溶剂存在下丧失了与前者而不是后者的结合来区别。

[0144] 表位通常包括呈独特的空间构型的至少 3 个、并且更通常至少 5 个或 8 至 10 个氨基酸。识别相同表位的抗体可以在简单的免疫测定来进行验证，所述免疫测定示出一种抗体阻断另一种抗体结合至靶标抗原的能力，例如“分级 (binning)”。

[0145] 如本领域技术人员将理解，抗原结合结构域（例如 Fv 区）的许多变异体可用于本发明。实际上可以通过 IgG 变异体来靶向任何抗原，所述抗原包括但不限于 : 蛋白质、亚单位、结构域、基元、和 / 或属于靶抗原的以下列表的表位，所述列表包括可溶性因子（如细胞

因子）与膜结合因子，所述膜结合因子包括跨膜受体：17-IA、4-1BB、4Dc、6- 酮基 -PGF1a、8- 异 -PGF2a、8- 氧代 dG、A1 腺苷受体、A33、ACE、ACE-2、活化素、活化素 A、活化素 AB、活化素 B、活化素 C、活化素 RIA、活化素 RIA ALK-2、活化素 RIB ALK-4、活化素 RIIA、活化素 RIIB、ADAM、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAM8、ADAM9、ADAMTS、ADAMTS4、ADAMTS5、地址素、aFGF、ALCAM、ALK、ALK-1、ALK-7、α-1- 抗胰蛋白酶、α-V/β-1 拮抗剂、ANG、Ang、APAF-1、APE、APJ、APP、APRIL、AR、ARC、ART、Artemin、抗 Id、ASPARTIC、心房利尿钠因子、av/b3 整联蛋白、Axl、b2M、B7-1、B7-2、B7-H、B- 淋巴细胞刺激因子 (BlyS)、BACE、BACE-1、Bad、BAFF、BAFF-R、Bag-1、BAK、Bax、BCA-1、BCAM、Bcl、BCMA、BDNF、b-ECGF、bFGF、BID、Bik、BIM、BLC、BL-CAM、BLK、BMP、BMP-2BMP-2a、BMP-3 成骨素、BMP-4BMP-2b、BMP-5、BMP-6Vgr-1、BMP-7(OP-1)、BMP-8(BMP-8a、OP-2)、BMPR、BMPR-IA(ALK-3)、BMPR-IB(ALK-6)、BRK-2、RPK-1、BMPR-II(BRK-3)、BMPs、b-NGF、BOK、铃蟾肽、骨衍生的神经营养因子、BPDE、BPDE-DNA、BTC、补体因子 3(C3)、C3a、C4、C5、C5a、C10、CA125、CAD-8、降钙素、cAMP、癌胚抗原 (CEA)、癌相关的抗原、组织蛋白酶 A、组织蛋白酶 B、组织蛋白酶 C/DPPI、组织蛋白酶 D、组织蛋白酶 E、组织蛋白酶 H、组织蛋白酶 L、组织蛋白酶 0、组织蛋白酶 S、组织蛋白酶 V、组织蛋白酶 X/Z/P、CBL、CCI、CCK2、CCL、CCL1、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL2、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9/10、CCR、CCR1、CCR10、CCR10、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CD1、CD2、CD3、CD3E、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD16、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD27L、CD28、CD29、CD30、CD30L、CD32、CD33(p67 蛋白质）、CD34、CD38、CD40、CD40L、CD44、CD45、CD46、CD49a、CD52、CD54、CD55、CD56、CD61、CD64、CD66e、CD74、CD80(B7-1)、CD89、CD95、CD123、CD137、CD138、CD140a、CD146、CD147、CD148、CD152、CD164、CEACAM5、CFTR、cGMP、CINC、肉毒梭菌 (Clostridium botulinum) 毒素、产气荚膜梭菌 (Clostridium perfringens) 毒素、CKb8-1、CLC、CMV、CMV UL、CNTF、CNTN-1、COX、C-Ret、CRG-2、CT-1、CTACK、CTGF、CTLA-4、CX3CL1、CX3CR1、CXCL、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCR、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、细胞角蛋白肿瘤相关的抗原、DAN、DCC、DcR3、DC-SIGN、衰变加速因子、des(1-3)-IGF-I（脑 IGF-1）、Dhh、地高辛 (digoxin)、DNAM-1、DNA 酶、Dpp、DPPIV/CD26、Dtk、ECAD、EDA、EDA-A1、EDA-A2、EDAR、EGF、EGFR(ErbB-1)、EMA、EMMPRIN、ENA、内皮素受体、脑啡肽酶、eNOS、Eot、嗜酸细胞活化趋化因子 1、EpCAM、Ephrin B2/EphB4、EPO、ERCC、E- 选择蛋白、ET-1、因子 IIa、因子 VII、因子 VIIIc、因子 IX、成纤维细胞活化蛋白 (FAP)、Fas、FcR1、FEN-1、铁蛋白、FGF、FGF-19、FGF-2、FGF3、FGF-8、FGFR、FGFR-3、纤维蛋白、FL、FLIP、Flt-3、Flt-4、促卵泡激素、分形趋化因子、FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、FZD10、G250、Gas6、GCP-2、GCSF、GD2、GD3、GDF、GDF-1、GDF-3(Vgr-2)、GDF-5(BMP-14、CDMP-1)、GDF-6(BMP-13、CDMP-2)、GDF-7(BMP-12、CDMP-3)、GDF-8（肌肉生长抑制素）、GDF-9、GDF-15(MIC-1)、GDNF、GDNF、GFAP、GFRa-1、GFR-α1、GFR-α2、GFR-α3、GITR、高血糖素、Glut4、糖蛋白 IIb/IIIa(GP IIb/IIIa)、GM-CSF、gp130、gp72、GRO、生长激素释放因子、半抗原 (NP 帽或 NIP 帽）、HB-EGF、HCC、HCMV gB 包膜糖蛋白、HCMV)gH 包膜糖蛋白、HCMVUL、造血生长因子 (HGF)、Hep B gp120、类肝素酶、Her2、Her2/neu(ErbB-2)、Her3(ErbB-3)、

Her4(ErbB-4)、单纯性疱疹病毒 (HSV)gB 糖蛋白、HSV gD 糖蛋白、HGFA、高分子量黑素瘤相关的抗原 (HMW-MAA)、HIV gp120、HIVIIIB gp120V3 环、HLA、HLA-DR、HM1.24、HMFG PEM、HRG、Hrk、人心肌肌球蛋白、人巨细胞病毒 (HCMV)、人生长激素 (HGH)、HVEM、I-309、IAP、ICAM、ICAM-1、ICAM-3、ICE、ICOS、IFNg、Ig、IgA 受体、IgE、IGF、IGF 结合蛋白、IGF-1R、IGFBP、IGF-I、IGF-II、IL、IL-1、IL-1R、IL-2、IL-2R、IL-4、IL-4R、IL-5、IL-5R、IL-6、IL-6R、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-18R、IL-23、干扰素 (INF)-α、INF-β、INF-γ、抑制素、iNOS、胰岛素 A- 链、胰岛素 B- 链、胰岛素样生长因子 1、整联蛋白 α2、整联蛋白 α3、整联蛋白 α4、整联蛋白 α4/β1、整联蛋白 α4/β7、整联蛋白 α5(αV)、整联蛋白 α5/β1、整联蛋白 α5/β3、整联蛋白 α6、整联蛋白 β1、整联蛋白 β2、整联蛋白 γ、IP-10、I-TAC、JE、激肽释放酶 2、激肽释放酶 5、激肽释放酶 6、激肽释放酶 11、激肽释放酶 12、激肽释放酶 14、激肽释放酶 15、激肽释放酶 L1、激肽释放酶 L2、激肽释放酶 L3、激肽释放酶 L4、KC、KDR、角质化细胞生长因子 (KGF)、层粘连蛋白 5、LAMP、LAP、LAP(TGF-1)、潜伏性 TGF-1、潜伏性 TGF-1bp1、LBP、LDGF、LECT2、左右不对称发育因子、路易斯 (Lewis)-Y 抗原、路易斯 -Y 相关的抗原、LFA-1、LFA-3、Lfo、LIF、LIGHT、脂蛋白、LIX、LKN、Lptn、L- 选择蛋白、LT-a、LT-b、LTB4、LTBP-1、肺表面活性物质、促黄体激素、淋巴毒素 β 受体、Mac-1、MAdCAM、MAG、MAP2、MARC、MCAM、MCAM、MCK-2、MCP、M-CSF、MDC、Mer、金属蛋白酶、MGDF 受体、MGMT、MHC(HLA-DR)、MIF、MIG、MIP、MIP-1-α、MK、MMAC1、MMP、MMP-1、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-13、MMP-14、MMP-15、MMP-2、MMP-24、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MPIF、Mpo、MSK、MSP、粘蛋白 (Muc1)、MUC18、缪勒管抑制物质、Mug、MuSK、NAIP、NAP、NCAD、N- 钙粘着蛋白、NCA90、NCAM、NCAM、脑啡肽酶、神经营养蛋白 -3、经营养蛋白 -4 或经营养蛋白 -6、神经营养因子、神经生长因子 (NGF)、NGFR、NGF-β、nNOS、NO、NOS、Npn、NRG-3、NT、NTN、OB、OGG1、OPG、OPN、OSM、OX40L、OX40R、p150、p95、PADPr、甲状旁腺激素、PARC、PARP、PBR、PBSF、PCAD、P- 钙粘着蛋白、PCNA、PDGF、PDGF、PDK-1、PECAM、PEM、PF4、PGE、PGF、PGI2、PGJ2、PIN、PLA2、胎盘碱性磷酸酶 (PLAP)、PlGF、PLP、PP14、胰岛素原、松弛素原、蛋白质 C、PS、PSA、PSCA、前列腺特异性膜抗原 (PSMA)、PTEN、PTHrp、Ptk、PTN、R51、RANK、RANKL、RANTES、RANTES、松弛素 A- 链、松弛素 B- 链、肾素、呼吸道合胞病毒 (RSV)F、RSV Fgp、Ret、类风湿因子、RLIP76、RPA2、RSK、S100、SCF/KL、SDF-1、SERINE、血清白蛋白、sFRP-3、Shh、SIGIRR、SK-1、SLAM、SLPI、SMAC、SMDF、SMOH、SOD、SPARC、Stat、STEAP、STEAP-II、TACE、TACI、TAG-72(肿瘤相关的糖蛋白 -72)、TARC、TCA-3、T- 细胞受体 (例如,T- 细胞受体 α/β)、TdT、TECK、TEM1、TEM5、TEM7、TEM8、TERT、睾丸 PLAP- 样碱性磷酸酶、TfR、TGF、TGF-α、TGF-β、泛特异性 TGF-β、TGF-βRI(ALK-5)、TGF-βRII、TGF-βRIIb、TGF-βRIII、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β4、TGF-β5、凝血酶、胸腺 Ck-1、促甲状腺激素、Tie、TIMP、TIQ、组织因子、TMEFF2、Tmpo、TMPRSS2、TNF、TNF-α、TNF-α β、TNF-β2、TNFc、TNF-RI、TNF-RII、TNFRSF10A(TRAILR1Apo-2、DR4)、TNFRSF10B(TRAIL R2DR5、KILLER、TRICK-2A、TRICK-B)、TNFRSF10C(TRAIL R3DcR1、LIT、TRID)、TNFRSF10D(TRAIL R4DcR2、TRUNDD)、TNFRSF11A(RANK ODF R、TRANCE R)、TNFRSF11B(OPG OCIF、TR1)、TNFRSF12(TWEAK R FN14)、TNFRSF13B(TACI)、TNFRSF13C(BAFF R)、TNFRSF14(HVEM ATAR、HveA、LIGHT R、TR2)、TNFRSF16(NGFR p75NTR)、TNFRSF17(BCMA)、TNFRSF18(GITR AITR)、TNFRSF19(TROY TAJ、TRADE)、TNFRSF19L(RELT)、TNFRSF1A(TNF RI CD120a、p55-60)、TNFRSF1B(TNF RII CD120b、

p75-80)、TNFRSF26(TNFRH3)、TNFRSF3(LTbR TNF RIII、TNFC R)、TNFRSF4(OX40ACT35、TXGP1R)、TNFRSF5(CD40p50)、TNFRSF6(Fas Apo-1、APT1、CD95)、TNFRSF6B(DcR3M68、TR6)、NFRSF7(CD27)、TNFRSF8(CD30)、TNFRSF9(4-1BB CD137、ILA)、TNFRSF21(DR6)、TNFRSF22(DcTRAIL R2TNFRH2)、TNFRST23(DcTRAIL R1TNFRH1)、TNFRSF25(DR3Apo-3、LARD、TR-3、TRAMP、WSL-1)、TNFSF10(TRAIL Apo-2 配体、TL2)、TNFSF11(TRANCE/RANK 配体 ODF、OPG 配体)、TNFSF12(TWEAK Apo-3 配体、DR3 配体)、TNFSF13(APRIL TALL2)、TNFSF13B(BAFF BLYS、TALL1、THANK、TNFSF20)、TNFSF14(LIGHT HVEM 配 体、LTg)、TNFSF15(TL1A/VEGI)、TNFSF18(GITR 配 体 AITR 配 体、TL6)、TNFSF1A(TNF-a Conectin、DIF、TNFSF2)、TNFSF1B(TNF-b LTa、TNFSF1)、TNFSF3(LTb TNFC、p33)、TNFSF4(OX40 配体 gp34、TXGP1)、TNFSF5(CD40 配体 CD154、gp39、HIGM1、IMD3、TRAP)、TNFSF6(Fas 配体 Apo-1 配体、APT1 配体)、TNFSF7(CD27 配体 CD70)、TNFSF8(CD30 配体 CD153)、TNFSF9(4-1BB 配体 CD137 配体)、TP-1、t-PA、Tpo、TRAIL、TRAIL R、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRANCE、转移受体、TRF、Trk、TROP-2、TSG、TSLP、肿瘤相关的抗原 CA125、表达路易斯 Y 相关的碳水化合物的肿瘤相关的抗原、TWEAK、TXB2、Ung、uPAR、uPAR-1、尿激酶、VCAM、VCAM-1、VECAD、VE- 钙粘着蛋白、VE- 钙粘着蛋白 -2、VEFGR-1(flt-1)、VEGF、VEGFR、VEGFR-3(flt-4)、VEGI、VIM、病毒抗原、VLA、VLA-1、VLA-4、VNR 整联蛋白、血管性血友病因子 (von Willebrands factor)、WIF-1、WNT1、WNT2、WNT2B/13、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、WNT16、XCL1、XCL2、XCR1、XCR1、XEDAR、XIAP、XPD 以及激素和生长因子的受体。

[0146] 在一些实施方案中,对治疗性抗体进行本文描述的 pI 工程改造。被批准在临床试验或在开发中使用的许多抗体可以受益于本发明的 pI 变异体。这些抗体在本文中被称为“临床产品和候选物”。因此,在一个优选的实施方案中,本发明的一个或多个经过 pI 工程改造的恒定区可用于一系列的临床产品和候选物。例如,靶向 CD20 的许多抗体可以受益于本发明的 pI 工程改造。例如,本发明的 pI 变异体可以用于以下抗体,所述抗体大致上是类似于:利妥昔单抗 (rituximab)(Rituxan®,IDEC/Genentech/Roche)(参见例如 US5,736,137),被批准来治疗非霍奇金淋巴瘤的嵌合抗 CD20 抗体;HuMax-CD20,目前正由 Genmab 开发的抗 CD20;在 US5,500,362 中描述的抗 CD20 抗 体;AME-133(Applied Molecular Evolution);hA20(Immunomedics, Inc.);HumaLYM(Intracel) 以及 PR070769(PCT/US2003/040426,标题为“免疫球蛋白变异体和其用途 (Immunoglobulin Variants and Uses Thereof)”)。靶向表皮生长因子受体的家族的成员的许多抗体可以受益于本发明的一个或多个经过 pI 工程改造的恒定区,所述成员包括 EGFR(ErbB-1)、Her2/neu(ErbB-2)、Her3(ErbB-3)、Her4(ErbB-4)。例如,本发明的一个或多个经过 pI 工程改造的恒定区可用于以下抗体,所述抗体大致上是类似于:曲妥珠单抗 (trastuzumab)(Herceptin®,Genentech)(参见例如 US5,677,171),被批准来治疗乳癌的人源化的抗 Her2/neu 抗体;帕妥珠单抗 (pertuzumab)(rhuMab-2C4,Omnitarg™),目前正由 Genentech 开发;在 US4,753,894 中描述的抗 Her2 抗体;西妥昔单抗 (cetuximab)(Erbitux®,Imclone)(US4,943,533;PCT WO96/40210),在临床试验中用于各种癌症的嵌合抗 EGFR 抗体;ABX-EGF(US6,235,883),目前正由 Abgenix-Immunex-Amgen 开发;HuMax-EGFr(USSN10/172,317),目前正由 Genmab 开发;

425、EMD55900、EMD62000 以 及 EMD72000(Merck KGaA)(US5,558,864 ;Murthy 等,1987, Arch Biochem Biophys.252(2) :549-60 ;Rodeck 等,1987, J Cell Biochem.35(4) : 315-20 ;Kettleborough 等,1991, Protein Eng.4(7) :773-83) ;ICR62( 癌 症 研 究 所 (Institute of Cancer Research))(PCT WO95/20045 ;Modjtahedi 等,1993, J.Cell Biophys.1993,22(1-3) :129-46 ;Modjtahedi 等,1993, Br J Cancer.1993, 67(2) :247-53 ;Modjtahedi 等,1996, Br J Cancer,73(2) :228-35 ;Modjtahedi 等, 2003, Int J Cancer,105(2) :273-80) ;TheraCIM hR3(YM Biosciences, Canada 和 Centro de Immunologia Molecular, Cuba(US5,891,996 ;US6,506,883 ;Mateo 等,1997, Immunotechnology,3(1) :71-81) ;mAb-806(Ludwig Institue for Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering)(Jungbluth 等,2003, Proc Natl Acad Sci U SA.100(2) : 639-44) ;KSB-102(KS Biomedix) ;MR1-1(IVAX, 国家癌症研究所)(PCT WO0162931A2) ; 以及 SC100(Scancell)(PCT WO01/88138)。在另一个优选的实施方案中,本发明的一个或多个经过 pI 工程改造的恒定区可用于阿仑株单抗 (alemtuzumab)( Campath®, Millenium),目前被批准用于治疗 B 细胞慢性淋巴细胞白血病的人源化的单克隆抗体。本发明的一个或多个经过 pI 工程改造的恒定区可用于大致类似于其它临床产品和候选物的多种抗体,所述抗体包括但不限于 :莫罗单抗 (muromonab)-CD3(Orthoclone OKT3® ),由 Ortho Biotech/Johnson & Johnson 开发的抗 CD3 抗体 ;替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan) (Zevalin®),由 IDEC/Schering AG 开发的抗 CD20 抗体 ;吉妥珠单抗奥唑米星 (gemtuzumab ozogamicin) (Mylotarg®),由 Celltech/Wyethan 开发的抗 CD33(p67 蛋白质)抗体 ;阿法赛特 (alefacept) (Amevive®),由 Biogen 开发的抗 LFA-3Fc 融合物) ;阿昔单抗 (abciximab) (ReoPro®),由 Centocor/Lilly 开发 ;巴利昔单抗 (basiliximab) (Simulect®),由 Novartis 开发 ;帕利珠单抗 (palivizumab) (Synagis®), 由 MedImmune 开发 ;英夫利昔单抗 (infliximab) (Remicade®),由 Centocor 开发的抗 TNFα 抗体 ;阿达木单抗 (adalimumab) (Humira®),由 Abbott 开发的抗 TNFα 抗体 ;Humicade™,由 Celltech 开发的抗 TNFα 抗体 ;依那西普 (etanercept) (Enbrel®), 由 Immunex/Amgen 开发的抗 TNFαFc 融合物 ;ABX-CBL,正由 Abgenix 开发的抗 CD147 抗体 ;ABX-IL8,正由 Abgenix 开发的抗 IL8 抗体 ;ABX-MA1,正由 Abgenix 开发的抗 MUC18 抗体 ;哌土木单抗 (Pemtumomab)(R1549、90Y-muHMFG1), Antisoma 开发中的抗 MUC1 ; Therex(R1550),正由 Antisoma 开发的抗 MUC1 抗体 ;AngioMab(AS1405),正由 Antisoma 开发 ;HuBC-1,正由 Antisoma 开发 ;硫铂 (Thioplatin)(AS1407),正由 Antisoma 开发 ; Antegren® ( 那他珠单抗 ),正由 Biogen 开发的抗 α-4-β-1(VLA-4) 和 α-4-β-7 抗体 ;VLA-1mAb,正由 Biogen 开发的抗 VLA-1 整联蛋白抗体 ;LTBR mAb,正由 Biogen 开发的抗淋巴毒素 β 受体 (LTBR) 抗体 ;CAT-152,正由 Cambridge Antibody Technology 开发的抗 TGF-β2 抗体 ;J695,正由 Cambridge Antibody Technology 和 Abbott 开发的抗 IL-12 抗体 ;CAT-192,正由 Cambridge Antibody Technology 和 Genzyme 开发的抗 TGFβ1 抗体 ;CAT-213,正由 Cambridge Antibody Technology 开发的抗嗜酸细胞活化趋化因子 1 抗体 ;LymphoStat-B™,正由 Cambridge Antibody Technology 和 Human Genome Sciences Inc 开发的抗 Blys 抗体 ;TRAIL-R1mAb,正由 Cambridge Antibody Technology 和 Human

Genome Sciences Inc 开发的抗 TRAIL-R1 抗体；Avastin™（贝伐单抗、rhuMAb-VEGF），正由 Genentech 开发的抗 VEGF 抗体；抗 HER 受体家族抗体，正由 Genentech 开发；抗组织因子（ATF），正由 Genentech 开发的抗组织因子抗体；Xolair™（奥马珠单抗（Omalizumab）），正由 Genentech 开发的抗 IgE 抗体；Raptiva™（依法珠单抗（Efalizumab）），正由 Genentech 和 Xoma 开发的抗 CD11a 抗体；MLN-02 抗体（以前是 LDP-02），正由 Genentech 和 Millenium Pharmaceuticals 开发；HuMaxCD4，正由 Genmab 开发的抗 CD4 抗体；HuMax-IL15，正由 Genmab 和 Amgen 开发的抗 IL15 抗体；HuMax-Inflam，正由 Genmab 和 Medarex 开发；HuMax-癌症，正由 Genmab 和 Medarex 以及 Oxford GcoSciences 开发的抗类肝素酶 I 抗体；HuMax-淋巴瘤，正由 Genmab 和 Amgen 开发；HuMax-TAC，正由 Genmab 开发；IDEC-131，和抗 CD40L 抗体，正由 IDEC Pharmaceuticals 开发；IDEC-151（克立昔单抗（Clenoliximab）），正由 IDEC Pharmaceuticals 开发的抗 CD4 抗体；IDEC-114，正由 IDEC Pharmaceuticals 开发的抗 CD80 抗体；IDEC-152，正由 IDEC Pharmaceuticals 开发的抗 CD23；抗巨噬细胞游走因子（MIF）抗体，正由 IDEC Pharmaceuticals 开发；BEC2，正由 Imclone 开发的抗个体基因型抗体；IMC-1C11，正由 Imclone 开发的抗 KDR 抗体；DC101，正由 Imclone 开发的抗 flk-1 抗体；抗 VE 钙粘着蛋白抗体，正由 Imclone 开发；CEA-Cide™（拉贝珠单抗（labetuzumab）），正由 Immunomedics 开发的抗癌胚抗原（CEA）抗体；LymphoCide™（依帕珠单抗（Epratuzumab）），正由 Immunomedics 开发的抗 CD22 抗体；AFP-Cide，正由 Immunomedics 开发；MyelomaCide，正由 Immunomedics 开发；LkoCide，正由 Immunomedics 开发；ProstaCide，正由 Immunomedics 开发；MDX-010，正由 Medarex 开发的抗 CTLA4 抗体；MDX-060，正由 Medarex 开发的抗 CD30 抗体；MDX-070，正由 Medarex 开发；MDX-018，正由 Medarex 开发；Osidem™（IDM-1），和抗 Her2 抗体，正由 Medarex 和 Immuno-Designed Molecules 开发；HuMax™-CD4，正由 Medarex 和 Genmab 开发的抗 CD4 抗体；HuMax-IL15，正由 Medarex 和 Genmab 开发的抗 IL15 抗体；CNTO148，正由 Medarex 和 Centocor/J&J 开发的抗 TNFα 抗体；CNTO1275，正由 Centocor/J&J 开发的抗细胞因子抗体；MOR101 和 MOR102，正由 MorphoSys 开发的抗细胞间粘附分子-1（ICAM-1）（CD54）抗体；MOR201，正由 MorphoSys 开发的抗成纤维细胞生长因子受体 3（FGFR-3）抗体；Nuvion®（维西珠单抗（visilizumab）），正由 Protein Design Labs 开发的抗 CD3 抗体；HuZAF™，正由 Protein Design Labs 开发的抗 γ 干扰素抗体；抗 α5β1 整联蛋白，正由 Protein Design Labs 开发；抗 IL-12，正由 Protein Design Labs 开发；ING-1，正由 Xoma 开发的抗 Ep-CAM 抗体；以及 MLN01，正由 Xoma 开发的抗 β2 整联蛋白抗体；pI-ADC 抗体，正由 Seattle Genetics 开发，在本段中有以上列举的所参考文献是以引用的方式明确并入本文中。

[0147] 每条链的羧基末端部分定义了主要负责效应子功能的恒定区。Kabat 等收集了重链和轻链可变区的许多一级序列。基于序列的保存程度，他们将单个一级序列分类成 CDR 和框架，并且制作了其列表（参见 E.A.Kabat 等，SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST，第 5 版，NIH 出版，第 91-3242 号，所述参考文献是以引用的方式全部并入）。

[0148] 在免疫球蛋白的 IgG 子类别中，在重链中存在数个免疫球蛋白结构域。本文的“免疫球蛋白（Ig）结构域”的意思是具有相异的三级结构的免疫球蛋白的区。本发明所关心的是重链结构域，包括恒定重（CH）结构域和铰链结构域。在 IgG 抗体的情况下，IgG 同种型各自具有三个 CH 区。因此，在 IgG 的情况下，“CH”结构域是如下：“CH1”是指根据如在 Kabat

中的 EU 索引的位置 118-220。“CH2”是指根据如在 Kabat 中的 EU 索引的位置 237-340，并且“CH3”是指根据如在 Kabat 中的 EU 索引的位置 341-447。如本文所示和以下所描述，pI 变异体可以在以下讨论的一个或多个 CH 区以及铰链区中。

[0149] 应当指出的是，本文描述的序列起始于 CH1 区位置 118；除非另外指出，否则不包括可变区。例如，虽然在序列表中 SEQ ID NO:2 的第一个氨基酸被指定为位置“1”，但根据 EU 编号它对应于 CH1 区的位置 118。

[0150] 重链的 Ig 结构域的另一个类型是铰链区。本文的“铰链”或“铰链区”或“抗体铰链区”或“免疫球蛋白铰链区”的意思是柔性的多肽，所述多肽包含在抗体的第一与第二恒定结构域之间的氨基酸。在结构上，IgG CH1 结构域结束于 EU 位置 220，并且 IgG CH2 结构域开始于残基 EU 位置 237。因此，对于 IgG 来说，抗体铰链在本文中被定义为包括位置 221(IgG1 中的 D221) 至 236(IgG1 中的 G236)，其中编号是根据如在 Kabat 中的 EU 索引。在一些实施方案中，例如在 Fc 区的情况下，包括下铰链，其中“下铰链”通常称为位置 226 或 230。如本文所指出，同样可以在铰链区中制作 pI 变异体。

[0151] 轻链通常包含两个结构域：可变轻结构域（含有轻链 CDR，并且连同形成 Fv 区的可变重结构域）和恒定轻链区（经常被称为 CL 或 Cκ）。

[0152] 以下概括的对于其它取代来说所关心的另一个区是 Fc 区。如本文所使用的“Fc”或“Fc 区”或“Fc 结构域”的意思是包括抗体的恒定区、不包括第一恒定区免疫球蛋白结构域并且在一些情况下，部分的铰链的多肽。因此，Fc 是指 IgA、gD 以及 IgG 的最后两个恒定区免疫球蛋白结构域，IgE 和 IgM 的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域，以及这些结构域的 N 末端的柔性铰链。对于 IgA 和 IgM 来说，Fc 可以包括 J 链。对于 IgG 来说，Fc 结构域包括免疫球蛋白结构域 Cγ2 和 Cγ3(Cγ2 和 Cγ3) 以及在 Cγ1(Cγ1) 与 Cγ2(Cγ2) 之间的下铰链区。虽然 Fc 区的边界可以改变，但人类 IgG 重链 Fc 区通常被定义为包括其羧基末端的残基 C226 或 P230，其中编号是根据如在 Kabat 中的 EU 索引。在一些实施方案中，如以下更完整地描述，对 Fc 区进行氨基酸修饰，例如以改变结合至一个或多个 FcγR 受体或结合至 FcRn 受体。

[0153] 在一些实施方案中，抗体是全长的。本文的“全长抗体”的意思是构成抗体的天然生物形式的结构，包括可变区和恒定区，这些区包括如本文所概括的一种或多种修饰。

[0154] 或者，抗体可以是多种结构的，分别包括但不限于：抗体片段、单克隆抗体、双特异性抗体、微型抗体、结构域抗体、合成抗体（在本文有时被称为“抗体模拟物”）、嵌合抗体、人源化抗体、抗体融合物（有时被称为“抗体缀合物”）以及每种结构的片段。

[0155] 在一个实施方案中，抗体是抗体片段，只要它含有至少一个可以被 pI 工程改造的恒定结构域即可。具体抗体片段包括但不限于：(i)Fab 片段，其由 VL、VH、CL 以及 CH1 结构域组成；(ii)Fd 片段，其由 VH 和 CH1 结构域组成；(iii)F(ab′)2 片段，其是包含两个联结的 Fab 片段的二价片段；(vii) 单链 Fv 分子 (scFv)，其中 VH 结构域和 VL 结构域由肽联结子联结，所述肽联结子允许这两个结构域缔合以形成抗原结合位点 (Bird 等，1988，Science242:423-426；Huston 等，1988，Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85:5879-5883，所述参考文献是以引用的方式全部并入）；(iv) “双抗体”或“三抗体”，其是通过基因融合构建的多价或多特异性的片段 (Tomlinson 等，2000，Methods Enzymol.326:461-479；WO94/13804；Holliger 等，1993，Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:6444-6448，所有这些参

考文献是以引用的方式全部并入）。

[0156] 可以使用的其它抗体片段包括含有以下各项的一种或多种的片段：已经被 pI 工程改造的本发明的 CH1、CH2、CH3、铰链以及 CL 结构域。例如，Fc 融合物是被融合到另一种蛋白质的 Fc 区 (CH2 和 CH3，任选地与铰链区）的融合物。许多 Fc 融合物是本领域已知的，并且可以通过添加本发明的 pI 变异体来改进。在本情况下，利用本文描述的 pI 变异体的任何组合可以将抗体融合物制作成包含：CH1；CH1、CH2 以及 CH3；CH2；CH3；CH2 和 CH3；CH1 和 CH3，可以任选将这些融合物的任何或所有制作成具有铰链区。

[0157] B. 嵌合和人源化的抗体

[0158] 在一些实施方案中，抗体可以是来自不同物种的混合物，例如，嵌合抗体和 / 或人源化抗体。通常，“嵌合抗体”和“人源化抗体”是指组合来自一种以上物种的多个区的抗体。例如，“嵌合抗体”传统上包含来自小鼠（或在一些情况下，大鼠）的一个或多个可变区和来自人类的一个或多个恒定区。“人源化抗体”通常是指非人类抗体，所述抗体已经用可变结构域框架区交换在人类抗体中所发现的序列。通常，在人源化抗体中，除了 CDR 之外的整个抗体是由人类来源的多核苷酸来编码，或与除了抗体的 CDR 之外的这种抗体相同。将 CDR（一些或全部由非人类有机体中起源的核酸来编码）移植到人类抗体可变区的 β 折叠框架中，以便产生一种抗体，所述抗体的特异性由移入的 CDR 来决定。所述抗体的产生被描述于例如 WO 92/11018；Jones，1986，Nature 321：522-525；Verhoeyen 等，1988，Science 239：1534-1536 中，所有这些参考文献是以引用的方式全部并入。经常需要选定的受体框架残基“回复突变”成相应的供体残基，以便重获在初始的移植构建体中丧失的亲和性 (US5530101；US5585089；US5693761；US5693762；US6180370；US5859205；US5821337；US6054297；US6407213，所有这些参考文献是以引用的方式全部并入）。人源化抗体任选地还将包含免疫球蛋白恒定区的至少一部分，通常是人类免疫球蛋白的部分，并且因此通常将包含人类 Fc 区。还可以使用具有遗传工程改造的免疫系统的小鼠来产生人源化抗体。Roque 等，2004，Biotechnol. Prog. 20：639-654，所述参考文献是以引用的方式全部并入。用于人源化和改造非人类抗体的多种技术和方法在本领域中是众所周知的（参见 Tsurushita & Vasquez，2004，Humanization of Monoclonal Antibodies，Molecular Biology of B Cells，533-545，Elsevier Science(USA) 和其中所列出的参考文献，所有这些参考文献是以引用的方式全部并入）。人源化方法包括但不限于在以下各项中描述的方法：Jones 等，1986，Nature321：522-525；Riechmann 等，1988，Nature332：323-329；Verhoeyen 等，1988，Science，239：1534-1536；Queen 等，1989，Proc Natl Acad Sci，USA86：10029-33；He 等，1998，J. Immunol. 160：1029-1035；Carter 等，1992，Proc Natl Acad Sci USA89：4285-9；Presta 等，1997，Cancer Res. 57(20)：4593-9；Gorman 等，1991，Proc. Natl. Acad. Sci. USA88：4181-4185；O'Connor 等，1998，Protein Engl1：321-8，所有这些参考文献是以引用的方式全部并入。减小非人类抗体可变区的免疫原性的人源化或其它的方法可以包括表面重塑 (resurfacing) 法，如例如在 Roguska 等，1994，Proc. Natl. Acad. Sci. USA91：969-973 中所描述，所述参考文献是以引用的方式全部并入。在一个实施方案中，如本领域中所已知，亲本抗体是亲和性成熟的。可以采用基于结构的方法用于人源化和亲和性成熟，例如，如在 USSN11/004,590 中所描述。可以采用基于选择的方法来人源化和 / 或使抗体可变区亲和性成熟，所述方法包括但不限于在以下各项中描述的方法：Wu 等，1999，

J.Mol.Biol.294:151-162;Baca 等,1997,J.Biol.Chem.272(16):10678-10684;Rosok 等,1996,J.Biol.Chem.271(37):22611-22618;Rader 等,1998,Proc.Natl.Acad.Sci.USA95:8910-8915;Krauss 等,2003,Protein Engineering16(10):753-759,所有这些参考文献是以引用的方式全部并入。其它的人源化方法可以包括仅移植 CDR 的部分,所述方法包括但不限于在以下各项中描述的方法:USSN09/810,510;Tan 等,2002,J.Immunol.169:1119-1125;De Pascalis 等,2002,J.Immunol.169:3076-3084,所有这些参考文献是以引用的方式全部并入。

[0159] 在一个实施方案中,本发明的抗体可以是多特异性抗体,并且特别是双特异性抗体,所述双特异性抗体有时又被称为“双抗体”。这些抗体是结合至两个(或更多个)不同抗原、或相同抗原上的不同表位的抗体。可以用本领域中已知的多种方式来制造双抗体(Holliger 和 Winter,1993,Current Opinion Biotechnol.4:446-449,所述参考文献是以引用的方式全部并入),例如,化学制备或来自杂交的杂交瘤。在一些情况下,多特异性(例如双特异性)抗体不是优选的。

[0160] 在一个实施方案中,抗体是微型抗体。微型抗体是最小化的抗体样蛋白,所述蛋白质包含 scFv 连接至 CH3 结构域。Hu 等,1996,Cancer Res.56:3055-3061,所述参考文献是以引用的方式全部并入。在本例子中,CH3 结构域可以是经过 pI 工程改造的。在一些情况下,scFv 可以被连接至 Fc 区,并且可以包括一些或全部铰链区。

[0161] 本发明的抗体通常是分离的或重组的。当“分离的”用来描述本文公开的各种多肽时,意思是已经被鉴定并且从细胞或细胞培养物中分离和/或回收的多肽,所述多肽可以从所述细胞培养物表达。通常,将通过至少一个纯化步骤来制备分离的多肽。“分离的抗体”是指大致上不含其它抗体的抗体,所述其它抗体具有不同的抗原特异性。

[0162] “特异性结合”特定抗原或表位或“特异性结合至”特定抗原或表位或是对特定抗原或表位具有“特异性”的意思是与非特异性相互作用有可测量程度的不同的结合。例如,可以通过与对照分子的结合相比较来测定分子的结合,从而测量特异性结合,所述对照分子通常是不具有结合活性的类似结构的分子。例如,可以通过与类似于靶标的对照分子竞争来测定特异性结合。

[0163] 例如,对抗原或表位具有以下 KD 的抗体可以展现出对特定抗原或表位的特异性结合:至少约 $10^{-4}$M、至少约 $10^{-5}$M、至少约 $10^{-6}$M、至少约 $10^{-7}$M、至少约 $10^{-8}$M、至少约 $10^{-9}$M、或者至少约 $10^{-10}$M、至少约 $10^{-11}$M、至少约 $10^{-12}$M、或更大,其中 KD 是指特定抗体-抗原相互作用的离解速率。通常,相对于针对抗原或表位的对照分子,特异性结合抗原的抗体对抗原或表位将具有高出以下倍数的 KD:20 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5,000 倍、10,000 倍或更多倍。

[0164] 例如,相对于针对表位的对照,对抗原或表位具有高出以下倍数的 KA 或 Ka 的抗体也可以展现出对特定抗原或表位的特异性结合:至少 20 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5,000 倍、10,000 倍或更多倍,其中 KA 或 Ka 是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率。

[0165] C.pI 变异体

[0166] 本发明涉及抗体的 pI 变异体的产生。“pI”是指分子(包括单个氨基酸和抗体)的等电点,并且是特定分子或表面不带有净电荷的 pH。此外,本文的发明有时是指在 pH7 下,蛋白质的“电荷状态”的变化。即,IgG1 的野生型重恒定区具有 +6 的电荷状态,而 IgG2

的重恒定区具有 0 的电荷状态。变异体 9493（具有 SEQ ID NO:193 重链恒定结构域和 SEQ ID NO:117 轻链恒定结构域）在重恒定区与轻恒定区中均具有 12 个取代，从而导致 -30 的电荷状态。

[0167] 本发明涉及抗体的 pI 变异体的产生，以便形成“pI 抗体”。通过将氨基酸突变引入到亲本分子中来制作 pI 变异体。在这种情况下的“突变”通常是氨基酸取代，尽管如本文所示，氨基酸的缺失和插入也可以进行，并且因此被定义为突变。

[0168] 本文的“pI 变异体”或“等电点变异体”或“pI 取代”或其在语法上的等效物意思是使氨基酸突变以便在所述位置上产生较低的 pI。在许多实施方案中，这意味着在特定位置上用低于原始（例如野生型）氨基酸的 pI 进行氨基酸取代。在一些实施方案中，这也可以意味着缺失具有高 pI 的氨基酸（如果结构将容许这种缺失）或插入具有较低 pI 的氨基酸，例如以下讨论的低 pI “尾部”。

[0169] 如图 36 所示，不同的氨基酸具有不同的 pI，尽管这幅图示出作为单个组合物而不是在蛋白质情况下的氨基酸的 pI，但趋势是相同的。制作本发明的上下文中的 pI 变异体，以有助于减小蛋白质、在这种情况下 IgG 抗体的至少重恒定结构域或轻恒定结构域、或两者的 pI。被工程改造以包括本文概括的一种或多种氨基酸突变的抗体有时在本文还被称为“pI 抗体”。

[0170] 通常，“pI 变异体”是指经由用具有较低 pI 的氨基酸取代、缺失氨基酸、或插入低 pI 氨基酸来对较高 pI 氨基酸进行突变，从而降低抗体的总体 pI。（如以下所指出，经常添加其它非 pI 变异体来在结构上补偿 pI 变异体，从而产生增加的稳定性，等等）。在选择用于用具有较低 pI 氨基酸来改变的恒定结构域位置中，考虑了氨基酸的溶剂可及性，尽管总体上所述溶剂可及性并不是仅有的因素。即，基于 IgG 分子的已知结构，并且如在图 2 中所示，每个位置将被完全地暴露、完全地遮蔽（例如，在分子的内部）、或部分地暴露。这种评估在图 2 中示为 CH1 结构域和 Cκ 轻链中各残基的“暴露分数”。在一些实施方案中，用于被较低 pI 氨基酸取代的候选位置是至少 50％暴露的，超过 60％、70％、80+％的暴露，以及被有效地 100％暴露的那些残基可用于本发明。

[0171] 虽然没有示出，但使用标准和商业上可获得的程序来计算暴露百分率，可以对重链的铰链区、CH2 以及 CH3 和轻链的 CL 结构域进行相同的计算。

[0172] 可以用以下数种方式之一来进行 pI 的降低：用中性 pI 替代较高 pI 氨基酸（例如正电荷状态）、用较低的或低 pI 氨基酸替代较高 pI 氨基酸、或用低 pI 氨基酸替代中性 pI 氨基酸。在一些情况下，当结构允许时，还可以进行一个或多个氨基酸的缺失或插入，例如缺失高 pI 氨基酸或插入一个或多个低 pI 氨基酸。因此，例如精氨酸 (pI11.15) 可以被赖氨酸 (pI9.59，仍然高但较低）、更中性的氨基酸像甘氨酸或丝氨酸、或低 pI 变异体如天冬氨酸或谷氨酸替代。

[0173] 通过与起始或亲本序列相比较，pI 变异体被定义为变异体，所述起始或亲本序列常常是野生型 IgG 恒定结构域（如本文概括的重或轻恒定结构域，或两者）。即，野生型中特定位置上的氨基酸被称为“原生的”氨基酸，并且在这个位置上的氨基酸取代（或缺失或插入）被称为“非原生的”氨基酸。例如，本文的许多实施方案使用 IgG1 重链恒定区作为亲本序列，在所述亲本序列中进行了 pI 突变。因此，在一些实施方案中，“非原生的”氨基酸是与 IgG1 序列比较而论的。例如，在位置 119 上，IgG1 具有丝氨酸，并且因此用于取代的

非原生氨基酸是谷氨酸。因此，SEQ ID NO:193 在位置 119 上具有非原生的氨基酸。类似地，当以一个或多个 IgG2 恒定结构域起始时，原生和非原生的氨基酸是与野生型 IgG2 序列比较而论的。

[0174] 如本领域技术人员将理解，有可能由各种 IgG 分子制作融合物或杂交体。因此，例如，SEQ ID NO:28 是杂交的 IgG1/G2 分子，并且 SEQ ID NO:164 是杂交的 IgG2/G1 分子。在这种情况下，“非原生”或“非野生型”取代意味着在所讨论位置上的氨基酸不同于亲本的野生型序列，所述位置来自于野生型序列；即，如果交叉点是在氨基酸 100 与氨基酸 101 之间，以使得 N 末端是来自 IgG1 并且 C 末端是来自 IgG2，那么位置 90 上的“非原生”氨基酸将是与 IgG1 序列比较而论的。

[0175] 因此，有可能使用非野生型 IgG 结构域（例如已经具有变异体的 IgG 结构域）作为起始或亲本分子。在如上的这些情况下，取代将是“非原生的”，只要取代不恢复成野生型序列即可。

[0176] 总体上，选择本发明的 pI 变异体来减小 pI 抗体的正电荷。

[0177] 重链 pI 变异体

[0178] 在一些实施方案中，至少在 IgG 抗体的重链结构域的 CH1 区中制作 pI 变异体。在这个实施方案中，突变可以独立地并且任选地选自位置 119、131、133、137、138、164、192、193、196、199、203、205、208、210、214、217 以及 219。可以对这 17 个位置进行所有可能的组合；例如 pI 抗体可以具有 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、或 17 个 CH1pI 取代。另外，如本文所述，同样可以将任何单一个或组合的一个或多个 CH1 变异体任选地并且单个地与任何 CH2、CH3、铰链以及一个或多个 LC 变异体相组合，如以下进一步所述。

[0179] 另外，可以进行在位置 121、124、129、132、134、126、152、155、157、159、101、161、162、165、176、177、178、190、191、194、195、197、212、216 以及 218 上的天冬氨酸或谷氨酸的取代，如在图 2 中所示。

[0180] 可用于降低 CH1 结构域的 pI 的具体取代包括但不限于：在位置 119 上的非原生谷氨酸、在位置 131 上的非原生半胱氨酸，在位置 133 上的非原生精氨酸、赖氨酸或谷氨酰胺，在位置 137 上的非原生谷氨酸、在位置 138 上的非原生丝氨酸、在位置 164 上的非原生谷氨酸、在位置 192 上的非原生天冬酰胺、在位置 193 上的非原生苯丙氨酸、在位置 196 上的非原生赖氨酸、在位置 199 上的非原生苏氨酸、在位置 203 上的非原生天冬氨酸、在位置 205 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 208 上的非原生天冬氨酸、在位置 210 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 214 上的非原生苏氨酸、在位置 217 上的非原生精氨酸以及在位置 219 上的非原生半胱氨酸。如本文所讨论，可以单个地和以任何组合来进行这些取代，优选组合被示于 SEQ ID 列表中并且描述如下。在一些情况下，仅在 CH1 结构域中进行 pI 取代，并且在其它情况下，这些取代被以任何组合添加至其它结构域的其它 pI 变异体。

[0181] 在一些实施方案中，在铰链结构域中进行突变，包括位置 221、222、223、224、225、233、234、235 以及 236。应注意的是，可以进行 233 至 236 的变化以便增加 IgG2 骨架中的效应子功能（连同 327A）。因此，可以在位置 221 至 225 的一个或多个上进行 pI 突变和特别是取代，其中 1、2、3、4 或 5 个突变可用于本发明。再次，涵盖单独地或与其它结构域中的其它 pI 变异体的所有可能的组合。

[0182] 可用于降低铰链结构域的pI的特异性取代包括但不限于：在位置221上的缺失、在位置222上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置223上的缺失、在位置224上的非原生谷氨酸、在位置225上的缺失、在位置235上的缺失以及在位置236上的缺失或非原生丙氨酸。再次，如上所述，可以单个地和以任何组合来进行这些突变，优选组合被示于SEQ ID列表中并且描述如下。在一些情况下，仅在铰链结构域中进行pI取代，并且在其它情况下，可将这些取代以任何组合添加至其它结构域的其它pI变异体。

[0183] 在一些实施方案中，可以在CH2区中进行突变，包括位置274、296、300、309、320、322、326、327、334以及339。再次，可以对这10个位置进行所有可能的组合；例如pI抗体可以具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个CH2pI取代。

[0184] 可用于降低CH2结构域的pI的具体取代包括但不限于：在位置274上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置296上的非原生苯丙氨酸、在位置300上的非原生苯丙氨酸、在位置309上的非原生缬氨酸、在位置320上的非原生谷氨酸、在位置322上的非原生谷氨酸、在位置326上的非原生谷氨酸、在位置327中的非原生甘氨酸、在位置334上的非原生谷氨酸、在位置339上的非原生苏氨酸、以及CH2内和与其它结构域的所有可能的组合。

[0185] 在这个实施方案中，突变可以独立地并且任选地选自位置355、384、392、397、419以及447。可以对这6个位置进行所有可能的组合；例如pI抗体可以具有1个、2个、3个、4个、5个或6个CH1pI突变。另外，如本文所述，同样可以将任何单一个或组合的一个或多个CH3变异体任选地并且单个地与任何CH2、CH1、铰链以及一个或多个LC变异体相组合，如以下进一步所述。

[0186] 可用于降低CH3结构域的pI的具体取代包括但不限于：在位置355上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置384上的非原生丝氨酸、在位置392上的非原生天冬酰胺或谷氨酸、在位置397上的非原生甲硫氨酸、在位置419上的非原生谷氨酸、以及在位置447上的缺失或非原生的天冬氨酸。

[0187] 因此，总之，可以进行以下重链恒定结构域突变的任何可能的组合，其中每种突变被任选地包括在内或排除在外：在位置119上的非原生谷氨酸、在位置131上的非原生半胱氨酸，在位置133上的非原生精氨酸、赖氨酸或谷氨酰胺，在位置137上的非原生谷氨酸、在位置138上的非原生丝氨酸、在位置164上的非原生谷氨酸、在位置192上的非原生天冬酰胺、在位置193上的非原生苯丙氨酸、在位置196上的非原生赖氨酸、在位置199上的非原生苏氨酸、在位置203上的非原生天冬氨酸、在位置205上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置208上的非原生天冬氨酸、在位置210上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置214上的非原生苏氨酸、在位置217上的非原生精氨酸和在位置219上的非原生半胱氨酸、在位置221上的缺失、在位置222上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置223上的缺失、在位置224上的非原生谷氨酸、在位置225上的缺失、在位置235上的缺失、在位置221上的缺失、在位置222上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置223上的缺失、在位置224上的非原生谷氨酸、在位置225上的缺失、和在位置235上的缺失、在位置274上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置296上的非原生苯丙氨酸、在位置300上的非原生苯丙氨酸、在位置309上的非原生缬氨酸、在位置320上的非原生谷氨酸、在位置322上的非原生谷氨酸、在位置326上的非原生谷氨酸、在位置327上的非原生甘氨酸、在位置334上的非原生谷氨酸、在位置339上的非原生苏氨酸、在位置355上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置384上的非原生丝氨酸、在

位置 392 上的非原生天冬酰胺或谷氨酸、在位置 397 上的非原生甲硫氨酸、在位置 419 上的非原生谷氨酸、以及在位置 447 上的缺失或非原生天冬氨酸。

[0188] 总之，一些实施方案利用变异的重链结构域，其中可以进行 0 个（当仅在轻恒定结构域中进行 pI 工程改造时）、1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、17 个、18 个、19 个、20 个、22 个、23 个、26 个、27 个、28 以及 29 个突变（与 IgG1 相比较），如在图 37 中所描绘。

[0189] 轻链 pI 变异体

[0190] 在一些实施方案中，至少在 IgG 抗体的轻链结构域中制作 pI 变异体。在这个实施方案中，突变可以独立地并且任选地选自位置 126、145、152、156、169、199、202 以及 207。可以对这 8 个位置进行所有可能的组合；例如 pI 抗体可以具有 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个或轻链恒定结构域 pI 突变。另外，如本文所述，可以将任何单一个或组合的 CL 结构域突变与任何重链恒定结构域 pI 变异体相组合。

[0191] 可用于降低轻链恒定结构域的 pI 的具体突变包括但不限于：在位置 126 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸，在位置 145 上的非原生谷氨酰胺、谷氨酸或苏氨酸，在位置 152 上的非原生天冬氨酸、在位置 156 上的非原生谷氨酸、在位置 169 上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置 199 上的非原生谷氨酸、在位置 202 上的非原生谷氨酸以及在位置 207 上的非原生谷氨酸。

[0192] 总之，一些实施方案利用变异的轻链结构域，其中可以进行 0 个（当仅在重恒定结构域中进行 pI 工程改造时）、1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个或 10 个突变（与 Cκ 相比较），如在图 37 中所描绘。

[0193] 重链和轻链 pI 变异体

[0194] 如在图 37 中所示，已经产生了具有重链和轻链 pI 变异体的许多 pI 抗体。如本文所概括并且确切地讲意思是包括在本发明中，可以将在图 37 和序列表中描绘的任何经过 pI 工程改造的重链与野生型恒定轻结构域或经过 pI 工程改造的轻恒定结构域相组合。类似地，可以将经过 pI 工程改造的轻链恒定结构域与野生型恒定重结构域或经过 pI 工程改造的重恒定结构域相组合，即使在图 37 中没有确切地存在。即，“HC 名称”和“LC 名称”栏的意思是形成矩阵，其中所有可能的组合都是可能的。

[0195] 因此，总之，可以进行以下重链恒定结构域突变和轻链恒定结构域的任何可能的组合，其中每种突变被任选地包括在内或排除在外：a) 重链：在位置 119 上的非原生谷氨酸、在位置 131 上的非原生半胱氨酸，在位置 133 上的非原生精氨酸、赖氨酸或谷氨酰胺，在位置 137 上的非原生谷氨酸、在位置 138 上的非原生丝氨酸、在位置 164 上的非原生谷氨酸、在位置 192 上的非原生天冬酰胺、在位置 193 上的非原生苯丙氨酸、在位置 196 上的非原生赖氨酸、在位置 199 上的非原生苏氨酸、在位置 203 上的非原生天冬氨酸、在位置 205 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 208 上的非原生天冬氨酸、在位置 210 上的非原生谷氨酸或谷氨酰胺、在位置 214 上的非原生苏氨酸、在位置 217 上的非原生精氨酸和在位置 219 上的非原生半胱氨酸、在位置 221 上的缺失、在位置 222 上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置 223 上的缺失、在位置 224 上的非原生谷氨酸、在位置 225 上的缺失、在位置 235 上的缺失、在位置 221 上的缺失、在位置 222 上的非原生缬氨酸或苏氨酸、在位置 223 上的缺失、在位置 224 上的非原生谷氨酸、在位置 225 上的缺失、和在位置 235 上的缺失、在位置 274 上

的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置296上的非原生苯丙氨酸、在位置300上的非原生苯丙氨酸、在位置309上的非原生缬氨酸、在位置320上的非原生谷氨酸、在位置322上的非原生谷氨酸、在位置326上的非原生谷氨酸、在位置327上的非原生甘氨酸、在位置334上的非原生谷氨酸、在位置339上的非原生苏氨酸、在位置355上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置384上的非原生丝氨酸、在位置392上的非原生天冬酰胺或谷氨酸、在位置397上的非原生甲硫氨酸、在位置419上的非原生谷氨酸、以及在位置447上的缺失或非原生天冬氨酸；和b）轻链：在位置126上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸，在位置145上的非原生谷氨酰胺、谷氨酸或苏氨酸，在位置152上的非原生天冬氨酸、在位置156上的非原生谷氨酸、在位置169上的非原生谷氨酰胺或谷氨酸、在位置199上的非原生谷氨酸、在位置202上的非原生谷氨酸以及在位置207上的非原生谷氨酸。

[0196] 类似地，在图37中示出可以在重和轻恒定结构域的适合的对中产生的突变的数量（“突变的总数”栏），其范围是从1至37。

[0197] III. 其它的氨基酸取代

[0198] 如本领域技术人员将理解，本发明的pI抗体可以含有除了pI变异体之外的其它氨基酸取代。

[0199] 在一些实施方案中，尽管电荷状态呈中性或甚至电荷状态增加，仍将氨基酸取代从一种同种型导入到pI抗体中，以便调节pI变异体。有时这些变异体被称为“非pI同种型变异体“。例如，用来自IgG2的精氨酸替换IgG1的位置133上的原生赖氨酸就是这样一种变化，如同用IgG2赖氨酸替换IgG1的位置196上的原生谷氨酰胺、用IgG2精氨酸替换位置217上的原生IgG1脯氨酸等等。在如上所述的这个例子中应注意的是，同样可以在位置133上进行pI变异体，从而在位置133上用非原生谷氨酸或谷氨酰胺取代。

[0200] 在铰链区（位置233-236）中，可以进行一些变化来增加效应子功能。即，IgG2具有降低的效应子功能，并且因此，可以将这些位置上的氨基酸取代从PVA（缺失）变化至ELLG，同样产生另一G327A变异体。

[0201] 在CH3区中，可以进行在位置384上的突变，例如用非原生丝氨酸取代。

[0202] 可以进行的其它突变包括添加一个或多个低pI氨基酸的N末端或C末端（取决于抗体或融合蛋白的结构）“尾部”或序列；例如，可以将谷氨酸和天冬氨酸添加至CH3C末端；通常添加1至5个氨基酸。

[0203] 本发明的pI抗体的特性

[0204] 本发明的pI抗体呈现出减小的pI。通常，看出至少0.5log（例如对应于半个pH点）的减小，其中至少约1、1.5、2、2.5以及3的减小可以特定用于本发明。如本领域中所众所周知的，pI可以计算或实验测定。另外，具有范围在5. 至5.5至6的pI的pI抗体显现出展现了良好的延长的血清半衰期。如本领域技术人员将理解并且在图30中所描绘，低于这一范围的pI是难以实现的，因为需要越来越多的突变，并且达到了物理极限。

[0205] 本发明的pI抗体呈现出增加的血清半衰期。如在图中所示，出人意料地是，每个测试的pI抗体与起始分子相比较均展现出半衰期增加。虽然半衰期受许多因素（包括Fv部分）的影响，但使用本发明的pI抗体可以获得25％、50％、75％、100％、150％、200％以及250％或更多的增加。如在图34中所示，pI变异体可以使半衰期自约4天增加至超过15天。

[0206] 另外，产生本文的一些变异体以便增加稳定性。如本文所指出，抗体的许多特性影响体内清除率（例如针对半衰期的稳定性）。除了抗体结合至 FcRn 受体之外，促成清除和半衰期的其它因素是血清聚集、血清中的酶促降解、导致通过免疫系统清除的抗体的固有免疫原性、抗原介导的摄取、FcR（非 FcRn）介导的摄取以及非血清分布（例如在不同的组织隔室中）。

[0207] 因此，可以进行实现这些特性中的一种或多种的一些其它氨基酸取代。如在图 37 中所示，这包括但不限于：222K、274K、296Y、300Y、339A、355R、384N、392K、397V、419Q、296Y/300Y、384N/392K/397V、137G、138G、192S、193L、199I、203N、214K、137G/138G、192S/193G、199I/203N、214K/222K、138G/192S/193L 以及 137G/138G/192S/193L。

[0208] IV. 任选和另外的 Fc 工程改造

[0209] FcRn 修饰

[0210] 在一些实施方案中，可以将本发明的 pI 变异体与 FcRn 结合结构域中的氨基酸取代相组合。出人意料地是，本发明示出 pI 变异体可以独立地并且任选地与 Fc 变异体相组合，所述 Fc 变异体同时产生对 FcRn 的较高结合以及增加的半衰期。

[0211] 如本文使用的“FcRn”或“新生儿 Fc 受体”的意思是结合 IgG 抗体 Fc 区并且至少部分地由 FcRn 基因编码的蛋白质。FcRn 可以是来自任何有机体，包括但不限于：人类、小鼠、大鼠、兔以及猴。如本领域中所已知，功能性 FcRn 蛋白包含两个多肽，所述多肽经常被称为重链和轻链。轻链是 β-2 微球蛋白，并且重链是由 FcRn 基因编码。除非本文另外指出，否则 FcRn 或 FcRn 蛋白是指 FcRn 重链与 β-2 微球蛋白的复合体。在一些情况下，FcRn 变异体结合至人类 FcRn 受体，或另外可能需要设计结合至啮齿动物或灵长类动物受体的变异体，以便有利于临床试验。

[0212] 多种所述取代是已知的，并且在 USSN12/341,769 中描述。在一些实施方案中，可以将 pI 抗体工程改造以包括单独或以任何组合形式的以下取代中的任何：436I、436V、311I、311V、428L、434S、428L/434S、259I、308F、259I/308F、259I/308F/428L、307Q/434S、434A、434H、250Q/428L、M252Y/S254T/T256E、307Q/434A、307Q//380A/434A、以及 308P/434A。如在 Kabat 中的 EU 进行编号，并且应当理解的是，取代对于起始分子来说是非原生的。如先前已经示出，这些 FcRn 取代在 IgG1、IgG2 以及 IgG1/G2 杂交体骨架中起作用，并且确切地将同样被包括用于 IgG3 和 IgG4 骨架以及任何 IgG 同功型的衍生物。

[0213] 在一些实施方案中，还可能对可变区（框架区或 CDR）进行 pI 工程改造，如在美国公布 2011/0076275 中通常所描述般，所述公布是以引用的方式明确并入本文中。

[0214] 在其它的实施方案中，不在抗体的一个或多个可变区中制作 pI 变异体，例如没有进行有意减小某一位置上的氨基酸或整个蛋白质的 pI 的氨基酸取代。这与一个或多个可变区中的亲和性成熟取代是有区别的，进行所述亲和性成熟取代以增加抗体对它的抗原的结合亲和性，但可能使较低 pI 氨基酸得以添加。即，在一个或多个可变区中的 pI 变异体相对于结合亲和性通常是明显“沉默的”。

[0215] Fc 工程改造

[0216] 除了进行取代以增加对 FcRn 的结合亲和性和 / 或增加半衰期之外，可以在 Fc 区进行其它的取代，通常是用于改变与 FcγR 受体的结合。

[0217] 如本文所使用的“Fcγ 受体”、“FcγR”或“FcγR(FcgammaR)”的意思是结合 IgG

抗体 Fc 区并且由 FcγR 基因编码的蛋白质家族的任何成员。在人体中，这个家族包括但不限于：FcγRI(CD64)，其包括同工型 FcγRIa、FcγRib 以及 FcγRIc；FcγRII(CD32)，其包括同工型 FcγRIIa(包括同种异型 H131 和 R131)、FcγRIIb(包括 FcγRIIb-1 和 FcγRIIb-2) 以及 FcγRIIc；以及 FcγRIII(CD16)，其包括同工型 FcγRIIIa(包括同种异型 V158 和 F158) 和 FcγRIIIb(包括同种异型 FcγRIIIb-NA1 和 FcγRIIIb-NA2)(Jefferis 等 2002，Immunol Lett82：57-65，所述文献是以引用的方式全部并入)，以及任何未发现的人类 FcγR 或 FcγR 同工型或同种异型。FcγR 可以是来自任何有机体，包括但不限于：人类、小鼠、大鼠、兔以及猴。小鼠 FcγR 包括但不限于：FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII-1(CD16) 以及 FcγRIII-2(CD16-2)，以及任何未发现的小鼠 FcγR 或 FcγR 同工型或同种异型。

[0218] 存在许多有用的 Fc 取代，可以进行所述 Fc 取代来改变与一种或多种 FcγR 受体的结合。导致结合增加以及结合减少的取代可以是有用的。例如，已知的是与 FcγRIIIa 的结合增加通常导致增加的 ADCC(抗体依赖性细胞介导的细胞毒性；细胞介导的反应，其中表达 FcγR 的非特异性细胞毒性细胞识别靶标细胞上结合的抗体，并且随后引起靶标细胞的溶解。类似地，在一些情况下，与 FcγRIIb(抑制性受体) 的结合减小同样可以是有益的。可用于本发明的氨基酸取代包括在 USSN11/124,620(特别是图 41)、11/174,287、11/396,495、11/538,406 中列出的那些，所有参考文献是以引用的方式全部并且确切地讲针对其中公开的变异体明确并入本文中。可使用的特定变异体包括但不限于：236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L 以及 299T。

[0219] V. 其它的抗体修饰

[0220] 亲和性成熟

[0221] 在一些实施方案中，在抗体的一个或多个 CDR 中进行一种或多种氨基酸修饰。通常，在任何单一 CDR 中仅取代 1 个或 2 个或 3 个氨基酸，并且通常在一组 CDR 内进行不多于 4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个变化。然而，应当理解的是，在任何 CDR 中无取代，1 个、2 个或 3 个取代的任何组合可以独立地并且任选地与任何其它取代相组合。

[0222] 在一些情况下，在 CDR 中的氨基酸修饰被称为“亲和性成熟”。“亲和性成熟的”抗体是在一个或多个 CDR 中具有一个或多个改变的抗体，与不拥有那些改变的亲本抗体相比较，所述改变使得抗体对抗原的亲和性提高。在一些情况下，虽然少见，但可能需要减小抗体对它的抗原的亲和性，但是这通常不是优选的。

[0223] 可以进行亲和性成熟以便与“亲本”抗体相比较，将抗体对抗原的结合亲和性增加至少约 10％至 50％至 100％至 150％或更多，或增加 1 至 5 倍。优选的亲和性成熟的抗体对靶标抗原将具有纳摩尔或甚至皮摩尔的亲和性。通过已知的工序来产生亲和性成熟的抗体。参见，例如 Marks 等，1992，Biotechnology10：779-783，所述文献描述了通过可变重链 (VH) 和可变轻链 (VL) 结构域改组来进行亲和性成熟。CDR 和 / 或框架残基的随机诱变被描述于：例如，Barbas 等，1994，Proc.Nat.Acad.Sci，USA91：3809-3813；Shier 等，1995，Gene169：147-155；Yelton 等，1995，J.Immunol.155：1994-2004；Jackson 等，1995，J.Immunol.154(7)：3310-9；以及 Hawkins 等，1992，J.Mol.Biol.226：889-896。

[0224] 或者，可以在本发明的抗体的一个或多个 CDR 中进行氨基酸修饰，所述氨基酸修

饰是“沉默的”，例如不明显改变抗体对抗原的亲和性。可以出于许多原因而进行这些修饰，所述原因包括优化表达（如可以针对编码本发明的抗体的核酸进行）。

[0225] 因此，变异的 CDR 和抗体被包括在本发明的 CDR 和抗体的定义内；即，本发明的抗体可以包括在 Ab79 和 Ab19 的一个或多个 CDR 内的氨基酸修饰。另外，如以下所概括，氨基酸修饰还可以独立地并且任选地在 CDR 以外的任何区中进行，所述区包括框架区和恒定区。

[0226] ADC 修饰

[0227] 在一些实施方案中，本发明的 pI 抗体与药物相缀合以形成抗体 - 药物缀合物 (ADC)。通常，ADC 被用在肿瘤学应用中，在所述应用中使用抗体 - 药物缀合物来局部递送细胞毒性或细胞生长抑制剂，允许靶向递送药物部分至肿瘤，这可以允许更高的效率、更低的毒性等等。这种技术的概述被提供在：Ducry 等，Bioconjugate Chem.，21：5-13(2010)；Carter 等，Cancer J.14(3)：154(2008) 以 及 Senter，Current Opin.Chem.Biol.13：235-244(2009) 中，所有这些参考文献是特此以引用的方式全部并入。

[0228] 因此，本发明提供了被缀合至药物的 pI 抗体。通常，如以下进一步所述，通过共价附接至抗体来进行缀合，并且通常依赖于联结子，经常是肽键（如下所述，肽键可以被设计成对靶标位点的蛋白酶裂解敏感或不敏感）。另外，如上所述，可以通过附接至抗体内的半胱氨酸来进行联结子 - 药物单元 (LU-D) 的联结。如本领域技术人员将理解，每个抗体的药物部分的数量可以取决于反应的条件而变化，并且可以在 1 ： 1 至 10 ： 1 药物：抗体之间改变。如本领域技术人员将理解，实际数量是平均值。

[0229] 因此，本发明提供了被缀合至药物的 pI 抗体。如以下所述，提供了可以是任何数量的试剂的 ADC 的药物，所述试剂包括但不限于：细胞毒性剂，如化学治疗剂、生长抑制剂、毒素（例如，细菌、真菌、植物或动物源的酶活性毒素或其片段），或放射性同位素（即，放射性缀合物）。在其它的实施方案中，本发明进一步提供了使用所述 ADC 的方法。

[0230] 在本发明中使用的药物包括细胞毒性药物，特别是用于癌症治疗的那些。所述药物通常包括：DNA 损伤剂、抗代谢物、天然产物以及它们的类似物。细胞毒性剂的示例性类别包括：酶抑制剂，如二氢叶酸还原酶抑制剂和胸苷酸合酶抑制剂；DNA 嵌入剂、DNA 裂解剂、拓扑异构酶抑制剂、蒽环霉素 (anthracycline) 家族的药物、长春药物、丝裂霉素 (mitomycin)、博来霉素 (bleomycin)、细胞毒性核苷、蝶啶 (pteridine) 家族的药物、烯二炔、鬼臼毒素、多拉司他汀 (dolastatin)、类美登醇 (maytansinoid)、分化诱导剂、以及紫杉醇 (taxol)。

[0231] 这些类别的成员包括，例如：甲氨蝶呤 (methotrexate)、甲蝶呤 (methopterin)、二氯甲氨蝶呤、5- 氟尿嘧啶 (5-fluorouracil)、6- 巯基嘌呤、阿糖胞苷 (cytosine arabinoside)、美法仑 (melphalan)、长春罗新 (leurosine)、长春罗新地新 (leurosideine)、放线菌素 (actinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、多柔比星 (doxorubicin)、丝裂霉素 C、丝裂霉素 A、卡柔比星 (caminomycin)、氨蝶呤 (aminopterin)、他利霉素 (tallysomycin)、鬼臼毒素以及鬼臼毒素衍生物（如依托泊苷 (etoposide) 或磷酸依托泊苷）、长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine)、长春地辛 (vindesine)、紫杉烷 (taxane)（包括紫杉烷 (taxane)、泰索帝 (taxotere) 视黄酸、丁酸、N8- 乙酰基亚精胺、喜树碱 (camptothecin)、卡奇霉素 (calicheamicin)、埃斯波霉素 (esperamicin)、烯二

炔、多卡米星 (Duocarmycin)A、多卡米星 SA、卡奇霉素、喜树碱、类美登醇 ( 包括 DM1)、甲基澳瑞他汀 E(monomethylauristatin E, MMAE)、甲基澳瑞他汀 F(MMAF) 以及类美登醇 (DM4) 以及它们的类似物。

[0232] 毒素可以被用作抗体 - 毒素缀合物，并且包括细菌毒素，如白喉毒素；植物毒素，如蓖麻毒素；小分子毒素，如格尔德毒素 (geldanamycin)(Mandler 等，(2000)J.Nat. Cancer Inst.92(19) :1573-1581 ;Mandler 等，(2000)Bioorganic&Med.Chem.Letters10 : 1025-1028 ;Mandler 等，(2002)Bioconjugate Chem.13 :786-791) ;类美登醇 (EP1391213 ; Liu 等，(1996)Proc.Natl.Acad.Sci.USA93 :8618-8623) 以及卡奇霉素 (Lode 等，(1998) Cancer Res.58 :2928 ;Hinman 等，(1993)Cancer Res.53 :3336-3342)。毒素可以通过包括微管蛋白结合、DNA 结合或拓扑异构酶抑制的机制来施加它们的细胞毒性和细胞生长抑制效应。

[0233] 涵盖 pI 抗体与一种或多种小分子毒素 ( 如类美登醇、多拉司他汀、澳瑞他汀、单端孢霉烯、卡奇霉素以及 CC1065) 和具有毒素活性的这些毒素的衍生物的缀合物。

[0234] 类美登醇

[0235] 适合用作类美登醇药物部分的美登素化合物是本领域中众所周知的，并且可以根据已知的方法从天然源中分离出，使用遗传工程改造技术来产生 ( 参见 Yu 等 (2002) PNAS99 :7968-7973)，或根据已知的方法合成制备美登醇和美登醇类似物。如下所述，可以通过并入功能活性基团 ( 如用于缀合至抗体的巯基或胺基 ) 来修饰药物。

[0236] 示例性的类美登醇药物部分包括具有修饰的芳环的那些，所述修饰的芳环如：C-19- 脱氯 ( 美国专利号 4,256,746)( 通过氢化铝锂还原安丝菌素 (ansamytocin)P2 制备 ) ;C-20- 羟基 ( 或 C-20- 脱甲基 )+/-C-19- 脱氯 ( 美国专利号 4,361,650 和 4,307,016) ( 通过使用链霉菌 (Streptomyces) 或放线菌 (Actinomyces) 脱甲基化或使用 LAH 脱氯而制备 ) ;以及 C-20- 脱甲氧基、C-20- 酰氧基 (-OCOR)、+/- 脱氯 ( 美国专利号 4,294,757)( 通过使用酰氯酰化而制备 ) 以及在其它的位置上具有修饰的那些。

[0237] 示例性的类美登醇药物部分还包括具有以下修饰的那些，如 :C-9-SH( 美国专利号 4,424,219)( 通过美登醇与 H2S 或 P2S5 的反应而制备 ) ;C-14- 烷氧基甲基 ( 脱甲氧基 /CH2OR)( 美国专利号 4,331,598) ;C-14- 羟甲基或酰氧基甲基 (CH2OH 或 CH2OAc)( 美国专利号 4,450,254)( 由诺卡氏菌属 (Nocardia) 制备 ) ;C-15- 羟基 / 酰氧基 ( 美国专利号 4,364,866)( 通过链霉菌转化美登醇而制备 ) ;C-15- 甲氧基 ( 美国专利号 4,313,946 和 4,315,929)( 从滑桃树 (Trewia nudlflora) 分离出 ) ;C-18-N- 脱甲基 ( 美国专利号 4,362,663 和 4,322,348)( 通过链霉菌对美登醇脱甲基化而制备 ) ;以及 4,5- 脱氧基 ( 美国专利号 4,371,533)( 通过三氯化钛 /LAH 还原美登醇而制备 )。

[0238] 特定可用的是 DM1( 公开在美国专利号 5,208,020 中，所述专利是以引用的方式并入 ) 和 DM4( 公开在美国专利号 7,276,497 中，所述专利以引用的方式并入 )。也参见以下专利中的许多其它类美登醇和方法 :5,416,064、WO/01/24763、7,303,749、7,601,354、USSN12/631,508、WO02/098883、6,441,163、7,368,565、WO02/16368 以及 WO04/1033272，所有这些专利是以引用的方式全部明确并入。

[0239] 例如，在美国专利号 5,208,020 ;5,416,064 ;6,441,163 以及欧洲专利 EP0425235B1 中公开了含有类美登醇的 ADC、其制造方法、以及它们的治疗用途，所述

专利的公开内容是特此以引用的方式明确并入。Liu 等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA93：8618-8623(1996) 描述了包含类美登醇的 ADC，所述类美登醇被命名为 DM1、联结至针对人类结肠直肠癌的单克隆抗体 C242。所述缀合物被发现对培养的结肠癌细胞有高度地细胞毒性，并且在体内肿瘤生长测定中示出抗肿瘤活性。

[0240] Chari 等，Cancer Research52：127-131(1992) 描述了经由二硫联结子使类美登醇缀合至结合人类结肠癌细胞系上的抗原的鼠类动物抗体 A7 上，或缀合至结合 HER-2/neu 癌基因的另一个鼠类动物单克隆抗体 TA.1 上的 ADC。在体外对人类乳癌细胞系 SK-BR-3 测试了 TA.1- 类美登醇缀合物的细胞毒性，所述细胞系表达每个细胞 3x105 个 HER-2 表面抗原。药物缀合物达到了类似于游离类美登醇药物的细胞毒性程度，所述细胞毒性程度可以通过增加每个抗体分子类美登醇分子的数量而增加。A7- 类美登醇缀合物在小鼠中示出低的全身性细胞毒性。

[0241] 澳瑞他汀和多拉司他汀

[0242] 在一些实施方案中，ADC 包含 pI 抗体，所述 pI 抗体被缀合至多拉司他汀或多拉司他汀 (dolostatin) 肽类似物和衍生物、澳瑞他汀（美国专利号 5,635,483；5,780,588）。多拉司他汀和澳瑞他汀已经示出干扰微管动力学、GTP 水解、以及核分裂和细胞分裂 (Woyke 等，(2001)Antimicrob.Agents and Chemother.45(12)：3580-3584)，并且具有抗癌（美国专利号 5,663,149) 和抗真菌活性 (Pettit 等，(1998)Antimicrob.Agents Chemother.42：2961-2965)。多拉司他汀或澳瑞他汀药物部分可以通过肽药物部分的 N（氨基）末端或 C（羧基）末端被附接至抗体 (WO02/088172)。

[0243] 示例性的澳瑞他汀实施方案包括 N 末端联结的甲基澳瑞他汀药物部分 DE 和 DF，公开在“2004 年 3 月 28 日呈现的 Senter 等，Proceedings of the American Association for Cancer Research，第 45 卷，摘要号 623 中，并且描述在美国专利公布号 2005/0238648 中，所述参考文献的公开内容是以引用的方式全部明确并入。

[0244] 一个示例性的澳瑞他汀实施方案是 MMAE（在图 10 中示出，其中波形线指出共价附接至抗体药物缀合物的联结子 (L)；参见美国专利号 6,884,869，所述专利是以引用的方式全部明确并入）。

[0245] 另一个示例性的澳瑞他汀实施方案是 MMAF，在图 10 中示出，其中波形线指出共价附接至抗体药物缀合物的联结子 (L)(US2005/0238649、5,767,237 以及 6,124,431，所述专利是以引用的方式全部明确并入）。

[0246] 包含 MMAE 或 MMAF 以及各种联结子组分（本文进一步描述）的其它示例性实施方案具有以下结构和缩写（其中 Ab 的意思是抗体，并且 p 是 1 至约 8)：

[0247] 通常，可以通过在两个或更多个氨基酸和 / 或肽片段之间形成肽键来制备基于肽的药物部分。例如，可以根据肽化学领域中众所周知的液相合成法（参见 E.Schroder 和 K.Lubke，“The Peptides”，第 1 卷，第 76-136 页，1965，Academic Press) 来制备所述肽键。澳瑞他汀 / 多拉司他汀药物部分可以根据以下参考文献的方法来制备：美国专利号 5,635,483；美国专利号 5,780,588；Pettit 等，(1989)J.Am.Chem.Soc.111：5463-5465；Pettit 等，(1998)Anti-Cancer Drug Design13：243-277；Pettit，G.R.，Synthesis，1996，719-725；Pettit 等，(1996)J.Chem.Soc.Perkin Trans.15：859-863；以及 Doronina(2003) Nat Biotechnol21(7)：778-784。

[0248] 卡奇霉素

[0249] 在其它实施方案中，ADC 包含本发明的抗体，所述抗体被缀合至一个或多个卡奇霉素分子。例如，吉妥单抗 (Mylotarg) 是第一个商业的 ADC 药物，并且利用了卡奇霉素 γ1 作为有效负荷 (payload)（参见美国专利号 4,970,198，所述专利是以引用的方式全部并入）。在美国专利号 5,264,586、5,384,412、5,550,246、5,739,116、5,773,001、5,767,285 以及 5,877,296 中描述了其它卡奇霉素衍生物，所有这些专利是以引用的方式明确并入。卡奇霉素家族的抗生素能够在低于皮摩尔的浓度下产生双链 DNA 断裂。对于卡奇霉素家族的缀合物的制备，参见美国专利号 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001、5,877,296（均属于 American Cyanamid Company）。可以使用的卡奇霉素的结构类似物包括但不限于：γ1I、α2I、α2I、N- 乙酰基 -γ1I、PSAG 以及 θI1(Hinman 等，Cancer Research53 :3336-3342(1993) ;Lode 等，Cancer Research58 : 2925-2928(1998) 以及上述的 American Cyanamid 的专利）。可以缀合抗体的另一种抗肿瘤药物是为抗叶酸剂的 QFA。卡奇霉素与 QFA 均具有细胞内作用位点，并且不容易穿过质膜。因此，通过抗体介导的内化来细胞摄取这些试剂极大地提高了它们的细胞毒性效应。

[0250] 多卡米星

[0251] CC-1065（参见 4,169,888，所述专利是以引用的方式并入）和多卡米星是在 ADC 中利用的抗肿瘤抗生素家族的成员。这些抗生素显现出通过在小沟中在腺嘌呤的 N3 上对 DNA 进行序列选择性地烷基化而起作用，这启动了一连串导致细胞凋亡的事件。

[0252] 多卡米星的重要成员包括多卡米星 A（美国专利号 4,923,990，所述专利以引用的方式并入）和多卡米星 SA（美国专利号 5,101,038，所述专利以引用的方式并入）以及如在以下中描述的大量类似物：美国专利号 7,517,903、7,691,962、5,101,038、5,641,780、5,187,186、5,070,092、5,070,092、5,641,780、5,101,038、5,084,468、5,475,092、5,585,499、5,846,545，WO2007/089149、WO2009/017394A1，5,703,080、6,989,452、7,087,600、7,129,261、7,498,302 以及 7,507,420，所有这些专利以引用的方式明确并入。

[0253] VI. 其它细胞毒性剂

[0254] 可以缀合至本发明的抗体的其它抗肿瘤剂包括：BCNU、链佐星 (streptozoicin)、长春新碱以及 5- 氟尿嘧啶，统称为 LL-E33288 复合体在美国专利号 5,053,394、5,770,710 中描述的家族的试剂，以及埃斯波霉素（美国专利号 5,877,296）。

[0255] 可以使用的酶活性毒素和其片段包括：白喉 A 链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素 A 链（来自铜绿假单胞菌 (Pseudomonas aeruginosa)）、蓖麻毒素 A 链、相思豆毒素 A 链、蒴莲根毒素 A 链、α- 帚曲霉毒 (sarcin)、油桐 (Aleurites fordii) 蛋白、石竹素 (dianthin) 蛋白质、美洲商陆 (Phytolaca americana) 蛋白 (PAPI、PAPII 以及 PAP-S)、苦瓜 (momordica charantia) 抑制剂、麻风树毒蛋白、巴豆毒素、肥皂草 (sapaonaria officinalis) 抑制剂、白树毒素、mitogellin、局限曲霉素 (restrictocin)、酚霉素 (phenomycin)、依诺霉素 (enomycin) 以及单端孢霉烯 (tricothecene)。例如，参见 1993 年 10 月 28 日公布的 WO93/21232。

[0256] 本发明进一步涵盖在抗体与具有溶核活性的化合物（例如，核糖核酸酶或 DNA 内切核酸酶，如脱氧核糖核酸酶 ;DNA 酶）之间形成的 ADC。

[0257] 针对肿瘤的选择性破坏，抗体可以包含高度放射性的原子。多种放射性同位素可

获得用于产生放射缀合的抗体。实例包括 At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212 以及 Lu 的放射性同位素。

[0258] 可以用已知的方式将放射或其它的标记并入缀合物中。例如，肽可以是生物合成的或可以通过化学氨基酸合成使用适合的氨基酸前体来合成，所述氨基酸前体包含，例如代替氢的氟 -19。如 Tc99m 或 I123、Re186、Re188 以及 In111 的标记可以经由肽中的半胱氨酸残基来附接。钇 -90 可以经由赖氨酸残基附接钇 -90。IODOGEN 法 (Fraker 等，(1978)Biochem. Biophys. Res. Commun. 80 :49-57 可以被用来并入碘 -123。“Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy”(Chatal，CRC Press1989) 详细描述了其它的方法。

[0259] 对于包含多个抗体的组合物，药物负荷由 p 来表示，p 是每个抗体药物分子的平均数目。药物负荷可以在每个抗体 1 至 20 个药物 (D) 范围内。在缀合反应的制备中，每个抗体药物平均数目可以通过常规手段 ( 如质谱、ELISA 测定以及 HPLC) 来表征。还可以关于 p 测定抗体 - 药物缀合物的定量分布。

[0260] 在一些情况下，可以借助如反相 HPLC 或电泳的手段来实现均质抗体 - 药物缀合物从具有其它药物负荷的抗体 - 药物缀合物的分离、纯化以及表征，在所述均质抗体 - 药物缀合物中 p 是某一值。在示例性的实施方案中，p 是 2、3、4、5、6、7 或 8 或其分数。

[0261] 可以通过本领域技术人员已知的任何技术来完成抗体 - 药物缀合物化合物的产生。简单来说，抗体 - 药物缀合物化合物可以包括 :pI 抗体，其作为抗体单元 ;药物 ;以及任选地联结子，其连接药物和结合剂。

[0262] 许多不同的反应是可获得用于将药物和 / 或联结子共价附接至结合剂。这可以通过结合剂 ( 例如抗体分子 ) 的氨基酸残基的反应来完成，所述氨基酸残基包括赖氨酸的胺基、谷氨酸和天冬氨酸的游离羧酸基团、半胱氨酸的硫氢基以及芳香族氨基酸的各种部分。普遍使用的共价附接的非特异性方法是碳二亚胺反应，以便使化合物的羧基 ( 或氨基 ) 联结至抗体的氨基 ( 或羧基 )。另外，双官能的试剂如二醛或亚氨酸酯已经被用来使化合物的氨基联结至抗体分子的氨基。

[0263] 还可获得用于将药物附接至结合剂的是席夫 (Schiff) 碱反应。这个方法包括高碘酸盐氧化含有二醇或羟基的药物，因此形成然后与结合剂反应的醛。经由与结合剂的氨基形成席夫碱而发生附接。异硫氰酸酯也可以被用作偶联剂，以用于共价附接药物至结合剂。其它的技术是本领域技术人员已知的，并且在本发明的范围内。

[0264] 在一些实施方案中，在适当的条件下，中间体 ( 联结子的前体 ) 与药物反应。在其它的实施方案中，使用药物和 / 或中间体上的反应性基团。在适当的条件下，药物与中间体或衍生的药物之间的反应的产物随后与本发明的 pI 抗体反应。

[0265] 将理解的是，还可以对所需的化合物进行化学修饰，以便使所述化合物的反应更便利地用于制备本发明的缀合物的目的。例如可以在一定位置上将官能团 ( 例如胺、羟基或硫氢基 ) 附加至药物，所述位置对药物的活性或其它特性具有最小或可接受的影响。

[0266] VII. 联结子单元

[0267] 通常，抗体 - 药物缀合物化合物包含药物单元与抗体单元之间的联结子单元。在一些实施方案中，在细胞内或细胞外条件下，联结子是可裂解的，以使得在适当的环境中联结子的裂解使药物单元从抗体中释放出。例如，分泌某些蛋白酶的实体肿瘤可以充当可裂解联结子的靶标 ;在其它的实施方案中，正是利用了胞内蛋白酶。在其它的实施方案中，联

结子单元是不可裂解的，并且例如通过在溶酶体中抗体降解来释放药物。

[0268] 在一些实施方案中，通过在细胞内环境中（例如，溶酶体或内涵体或质膜微囊(caveolea)）存在的裂解剂，联结子是可裂解的。联结子可以是例如通过细胞内肽酶或蛋白酶来裂解的肽基联结子，所述酶包括但不限于溶酶体或内涵体的蛋白酶。在一些实施方案中，肽基联结子是至少两个氨基酸长或至少三个氨基酸长或更长。

[0269] 裂解剂可以包括，但不限于组织蛋白酶 B 和 D 以及纤维蛋白溶酶，已知所有这些酶使二肽药物衍生物水解，从而在靶标细胞内释放活性药物（参见，例如，Dubowchik 和 Walker，1999，Pharm. Therapeutics83 :67-123）。肽基联结子通过存在于表达 CD38 的细胞中的酶可裂解。例如，可以使用通过依赖巯基的蛋白酶，即组织蛋白酶 -B 可裂解的肽基联结子 (Phe-Leu 或 Gly-Phe-Leu-Gly 联结子 (SEQ ID NO :X))，所述酶在癌组织中高度表达。所述联结子的其它实例描述在例如美国专利号 6,214,345 中，所述专利以引用的方式并且出于所有的目的全部并入本文。

[0270] 在一些实施方案中，通过细胞内蛋白酶可裂解的肽基联结子是 Val-Cit 联结子或 Phe-Lys 联结子（参见，例如，美国专利号 6,214,345，所述专利描述了具有 val-cit 联结子的多柔比星的合成）。

[0271] 在其它的实施方案中，可裂解的联结子是 pH 敏感的，即对某些 pH 值下的水解敏感。通常，pH 敏感的联结子在酸性条件下是可水解的。例如，可以使用在溶酶体中可水解的对酸敏感的联结子（例如，腙、半卡巴腙、硫代半卡巴腙、顺 - 乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮或类似物）。（参见，例如，美国专利号 5,122,368、5,824,805、5,622,929 ;Dubowchik 和 Walker，1999，Pharm. Therapeutics83 :67-123 ;Neville 等，1989，Biol. Chem. 264 : 14653-14661）。所述联结子在中性 pH 条件下是相对稳定的，如在血液中的那些，但是在低于 pH5.5 或 5.0、接近溶酶体的 pH 下是不稳定的。在某些实施方案中，可水解的联结子是硫醚联结子（例如，像经由酰基腙键附接至治疗剂的硫醚（参见，例如，美国专利号 5,622,929）。

[0272] 在其它的实施方案中，在还原条件下，联结子是可裂解的（例如，二硫联结子）。多种二硫联结子在本领域中是已知的，所述二硫联结子包括例如可以使用以下各项而形成的那些 :SATA(N- 琥珀酰亚胺基 -5- 乙酰基硫代乙酸酯）、SPDP(N- 琥珀酰亚胺基 -3-(2- 吡啶基二硫基）丙酸酯）、SPDB(N- 琥珀酰亚胺基 -3-(2- 吡啶基二硫基）丁酸酯）以及 SMPT(N- 琥珀酰亚胺基 - 氧基羰基 - α - 甲基 - α -(2- 吡啶基 - 二硫基）甲苯）-、SPDB 以及 SMPT。（参见，例如，Thorpe 等，1987，Cancer Res. 47 :5924-5931 ;Wawrzynczak 等，在 Immunoconjugates :Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer 中 (C. W. Vogel 编，Oxford U. Press，1987。还参见美国专利号 4,880,935。）

[0273] 在其它的实施方案中，联结子是丙二酸酯联结子 (Johnson 等，1995，Anticancer Res. 15 :1387-93)、马来酰亚胺基苯甲酰基联结子 (Lau 等，1995，Bioorg-Med-Chem. 3(10) : 1299-1304)、或 3′ -N- 酰胺类似物 (Lau 等，1995，Bioorg-Med-Chem. 3(10) :1305-12)。

[0274] 在其它的实施方案中，联结子单元是不可裂解的，并且通过抗体降解来释放药物。（参见美国公布号 2005/0238649，所述公布是以引用的方式并且出于所有的目的全部并入本文）。

[0275] 在许多实施方案中，联结子是自切除的。如在本文使用的术语“自切除的间隔子”

是指双官能的化学部分，所述化学部分能够共价地将两个间隔的化学部分联结在一起成稳定的三部分分子。如果间隔子与第一部分的键被裂解了，那么间隔子将自发地与第二化学部分分开。参见例如：WO2007059404A2、WO06110476A2、WO05112919A2、WO2010/062171、WO09/017394、WO07/089149、WO07/018431、WO04/043493 以及 WO02/083180，所述专利涉及药物－可裂解基质的缀合物，其中药物和可裂解基质是通过自切除的联结子而任选地联结的，并且所有专利是以引用的方式明确并入。

[0276] 联结子经常对细胞外环境大致上不敏感。如本文所使用，在联结子的情况下，“对细胞外环境大致上不敏感”的意思是当抗体－药物缀合物化合物呈现在细胞外环境中（例如，在血浆中）时，抗体－药物缀合物化合物的样品中有不大于约 20％、15％、10％、5％、3％或不大于约 1％的联结子被裂解。

[0277] 例如，可以通过将血浆与抗体－药物缀合物化合物孵育预定的时间周期（例如，2、4、8、16 或 24 小时），并且然后将血浆中存在的游离药物的量量化来测定联结子是否对细胞外环境大致上不敏感。

[0278] 在其它非相互排斥的实施方案中，联结子促进了细胞内化。在某些实施方案中，当联结子被缀合至治疗剂（即，在如本文所述的抗体－药物缀合物化合物的联结子－治疗剂部分的情况下）时，促进了细胞内化。在其它的实施方案中，当联结子被缀合至澳瑞他汀化合物和本发明的 pI 抗体时，促进了细胞内化。

[0279] 多种可以与本组合物和方法一起使用的示例性联结子被描述于：WO2004-010957、美国公布号 2006/0074008、美国公布号 20050238649 以及美国公布号 2006/0024317（所述专利各自以引用的方式并且出于所有的目的全部并入本文）。

[0280] VIII. 药物负荷

[0281] 药物负荷由 p 表示，并且是分子中每个抗体的药物部分的平均数量。药物负荷（“p”）可以是每个抗体 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、17 个、18 个、19 个、20 个或更多个部分 (D)，尽管平均数目常常是分数或小数。通常，1 个至 4 个的药物负荷常常是有用的，并且 1 个至 2 个也是有用的。本发明的 ADC 包括抗体的集合，所述抗体与范围为 1 个至 20 个的药物部分缀合。在由缀合反应制备 ADC 中，每个抗体的药物部分的平均数量可以通过常规手段（如质谱和 ELISA 测定）来表征。

[0282] 还可以关于 p 测定 ADC 的定量分布。在一些情况下，可以借助如电泳的手段来实现均质 ADC 从具有其它药物负荷的 ADC 的分离、纯化以及表征，在所述均质 ADC 中 p 是某一值。

[0283] 对于一些抗体－药物缀合物，p 可以由抗体上附接位点的数量来限制。例如，如在以上示例性的实施方案中，如果附接的是半胱氨酸巯基，那么抗体可以具有仅一个或数个半胱氨酸巯基，或可以具有仅一个或数个充分反应性的巯基，通过所述巯基联结子可以被连接。在某些实施方案中，较高的药物负荷（例如 $p > 5$）可以引起某些抗体－药物缀合物的聚集、不可溶性、毒性、或失去细胞渗透性。在某些实施方案中，本发明的 ADC 的药物负荷的范围是 1 个至约 8 个；约 2 个至约 6 个；约 3 个至约 5 个；约 3 个至约 4 个；约 3.1 个至约 3.9 个；约 3.2 个至约 3.8 个；约 3.2 个至约 3.7 个；约 3.2 个至约 3.6 个；约 3.3 个至约 3.8 个；或约 3.3 个至约 3.7 个。实际上，已经示出对于某些 ADC 来说，每个抗体的药物

部分的最佳比可以是小于 8，并且可以是约 2 至约 5。参见 US2005-0238649A1（所述专利以引用的方式全部并入本文）。

[0284] 在某些实施方案中，在缀合反应期间，少于理论最大值的药物部分被缀合至抗体。抗体可以含有例如，不与药物 - 联结子中间体或联结子试剂反应的赖氨酸残基，如以下所讨论。通常，抗体不含有可以被联结至药物部分的许多游离和反应性的半胱氨酸巯基；实际上，抗体中的大多数半胱氨酸巯基残基作为二硫桥存在。在某些实施方案中，抗体可以在部分或完全还原的条件下，用还原剂（如二硫苏糖醇 (DTT) 或三羰基乙基膦 (TCEP)）来还原，以便产生反应性的半胱氨酸巯基。在某些实施方案中，抗体经受变性条件，从而显露出反应性的亲核基团，如赖氨酸或半胱氨酸。

[0285] 可以用不同的方式来控制 ADC 的药物负荷（药物 / 抗体比），例如，通过：(i) 限制药物 - 联结子中间体或联结子试剂相对于抗体的摩尔过量，(ii) 限制缀合反应时间或温度，(iii) 部分或限制半胱氨酸巯基修饰的还原条件，(iv) 通过重组技术对抗体的氨基酸序列进行工程改造，以使得半胱氨酸残基的数目和位置被修改以用于控制联结子 - 药物附接（如本文和 WO2006/034488（所述专利以引用的方式全部并入本文）中所公开而制备的硫代 Mab 或硫代 Fab）的数目和 / 或位置。

[0286] 将理解的是，如果多于一个亲核基团与药物 - 联结子中间体或联结子试剂、接着是药物部分进行反应，那么所得到的产物是具有一个或多个药物部分附接至抗体的分布的 ADC 化合物的混合物。可以通过对抗体特异并且对药物特异的双重 ELISA 抗体测定由所述混合物计算出每个抗体的药物的平均数量。可以通过质谱来鉴别所述混合物中单个的 ADC 分子，并且通过 HPLC（例如疏水作用色谱）来分离。

[0287] 在一些实施方案中，可以通过电泳或色谱从缀合物混合物中分离出具有单一药物负荷值的均质 ADC。

[0288] 测定 ADC 细胞毒性作用的方法

[0289] 测定药物或抗体 - 药物缀合物是否对细胞施加细胞抑制和 / 或细胞毒性作用的方法是已知的。通常，可以通过以下各项来测量抗体药物缀合物的细胞毒性或细胞抑制活性：将哺乳动物细胞暴露在细胞培养基中，所述细胞表达抗体药物缀合物的靶标蛋白；将所述细胞培养约 6 小时至约 5 天的周期；并且测量细胞生存力。基于细胞的体外测定可以用来测量抗体药物缀合物的生存力（增殖）、细胞毒性以及对细胞凋亡（半光天冬酶活性）的诱导。

[0290] 为测定抗体药物缀合物是否施加细胞抑制效应，可以使用胸苷并入法。例如，将表达靶标抗原的癌细胞以 5,000 个细胞 / 孔的密度在 96 孔板中培养 72 小时周期，并且在所述 72 小时周期的最后 8 小时期间暴露于 0.5 μCi 的 $^{3}H$- 胸苷。在存在和不存在抗体药物缀合物下测量 $^{3}H$- 胸苷在培养物的细胞中的并入量。

[0291] 为测定细胞毒性，可以测量坏死或细胞凋亡（程序性细胞死亡）。坏死通常伴随有增加的质膜渗透性、细胞溶胀以及质膜破裂来。细胞凋亡的特征通常在于：膜起泡、细胞质凝聚以及内源性核酸内切酶活化。测定对癌细胞的任何这些作用指出抗体药物缀合物在治疗癌症中是有用的。

[0292] 可以通过测定细胞中染料（如中性红、台盼蓝或 ALAMAR™ 蓝）的摄取来测量细胞生存力（参见，例如，Page 等，1993，Intl. J. Oncology3 :473-476）。在所述测定中，将在含

有染料的培养基中孵育细胞，洗涤细胞，并且进行分光光度测量剩余的染料，所述剩余染料反映出细胞的染料摄取。还可以使用结合蛋白质的染料磺基罗丹明 B(SRB) 来测量细胞毒性 (Skehan 等，1990，J.Natl.Cancer Inst.82 :1107-12)。

[0293] 或者，在定量比色测定中使用四唑鎓盐，如 MTT，所述测定用于通过检测活的并非死的细胞来测定哺乳动物存活和增殖（参见，例如 Mosmann，1983，J.Immunol.Methods65 : 55-63)。

[0294] 可以通过测量例如 DNA 碎裂来将细胞凋亡量化。用于定量体外测定 DNA 碎裂的商品化光度测定法是可用的。所述测定的实例，包括 TUNEL（检测碎裂的 DNA 中标记的核苷酸的并入）和基于 ELISA 的测定，被描述在 Biochemica，1999，第 2 期，第 34-37 页 (Roche Molecular Biochemicals)。

[0295] 还可以通过测量细胞中的形态变化来测定细胞凋亡。例如，如同坏死一样，可以通过测量对某些染料（例如，荧光染料，例如像吖啶橙或溴化乙锭）的摄取来测定质膜完整性的丧失。Duke 和 Cohen，Current Protocols in Immunology(Coligan 等编，1992，第 3.17.1-3.17.16 页）已经描述了用于测量细胞凋亡的细胞数量的方法。还可以用 DNA 染料（例如，吖啶橙、溴化乙锭或碘化丙锭）来标记细胞，并且观察细胞的染色质凝聚和沿着内核膜的着边。可以被测量以测定细胞凋亡的其它形态变化包括，例如细胞质凝聚、膜起泡增加以及细胞收缩。

[0296] 可以在培养物的贴壁和“浮动的”隔室中测量细胞凋亡的细胞的存在。例如，可以通过去除上清液、使贴壁的细胞胰蛋白酶化、在离心洗涤步骤（例如，在 2000rpm 下离心 10 分钟）后合并制剂以及检测细胞凋亡（例如，通过测量 DNA 碎裂）来收集这两个隔室。（参见，例如 Piazza 等，1995，Cancer Research55 :3110-16)。

[0297] 在体内，可以在适合的动物模型中评估本发明的 pI 抗体的治疗性组合物的作用。例如，可以使用异种癌模型，其中癌外植体或传代的异种移植组织被引入到免疫缺陷动物（如裸鼠或 SCID 小鼠）中 (Klein 等，1997，Nature Medicine3 :402-408)。可以使用测量对肿瘤形成、肿瘤消退或转移等的抑制作用的测定来测量疗效。

[0298] 在上述方法的实践中使用的治疗性组合物可以被配制成药物组合物，所述药物组合物包含适用于所需的递送方法的载体。适合的载体包括当与治疗性组合物组合时，保留有治疗性组合物的抗肿瘤功能并且通常与患者的免疫系统不反应的任何材料。实例包括但不限于许多标准药物载体中的任何载体，如无菌磷酸盐缓冲盐水溶液、抑菌水以及类似载体（通常参见 Remington′ s Pharmaceutical Sciences，第 16 版，A.Osal. 编，1980)。

[0299] 糖基化

[0300] 另一个类型的共价修饰是糖基化方面的改变。在另一个实施方案中，本文公开的抗体可以被修饰成包括一种或多种工程改造的糖形。如本文所使用的“工程改造的糖形”的意思是共价附接至抗体的碳水化合物组合物，其中所述碳水化合物组合物化学上不同于亲本抗体的碳水化合物组合物。工程改造的糖形可以用于多种目的，包括但不限于增强或减小效应子功能。工程改造的糖形的一个优选的形式是无岩藻糖基化，已经示出无岩藻糖基化与 ADCC 功能增加相关，推测是通过更紧密地结合至 Fcγ RIIIa 受体。在这种情况下，“无岩藻糖基化”的意思是在宿主细胞中产生的大部分抗体大致上是没有岩藻糖的，例如 90％至 95％至 98％的所产生的抗体不具有可观的岩藻糖作为抗体的碳水化合物部分的

组分（通常附接在Fc区的N297上）。在功能上定义的无岩藻糖基化的抗体通常展现出对FcγRIIIa受体至少50％或更高的亲和性。

[0301] 可以通过本领域中已知的多种方法来产生工程改造的糖形（Umaña等，1999，Nat Biotechnol17:176-180;Davies 等，2001，Biotechnol Bioeng74:288-294;Shields等，2002，J Biol Chem277:26733-26740;Shinkawa等，2003，J Biol Chem278:3466-3473;US6,602,684;USSN10/277,370;USSN10/113,929;PCT WO00/61739A1;PCT WO01/29246A1;PCT WO02/31140A1;PCT WO02/30954A1，所有这些参考文献是以引用的方式全部并入；（Potelligent®技术[Biowa，Inc.，Princeton，NJ];GlycoMAb®糖基化工程改造技术[Glycart Biotechnology AG,Zürich,Switzerland]）。许多这些技术是基于控制被共价附接至Fc区的岩藻糖基化的和/或平分的低聚糖的水平，例如通过在被工程改造或其它方面的各种有机体或细胞系（例如Lec-13CHO细胞或大鼠杂交瘤YB2/0细胞中表达IgG;通过调控包含在糖基化路径中的酶（例如FUT8[α1,6-岩藻糖基转化酶]和/或β1-4-N-乙酰葡糖胺基转化酶III[GnTIII]）或通过在IgG已经表达之后修饰碳水化合物。例如，Seattle Genetics的“糖工程改造的抗体”或“SEA技术”通过在产生过程中添加抑制岩藻糖基化的修饰的糖类而起作用;参见例如20090317869，所述专利特此以引用的方式全部并入。经过工程改造的糖形通常是指不同的碳水化合物或低聚糖;因此抗体可以包括经过工程改造的糖形。

[0302] 或者，经过工程改造的糖形可以是指包含不同碳水化合物或低聚糖的IgG变异体。如在本领域中所已知的，糖基化型式可以取决于蛋白质的序列（例如，存在或不存在以下讨论的特定糖基化氨基酸残基下）或产生蛋白质的宿主细胞或有机体。以下讨论特定表达系统。

[0303] 多肽的糖基化通常是N-联结或O-联结的。N-联结是指碳水化合物部分附接至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸是用于将碳水化合物部分酶促附接至天冬酰胺侧链的识别序列，其中X是除了脯氨酸之外的任何氨基酸。因此，在多肽中存在这些三肽序列的任一个产生了潜在的糖基化位点。O-联结的糖基化是指糖N-乙酰基半乳糖胺、半乳糖或木糖之一附接至羟基氨基酸，最普遍地是丝氨酸或苏氨酸，尽管也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。

[0304] 常规上，通过改变氨基酸序列以使得含有上述三肽序列（用于N-联结的糖基化位点）中的一个或多个来完成将糖基化位点添加至抗体。还可以通过将一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基添加至起始序列（用于O-联结的糖基化位点）或用一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基取代来进行改变。为了简便起见，优选地通过在DNA水平上的变化来改变抗体氨基酸序列，特别是通过在预选的碱基上使编码靶标多肽的DNA突变，以使得产生将翻译成所需的氨基酸的密码子。

[0305] 增加抗体上碳水化合物部分的数量的另一种手段是通过将糖苷化学或酶促偶联至蛋白质。这些工序的有利之处在于它们不需要在宿主细胞中产生蛋白质，所述宿主细胞具有N-和O-联结的糖基化的糖基化能力。取决于所使用的偶联模式，可以将糖附接至(a)精氨酸和组氨酸，(b)游离的羰基，(c)游离的硫氢基，如半胱氨酸的那些，(d)游离的羟基，如丝氨酸、苏氨酸或羟基脯氨酸的那些，(e)芳香族残基，如苯丙氨酸、酪氨酸或色氨酸的那些，或(f)谷氨酰胺的酰胺基团。这些方法被描述在WO87/05330及Aplin和Wriston，1981，

CRC Crit.Rev.Biochem.，第259-306页中，这两篇参考文献均以引用的方式全部并入。

[0306] 可以化学或酶促完成起始抗体（例如翻译后）上存在的碳水化合物部分的去除。化学去糖基化需要将蛋白质暴露于化合物三氟甲磺酸或等效的化合物。这种处理引起除了联结糖（N-乙酰基葡萄糖胺或N-乙酰基半乳糖胺）之外的大多数或所有糖的裂解，而使多肽保持完整。Hakimuddin等，1987，Arch.Biochem.Biophys.259：52和Edge等，1981，Anal.Biochem.118：131描述了化学去糖基化，这两篇参考文献均以引用的方式全部并入。可以通过使用如Thotakura等，1987，Meth.Enzymol.138：350所描述的多种内糖苷酶和外糖苷酶来实现多肽上碳水化合物部分的酶裂解，所述参考文献是以引用的方式全部并入。可以通过使用如Duskin等，1982，J.Biol.Chem.257：3105所描述的化合物衣霉素(tunicamycin)来防止潜在糖基化位点上的糖基化，所述参考文献是以引用的方式全部并入。衣霉素阻断了蛋白质-N-糖苷键的形成。

[0307] 抗体的另一个类型的共价修饰包括以例如以下所阐述的方式将抗体联结至各种非蛋白性聚合物，所述非蛋白性聚合物包括但不限于各种多元醇，如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯：来自Nektar Therapeutics的2005-2006年PEG目录（在Nektar网站上可获得）；美国专利4,640,835；4,496,689；4,301,144；4,670,417；4,791,192或4,179,337，所有这些参考文献以引用的方式全部并入。另外，如在本领域中所已知的，可以在抗体内的各种位置中进行氨基酸取代，以便促进如PEG的聚合物的添加。参见例如，美国公布号2005/0114037A1，所述公布是以引用的方式全部并入。

[0308] 核酸和宿主细胞

[0309] 本发明包括编码本发明的pI抗体的核酸。在重链恒定结构域和轻链恒定结构域均包括在pI抗体中的情况下，通常使用编码各自的核酸来制作这些恒定结构域，所述核酸被组合到标准的宿主细胞（例如CHO细胞，等）中，以便产生抗体的四聚体结构。如果制作仅一个pI工程改造的恒定结构域，将使用仅单个的核酸。

[0310] IX.用于体内施用的抗体组合物

[0311] 本发明的pI抗体在治疗上的用途将取决于抗原结合组分；例如在全长标准治疗性抗体的情况下，取决于抗体的Fv结合的抗原。即，如本领域技术人员将理解，可以伴随分子的半衰期增加的另外益处来进行特定疾病的治疗。这可以产生多种益处，包括但不限于：给药频率（所述用药次数引起更好的患者依从性）更低、剂量更低、以及生产成本更低。

[0312] 通过将具有所需程度的纯度的抗体与任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂相混合(Remington′ s Pharmaceutical Sciences第16版，Osol，A.编[1980])，以冻干的配制品或水溶液的形式来制备用于储存的根据本发明使用的抗体的配制品。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所采用的剂量和浓度下对受者无毒，并且包括：缓冲液，如磷酸盐、柠檬酸盐以及其它的有机酸；抗氧化剂，其包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂（如十八烷基二甲基苯甲基氯化铵、氯化六甲双铵、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、苄索氯铵(benzethonium chloride)、苯酚、丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；以及间甲酚）；低分子量（小于约10个残基）多肽；蛋白质，如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖以及其它的碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，如EDTA；糖，如蔗糖、甘露醇、海藻

糖或山梨醇；形成盐的反离子，如钠；金属络合物（例如 Zn- 蛋白质络合物）；和 / 或非离子表面活性剂，如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇 (PEG)。

[0313] 必要时，本文的配制品还可以含有多于一种的活性化合物用于所治疗的具体适应症，优选地具有不会不利地影响彼此的互补活性的那些活性化合物。例如，可能需要提供具有其它特异性的抗体。或者，或另外，组合物可以包含细胞毒性剂、细胞因子、生长抑制剂和 / 或小分子拮抗剂。所述分子适合于以对于预定目的有效的量组合存在。

[0314] 活性成分还可以被截留在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微囊剂中，所述微囊剂例如羟甲基纤维素或明胶微囊剂以及聚 -（甲基丙烯酸甲酯）微囊剂，分别截留在胶体药物递送系统（例如，脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒以及纳米胶囊）或粗乳液中。所述技术被公开在 Remington′ s Pharmaceutical Sciences 第 16 版，Osol，A. 编 (1980) 中。

[0315] 用于体内施用的配制品应该是无菌的或几乎是无菌的。这可以通过通过无菌过滤膜过滤而容易地实现。

[0316] 可以制备缓释制剂。缓释制剂的适合实例包括含有抗体的固体疏水聚合物的半渗透性基质，所述基质是呈成形物品的形式，所述成形物品例如薄膜或微囊剂。缓释基质的实例包括：聚酯；水凝胶（例如，聚 (2- 羟乙基 - 甲基丙烯酸酯）或聚（乙烯醇））；聚丙交酯（美国专利号 3,773,919）；L- 谷氨酸和 L- 谷氨酸 γ 乙基酯的共聚物；不可降解的乙烯 - 乙酸乙烯酯；可降解的乳酸 - 乙醇酸共聚物，如主要 LUPRONDEPOT™（由乳酸 - 乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林 (leuprolide) 组成的可注射微球）；以及聚 -D-(-)-3- 羟丁酸。虽然聚合物（如乙烯 - 乙酸乙烯酯和乳酸 - 乙醇酸）能够使分子释放超过 100 天，但某些水凝胶释放蛋白质的时间周期较短。

[0317] 当封装的抗体在体内长时间保留时，由于在 37℃下暴露于水分，它们可能变性或聚集，从而导致失去生物活性并且可能改变免疫原性。可以设计合理的策略用于稳定化，这取决于所涉及的机制。例如，如果发现聚集机制是通过硫基 - 二硫键互换来形成分子间 S--S 键，那么可以通过修饰硫氢基残基、自酸性溶液冻干、控制水分含量、使用适当的添加剂以及开发特异性聚合物基质组合物来实现稳定化。

[0318] X. 施用模式

[0319] 根据已知的方法，如作为团注剂 (bolus) 静脉内施用或通过在一段时间内连续输注；通过肌肉内、腹膜内、脑脊髓内 (intracerobrospinal)、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、局部或吸入途径，对受试者施用本发明的抗体和化学治疗剂。静脉内或皮下施用抗体是优选的。

[0320] XI. 治疗模式

[0321] 在本发明的方法中，治疗被用来提供关于疾病或病状的阳性治疗反应。“阳性治疗反应”旨在改善疾病或病状，和 / 或改善与疾病或病状相关的症状。例如，阳性治疗反应将是指以下疾病改善的一种或多种：(1) 赘生性细胞的数目减少；(2) 赘生性细胞的死亡增加；(3) 赘生性细胞的存活受抑制；(5) 抑制（即，在某种程度上减缓，优选地停止）肿瘤生长；(6) 患者存活率增加；以及 (7) 与疾病或病状相关的一种或多种病状有一些缓解。

[0322] 可以通过对所述疾病或病状特定的标准化的反应标准来确定任何给定疾病或病状的阳性治疗反应。可以使用扫描技术如磁共振成像 (MRI) 扫描、x- 射线照相成像、计算

机断层 (CT) 扫描、骨扫描成像、内窥镜检查以及肿瘤活组织检查取样，针对肿瘤形态变化来评价肿瘤反应（即，总肿瘤负荷、肿瘤大小等等），所述取样包括骨髓穿刺 (BMA) 和对循环中的肿瘤细胞计数。

[0323] 除了这些阳性治疗反应之外，进行治疗的受试者可以经历与疾病相关的症状改善的有益作用。

[0324] 因此，对于 B 细胞肿瘤来说，受试者可以经历所谓的 B 症状（即，盗汗、发热、体重减轻和 / 或荨麻疹）的减少。对于恶化前的病状来说，用 pI 治疗剂进行治疗可以阻断发展相关的恶性病状和 / 或延迟发展相关的恶性病状（例如，在罹患意义未明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS) 的受试者中发展多发性骨髓瘤）之前的时间。

[0325] 可以将疾病的改善表征为完全反应。“完全反应”意指用任何先前异常的射线照相研究、骨髓、以及脑脊髓液 (CSF) 或在骨髓瘤情况下异常的单克隆蛋白质正规化，不存在临床上可检测的疾病。

[0326] 根据本发明的方法进行治疗之后，所述反应可以持续至少 4 至 8 周，或有时 6 至 8 周。或者，疾病的改善可以被分类成部分反应。“部分反应”意指不存在新的病变情况下，所有可测量的肿瘤负荷（即，受试者中存在的恶性细胞的数量、或所测量的大部分肿瘤质量或异常单克隆蛋白质的量）减小至少约 50％，这个结果可以持续 4 至 8 周、或 6 至 8 周。

[0327] 根据本发明的治疗包括“治疗有效量”的所使用的药剂。“治疗有效量”是指在一定剂量下并且持续一段必须的时间对于取得所需的治疗结果有效的量。

[0328] 治疗有效量可以根据如以下的因素而变化：个体的疾病状态、年龄、性别以及体重，以及在个体中药剂引出所需的反应的能力。治疗有效量还是治疗上有益的作用胜过抗体或抗体部分的任何毒性或有害作用的量。

[0329] 还可以通过稳定疾病进展的能力来测量肿瘤治疗的“治疗有效量”。可以在动物模型系统中评估化合物抑制癌症的能力，所述动物模型系统可预测在人类肿瘤中的功效。

[0330] 或者，可以通过熟练执业者已知的体外测定来检查化合物抑制细胞生长或诱导细胞凋亡的能力，从而评估组合物的这种特性。治疗有效量的治疗性化合物可以减小肿瘤大小或以其它方式改善受试者的症状。基于所述因素，如受试者的体型、受试者的症状的严重性、以及所选择的特定组合物或施用途径，本领域普通技术人员将能够测定所述量。

[0331] 调整给药方案以提供最优的所需的反应（例如，治疗反应）。例如，可以施用单一团注剂、可以随时间施用数个分开的剂量，或可以如治疗情形的紧急性所指出，成比例地减少或增加剂量。可以针对施用的简易性和剂量的均一性以剂量单位形式配制肠胃外的组合物。如本文所使用的剂量单位形式是指物理上不连续的单位，所述单位适合作为单位剂量用于待治疗的受试者；各单位含有预定量的活性化合物，所述预定量的活性化合物被计算以与所需要的药物载体相结合产生所需的治疗效果。

[0332] 对本发明的剂量单位形式的说明是由以下规定并且直接取决于：(a) 活性化合物的独特特征和待达到的特定治疗效果，和 (b) 在混配这种在个体中治疗敏感的活性化合物的领域中的固有限制。

[0333] 在本发明中使用的 pI 抗体的有效剂量和给药方案取决于待治疗的疾病或病状，并且可以通过本领域技术人员来测定。

[0334] 在本发明中使用的 pI 抗体的治疗有效量的一个示例性、非限制性的范围是约 0.1

至 100mg/kg，如约 0.1 至 50mg/kg，例如约 0.1 至 20mg/kg，如约 0.1 至 10mg/kg，例如约 0.5mg/kg、约如 0.3mg/kg、约 1mg/kg、或约 3mg/kg。在另一个实施方案中，以 1mg/kg 或更多的剂量，如 1 至 20mg/kg 的剂量，例如 5 至 20mg/kg 的剂量，例如 8mg/kg 的剂量施用抗体。

[0335] 具有本领域普通技术的医学专业人士可以容易地测定并且规定所需要的药物组合物的有效量。例如，医师或兽医可以在低于达到所需的治疗效果而需要的水平下，开始药物组合物中所采用的药剂的剂量，并且逐渐地增加剂量直到达到所需的效果。

[0336] 在一个实施方案中，通过以每周 10 至 500mg/kg，如 200 至 400mg/kg 的剂量输注来施用 pI 抗体。可以重复这种施用，例如，1 至 8 次，如 3 至 5 次。可以通过在 2 至 24 小时，如 2 至 12 小时的时期内连续输注来进行施用。

[0337] 在一个实施方案中，如果需要减少副作用（包括毒性），通过在长时期（如多于 24 小时）内缓慢连续输注来施用 pI 抗体。

[0338] 在一个实施方案中，以每周 250mg 至 2000mg，例如像 300mg、500mg、700mg、1000mg、1500mg 或 2000mg 的剂量来施用 pI 抗体，持续高达 8 次，如 4 至 6 次。可以通过在 2 至 24 小时，如 2 至 12 小时的时期内连续输注来进行施用。必要时，例如 6 个月或 12 个月之后，可以重复所述方案一次或多次。在通过例如取出生物样品而施用时，可以通过测量血液中的本发明的化合物的量并且使用抗基因型抗体来测定或调整剂量，所述抗基因型抗体靶向 pI 抗体的抗原结合区。

[0339] 在另一个实施方案中，每周一次施用 pI 抗体，持续 2 至 12 周，如持续 3 至 10 周，如持续 4 至 8 周。

[0340] 在一个实施方案中，通过维持治疗来施用 pI 抗体，例如像每周一次，持续 6 个月或更长的时期。

[0341] 在一个实施方案中，通过包括输注 pI 抗体一次，接着输注被缀合至放射性同位素的 pI 抗体的方案来施用 pI 抗体。例如在 7 至 9 天之后可以重复所述方案。

[0342] 作为非限制性的实例，可以在第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天、第 8 天、第 9 天、第 10 天、第 11 天、第 12 天、第 13 天、第 14 天、第 15 天、第 16 天、第 17 天、第 18 天、第 19 天、第 20 天、第 21 天、第 22 天、第 23 天、第 24 天、第 25 天、第 26 天、第 27 天、第 28 天、第 29 天、第 30 天、第 31 天、第 32 天、第 33 天、第 34 天、第 35 天、第 36 天、第 37 天、第 38 天、第 39 天或第 40 天中的至少一天，或者在启始治疗之后第 1 周、第 2 周、第 3 周、第 4 周、第 5 周、第 6 周、第 7 周、第 8 周、第 9 周、第 10 周、第 11 周、第 12 周、第 13 周、第 14 周、第 15 周、第 16 周、第 17 周、第 18 周、第 19 周或第 20 周中的至少一周或其任何的组合，使用单一或每 24 小时、每 12 小时、每 8 小时、每 6 小时、每 4 小时或每 2 小时的分开剂量或其任何组合，以每天约 0.1 至 100mg/kg，如 0.5mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.5mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、21mg/kg、22mg/kg、23mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、26mg/kg、27mg/kg、28mg/kg、29mg/kg、30mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg 或 100mg/kg 的量作为抗体的日剂量，提供根据本发明的治疗。

[0343] 在一些实施方案中，将 pI 抗体分子与一种或多种其它治疗剂（例如化学治疗剂）组合使用。DNA 损伤性化学治疗剂的非限制性实例包括：拓扑异构酶 I 抑制剂（例

如，伊立替康 (irinotecan)、托泊替康 (topotecan)、喜树碱以及其类似物或代谢物、以及多柔比星）；拓扑异构酶 II 抑制剂（例如，依托泊苷、替尼泊苷 (teniposide) 以及柔红霉素）；烷基化剂（例如，美法仑、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、白消安 (busulfan)、噻替派 (thiotepa)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、卡莫司汀 (carmustine)、洛莫司汀 (lomustine)、司莫司汀 (semustine)、链佐星 (streptozocin)、氨烯咪胺 (decarbazine)、氨甲蝶呤、丝裂霉素 C 以及环磷酰胺 (cyclophosphamide)）；DNA 嵌入剂（例如，顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin) 以及卡铂 (carboplatin)）；DNA 嵌入剂和自由基产生剂，如博来霉素；以及核苷模拟物（例如，5- 氟尿嘧啶、卡培他滨 (capecitibine)、吉西他滨 (gemcitabine)、氟达拉滨 (fludarabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁 (pentostatin) 以及羟基脲）。

[0344] 中断细胞复制的化学治疗剂包括：紫杉酚 (paclitaxel)、多西他赛 (docetaxel)、以及相关的类似物；长春新碱、长春碱、以及相关的类似物；沙利度胺 (thalidomide)、来那度胺 lenalidomide)、以及相关的类似物（例如，CC-5013 和 CC-4047）；蛋白酪氨酸激酶抑制剂（例如，甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate) 和吉非替尼 (gefitinib)）；蛋白酶体抑制剂（例如，硼替佐米 (bortezomib)）；NF-κB 抑制剂，包括 IκB 激酶的抑制剂；抗体，其结合至在癌症中过度表达的蛋白，并且因此下调细胞复制（例如，曲妥珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗以及贝伐单抗）；以及蛋白质或酶的其它抑制剂，所述蛋白质或酶已知是在癌症中上调、过度表达或活化，抑制所述蛋白质或酶使细胞复制下调。

[0345] 在一些实施方案中，可以在用Velcade®（硼替佐米）治疗之前、同时或之后使用本发明的抗体。

## 实施例

[0346] 以下提供了实施例以说明本发明。这些实施例并不意欲将本发明限制在任何特定的应用或操作的理论中。针对在本发明中讨论的所有恒定区位置，根据如在 Kabat(Kabat 等，1991，Sequences ofProteins of Immunological Interest，第 5 版，United States Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，所述参考文献以引用的方式全部并入）中的 EU 索引来进行编号。抗体领域的技术人员将理解的是，这个约定包括免疫球蛋白序列的特定区中的非顺序编号，从而能够对免疫球蛋白家族中的保守位置进行标准化的参考。因此，由 EU 索引所定义的任何给定的免疫球蛋白的位置将不必与它的顺序序列对应。

[0347] 实施例 1. 设计非原生电荷取代以减小 pI

[0348] 通过在恒定结构域中进行工程改造取代，抗体恒定链被修饰具有较低的 pI。可以通过将碱性氨基酸 (K 或 R) 取代成酸性氨基酸 (D 或 E) 来工程改造减小的 pI，所述取代引起 pI 的最大减小。碱性氨基酸突变成中性氨基酸和中性氨基酸突变成酸性氨基酸也将使得 pI 减小。氨基酸 pK 值的列表可见 Bjellqvist 等，1994，Electrophoresis15：529-539 的表 1。

[0349] 我们选择探索抗体 CH1(Cγ1) 和 CL(Cκ 或 CK) 区（如在图 1 中示出的序列）中的取代，因为不像 Fc 区，它们不与影响抗体药理学特性的原生配体相互作用。在决定突变哪些位置中，考虑了周围环境和 WT 氨基酸与其邻域接触的数量，如以便最小化一个取代或

一组取代对结构和 / 或功能的影响。使用抗体 Fab 结构域的相关晶体结构来计算每个 CH1 和 CK 位置的溶剂可及性或暴露分数。Cγ1 和 CK 的结果分别在图 2 和图 3 中示出。通过检查 CH1 和 CL 结构域的免疫球蛋白同种型 (IgG1、IgG2、IgG3 以及 IgG4) 之间的同种型位置来进一步指导设计。因为所述变异天然产生，所以所述位置有望易于进行取代。基于这种分析，鉴别了减小 pI 的许多取代，但预测这些取代对结构域的生物物理学特性有极小的影响。

[0350] 实施例 2. 具有工程改造的 CH1 和 CK 区具有较低 pI 的抗 VEGF 抗体

[0351] 在 IgG1 抗体的 CH1 和 CK 结构域中对氨基酸修饰进行工程改造，以便降低抗体的 pI。基于以上分析，针对重链 CH1 所选择的取代是 119E、133E、164E、205E、208D 以及 210E，并且针对轻链 Cκ 取代的取代是 126E、145E、152D、156E、169E 以及 202E。这些变异的恒定链被分别称为 IgG1-CH1-pI(6) 和 CK-pI(6)，并且在图 4 中提供了它们的氨基酸序列。

[0352] 在靶向血管内皮因子 (VEGF) 的抗体情况下对 CH1 和 CK 变异体进行工程改造。重链可变区和轻链可变区 (VH 和 VL) 是抗体 A4.6.1( 又被称为贝伐单抗(Avastin®)) 的人源化型式的重链可变区和轻链可变区，所述抗体被批准用于治疗各种癌症。在图 5 中提供了这些可变区序列。含有低 pI 取代的抗 VEGF 抗体变异体被称为 XENP9493 贝伐单抗 -IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6)，并且在图 6 中提供了这种抗体的重链和轻链的氨基酸序列。在图 7 中示出 Fab 结构域的结构模型，所述模型示出 CH1-pI(6) 的 6 个取代和 CK-pI(6) 的 6 个取代。WT 抗 VEGF( 贝伐单抗 ) 的计算的 pI 是 8.14。工程改造的抗 VEGF CH1 变异体的计算的 pI 是 6.33，并且抗 VEGF CK 变异体的计算的 pI 是 6.22。当重链和轻链经过 pI 工程改造的抗 VEGF 变异体被共转染时，全长抗 VEGF mAb 具有 5.51 的计算的 pI。

[0353] 在哺乳动物表达载体 pTT5 中构建编码抗 VEGF 抗体的重链和轻链的基因。从 IMAGE 克隆中获得人类 IgG1 恒定链基因，并且将所述基因亚克隆到 pTT5 载体中。商业上合成了编码抗 VEGF 抗体的 VH 和 VL 基因 (Blue Heron Biotechnologies，Bothell WA)，并且将所述基因亚克隆到编码适当 CL 和 IgG1 恒定链的载体中。使用定位诱变，使用QuikChange®定位诱变法 (Stratagene，La Jolla CA) 来构建氨基酸修饰。将所有的 DNA 测序以证实序列的保真性。

[0354] 使用脂质体转染试剂 (Invitrogen，Carlsbad CA) 将含有重链基因 (VH-Cγ1-Cγ2-Cγ3) 的质粒与含有轻链基因 (VL-Cκ) 的质粒共转染到 293E 细胞中，并且在 FreeStyle293 培养基中生长 (Invitrogen，Carlsbad CA)。生长 5 天之后，使用 MabSelect 树脂 (GE Healthcare) 通过蛋白质 A 亲和性来从培养物上清液中纯化抗体。通过二喹啉甲酸 (BCA) 测定 (Pierce) 来测定抗体浓度。

[0355] 通过以下各项来表征经过 pI 工程改造的抗 VEGF mAb：在 Agilent Bioanalyzer 上进行 SDS PAGE( 图 8)、尺寸排阻色谱 (SEC)( 图 9)、等电聚焦 (IEF) 凝胶电泳 ( 图 10)、通过 Biacore 结合至抗原 VEGF( 图 11)、以及差示扫描量热法 (DSC)( 图 12)。在 SDS-PAGE 和 SEC 上，所有的 mAb 示出高纯度。IEF 凝胶指出每个变异体具有所设计的等电点。在 Biacore 上进行的 VEGF 结合分析示出，被结合至 VEGF 的经过 pI 工程改造的抗 VEGF 具有与贝伐单抗类似的亲和性，从而指出所设计的取代不会扰乱 mAb 的功能。DSC 示出同时具有 CH1 和 CL 工程改造的取代的抗 VEGF 变异体具有 71.9℃ Tm 的高热稳定性。

[0356] 在 B6 小鼠中进行药物代谢动力学实验，所述小鼠纯合敲除鼠类 FcRn 并且杂合敲

入人类 FcRn(mFcRn$^{-/-}$、hFcRn$^{+}$)(Petkova 等,2006, Int Immunol18(12):1759-69,所述参考文献以引用的方式全部并入),本文中称为 hFcRn 或 hFcRn$^{+}$小鼠。所测试的样品包括:亲本 IgG1/2 恒定区、具有 5.51pI 的经过 pI 工程改造的变异体(被称为 IgG1_CH-CL_pI_eng)、以及含有取代 N434S 的 IgG1/2 的 Fc 变异型式,所述取代提高了对人类 FcRn 的亲和性。

[0357] 将单一、静脉内尾部静脉注射抗 VEGF 抗体 (2mg/kg) 给予通过体重 (20 至 30g 范围)随机化的 4 至 7 只雌性小鼠的组。在每个时间点上,从眼血管丛中取出血液(约 50ul),处理得到血清,并且在 -80℃下储存直到分析。使用 ELISA 测定来测定抗体浓度。使用重组的 VEGF(VEGF-165, PeproTech, Rocky Hill, NJ) 作为捕获剂来测量抗体的血清浓度,并且用生物素化的抗人类 κ 抗体和铕标记的链霉亲和素 (streptavidin) 来进行检测。收集时间分辨荧光信号。使用 WinNonLin(Pharsight Inc,Mountain View CA) 用非隔室模型测定单个小鼠的 PK 参数。标称时间和剂量用于对点均匀加权。

[0358] 在图 13 中示出结果。在表 1 中示出拟合的半衰期 (t1/2) 值,所述值表示特征在于抗体从血清中消除的 β 阶段。经过 pI 工程改造的变异体(在 CH1 和 CL 中含有减小 pI 的取代)使半衰期延长至 7.4 天,相对于 IgG1/2 近似提高 2.6 倍。经过 pI 工程改造的变异体具有与 Fc 变异体型式 N434S 可比的半衰期。涵盖减小 pI 并且提高对 FcRn 的亲和性以用于延长抗体和 Fc 融合物的半衰期的抗体变异体的组合。

[0359] 表 1. 经过 pI 工程改造的变异体的 PK 结果

[0360]

| 组 | 变异体 | n | 单个小鼠 t1/2 (天) | | | | 平均 t1/2 (天) | 标准偏差 (天) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n1 | n2 | n3 | n4 | | |
| 7349 | IgG1/2_WT | 4 | 2.9 | 2.5 | 3.2 | 2.8 | *2.9* | *0.3* |
| 7350 | IgG1/2_N434S | 4 | 6.3 | 7.7 | 7.3 | 6.5 | *7.0* | *0.7* |
| 9493 | IgG1_CH-CL_pI_eng | 3 | 7.4 | 8.4 | 6.4 | | *7.4* | *1.0* |

[0361]

[0362] 实施例 3. IgG 恒定区的 PK 分析

[0363] 在如上所述,在 huFcRn 小鼠中进行贝伐单抗的 IgG1 和 IgG2 同种型型式的 PK 研究。在图 14 中示出四个独立的 PK 研究的 IgG1 结果。这四个研究的半衰期是 3.0 天、3.9 天、2.8 天以及 2.9 天,从而产生 3.2 天的平均半衰期。在图 15 中示出 IgG2 研究的 PK 结果。IgG2 的半衰期是 5.9 天。

[0364] 用贝伐单抗的 IgG1/2 和经过 pI 工程改造的型式的结果来分析 IgG1 和 IgG2 的 PK 结果。表 2 示出所述抗体的半衰期连同它们的计算的 pI。在图 16 中用这些数据绘图。

[0365] 表 2. 具有相同 Fv(贝伐单抗)但恒定区具有不同 pI 的抗体的 PK 结果

[0366]

| XENP | IgG | pI | 平均 t1/2 (天) |
|---|---|---|---|
| 4547 | IgG1 | 8.1 | 3.2 |
| 7349 | IgG1/2 | 8.1 | 2.9 |
| 6384 | IgG2 | 7.3 | 5.9 |
| 9493 | IgG1_CH-CL_pI_eng [aka IgG1-pI(12)] | 5.6 | 7.4 |

[0367] 在所述抗体的半衰期与 pI 之间观察到一种相关性。这些数据进一步表明 :针对减小的等电点,对抗体恒定链(包括重链恒定区和轻链恒定区)进行工程改造潜在地是延长抗体和 Fc 融合物的血清半衰期的新型可推广的方法。

[0368] 实施例 4. 恒定区 pI 工程改造的工程改造方法

[0369] 可以使用多种方法进行蛋白质或抗体的 pI 的减小。在大多数碱性水平下,将具有高 pKa 的残基(赖氨酸、精氨酸、以及在某种程度上组氨酸)用中性或负性残基替代,和 / 或将中性残基用低 pKa 残基(天冬氨酸和谷氨酸)替代。具体的替代可以取决于多种因素,所述因素包括结构中的位置、功能作用以及免疫原性。

[0370] 因为免疫原性是一个关注,所以努力使降低 pI 的取代会引出免疫原性的风险最小化。使风险最小化的一个方式是使变异体的突变负荷最小化,即伴随最少数量的突变来减小 pI。电荷交换突变(其中用 D 或 E 替代 K、R 或 H)对减小 pI 具有最大的影响,并且因此这些取代是优选的。使免疫原性的风险最小化同时减小 pI 的另一个方法是利用来自同源人类蛋白质的取代。因此,对于抗体恒定链来说,IgG 子类别 (IgG1、IgG2、IgG3 以及 IgG4) 之间的同种型差异提供了低风险的取代。因为免疫识别发生在局部序列水平上(即 MHC II) 并且 T- 细胞受体识别通常 9 个残基长的表位,所以改变 pI 的取代可以伴随有在序列上接近同种型取代。用这种方式,可以延伸表位以匹配天然同种型。因此,所述取代将组成在其它的人类 IgG 同种型中存在的表位,并且因此有望耐受 (tolerized)。

[0371] 图 17 示出 IgG 子类别的氨基酸序列比对。具有边界框的残基图解了 IgG 的残基之间的同种型差异。促成较高 pI 的残基 (K、R 以及 H) 或促成较低 pI 的残基 (D 和 E) 用粗体突出。用灰色示出降低 pI 或延伸表位以匹配天然同种型的所设计的取代。

[0372] 图 18 示出 CK 和 Cλ 轻恒定链的氨基酸序列。Cκ 与 Cλ 之间的同源性不如 IgG 子类别之间的同源性高。尽管如此,可以使用比对来指导取代。用粗体突出促成较高 pI 的残基 (K、R 以及 H) 或促成较低 pI 的残基 (D 和 E)。灰色指出可以优选地用天冬氨酸或谷氨酸取代,以便降低等电点的赖氨酸、精氨酸以及组氨酸。

[0373] 将较低 pI 工程改造到蛋自质和抗体中的另一个方法是将带负电荷的残基融合至 N 或 C- 末端。因此,例如可以将主要由天冬氨酸和谷氨酸组成的肽融合至抗体重链、轻链或两者的 N- 末端或 C- 末端。因为 N- 末端在结构上接近抗原结合位点,所以 C- 末端是优选的。

[0374] 基于所描述的工程改造方法,设计了许多变异体来减小抗体重链与轻链的等电点。重链变异体包含同种型取代以及 C- 末端带负电荷的肽的各种组合。相对于原生 IgG1,

变异体包含来自由以下组成的组的一种或多种同种型取代：G137E、G138S、S192N、L193F、I199T、N203D、K214T、K222T、221-225DKTHT 取代成 VE、H268Q、K274Q、R355Q、N384S、K392N、V397M、Q419E 以及 K447 的缺失（被称为 K447#），其中根据 EU 索引进行编号。轻链变异体包含非同种型取代和 C- 末端带负电荷的肽的各种组合。C κ 变异体包含来自以下组成的组的一种或多种取代：K126E、K145E、N152D、S156E、K169E 以及 S202E，其中根据 EU 索引进行编号。

[0375] 在图 19 中提供了变异重链的序列，并且在图 20 中提供了变异轻链的序列。表 3 列出构建的变异体连同重恒定链、轻恒定链的计算的 pI，以及全长单克隆抗体 (mAb) 的 pI，所述全长单克隆抗体含有抗 VEGF 抗体贝伐单抗的可变区 (Fv)。

[0376] 表 3. 经过 pI 工程改造的抗体恒定链变异体

[0377]

| 重链 | | 轻链 | | Fv | |
|---|---|---|---|---|---|
| 身份 | pI | 身份 | pI | 身份 [a] | VH pI |
| IgG1-WT | 8.46 | Ck-WT | 6.1 | Bev | 6.99 |
| IgG1-WT | 8.46 | Ck-pI(3) | 4.6 | Bev | 6.99 |
| IgG1-WT | 8.46 | Ck-pI(6) | 4.4 | Bev | 6.99 |
| IgG1-WT | 8.46 | Ck-pI(6-DEDE) | 4.3 | Bev | 6.99 |
| IgG2-WT | 7.66 | Ck-WT | 6.1 | Bev | 6.99 |
| IgG2-WT | 7.66 | Ck-pI(3) | 4.6 | Bev | 6.99 |
| IgG2-WT | 7.66 | Ck-pI(6) | 4.4 | Bev | 6.99 |
| IgG2-WT | 7.66 | Ck-pI(6-DEDE) | 4.3 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1 | 5.93 | Ck-WT | 6.1 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF) | 5.93 | Ck-WT | 6.1 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE) | 5.85 | Ck-WT | 6.1 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE) | 5.85 | Ck-pI(3) | 4.6 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE) | 5.85 | Ck-pI(6) | 4.4 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE) | 5.85 | Ck-pI(6-DEDE) | 4.3 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE-DEDE) | 5.36 | Ck-WT | 6.1 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE-DEDE) | 5.36 | Ck-pI(3) | 4.6 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE-DEDE) | 5.36 | Ck-pI(6) | 4.4 | Bev | 6.99 |
| pI-iso1(NF-VE-DEDE) | 5.36 | Ck-pI(6-DEDE) | 4.3 | Bev | 6.99 |

[0378] [a]Bev ＝抗 VEGF 抗体贝伐单抗的可变区

[0379] [b]mAb pI ＝含有贝伐单抗的 Fv 的全长单克隆抗体的 pI

[0380] 实施例 5. pI 工程改造的电荷依赖性测定和与增强结合至 FcRn 的 Fc 变异体的潜在组合

[0381] 产生一系列新型经过 pI 工程改造的变异体来测试低 pI 与延长的半衰期之间的关系的两个方面。首先，通过制作一组基于 9493IgG1-pI(12) 变异体的受控制变异体来研究电荷的参数。在表 4 中描述了这些变异体 10017、10018 以及 10019，连同它们的 pI 和相对于贝伐单抗 IgG1WT 带正电荷和负电荷的残基的差异。

[0382] 表 4. 研究电荷和 Fc 变异体的工程改造的构建体

[0383]

| XENP | HC 身份 | HC 取代 | LC 取代 | pI | 电荷状态 | #KR | #DE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4547 | IgG1-WT | | | 8.1 | (+6) | 0 | 0 |
| 9493 | IgG1-pI(12) | CH1-pI(6) | Ck-pI(6) | 5.6 | (-30) | (-12) | (+24) |
| 9992 | IgG1-pI(12) | CH1-pI(6) + N434S | Ck-pI(6) | 5.6 | (-30) | (-12) | (+24) |
| 9993 | IgG1-pI(12) | CH1-pI(6) + M428L/N434S | Ck-pI(6) | 5.6 | (-30) | (-12) | (+24) |
| 10017 | IgG1-pI(6)-中性至 DE | S119E T164E N152D S156E N208D | S202E | 6.6 | (-6) | 0 | (+12) |
| 10018 | IgG1-pI(6)-KR 至中性 | K133Q K205Q K126Q K145Q K210Q | K169Q | 6.6 | (-6) | (-12) | 0 |
| 10019 | IgG1-pI(6)-KR 至 DE | K133E K205E K126E K145E K210E | K169E | 5.9 | (-18) | (-12) | (+12) |

[0384] CH1-pI(6) = S119E K133E T164E K205E N208D K210E

[0385] Ck-pI(6) = K126E K145E N152D S156E K169E S202E

[0386] 用 Fv 计算的 pI = 贝伐单抗

[0387] 此处的实验原理如下。如果用于提高半衰期的所有机制是基于去除正电荷，那么 10018 和 10019 应该是如同 9493 一样良好的，而 10017 将不延长。如果机制是基于增加负电荷，10018 将不延长，而 10017 和 10019 将具有相对于 IgG1 延长、但短于 9493 的等效半衰期。如果总 pI（或电荷状态）是基础，结果将是 9493 > 10019 > 10017 = 10018。

[0388] 除了电荷受控制的变异体组之外，将 9493IgG1-pI(12) 变异体与在 pH6.0 下提高结合至 FcRn 的取代相组合，以便测试半衰期提高的两种机制（电荷状态和 FcRn）是否是相容的。在表 4 中列出了这些变异体 9992IgG1-pI(12)-N434S 和 9993IgG1-pI(12)-M428L/N434S。

[0389] 使用如上所述的分子生物学技术用贝伐单抗的可变区来构建抗体变异体。如上所述表达、纯化以及表征抗体。如上所述在 huFcRn 小鼠中进行变异和对照抗体的 PK 研究。在图 21 和图 22 中绘制血清浓度的组均平均值图，连同从这些数据的拟合中获得的半衰期。

[0390] 结果指出减小正电荷和增加负电荷均有助于提高半衰期。另外，结果指出可以组合使用经过工程改造的较低 pI 和增加的结合至 FcRn，以便获得半衰期的甚至更大的增加。在图 23 中提供了相同 Fv（贝伐单抗）的变异和原生 IgG 的半衰期对 pI 关系的曲线图，所述变异和原生的 IgG 已经在 huFcRn 小鼠中测试。所述图再次图解了半衰期与 pI 之间的相反关系，以及针对较低 pI 而工程改造的变异体和提高结合至 FcRn 的 Fc 变异体的可组合性。

[0391] 实施例 6. 新型经过 pI 工程改造的构建体

[0392] 如上所述，可以通过利用 IgG 子类别（IgG1、IgG2、IgG3 以及 IgG4）之间的同种型差异来努力使降低 pI 的取代会引出免疫原性的风险最小化。基于这种原理设计了新的组

的新型同种型。再次，因为免疫识别发生在局部序列水平上（即 MHC II）并且 T- 细胞受体识别通常 9 个残基长的表位，所以改变 pI 的取代伴随有在序列上接近的同种型取代。用这种方式，延伸表位以匹配天然同种型。因此，所述取代将组成在其它的人类 IgG 同种型中存在的表位，并且因此有望耐受。

[0393] 在表 5 中描述了所设计的低 pI 同种型，其被称为 IgG-pI-Iso2、IgG-pI-Iso2-SL、IgG-pI-Iso2- 仅电荷、IgG-pI-Iso3、IgG-pI-Iso3-SL、以及 IgG-pI-Iso3- 仅电荷，连同它们的 pI 和效应子功能特性。图 24 提供了 IgG-pI-Iso3 与原生 IgG 同种型的序列比对，并且描绘了残基身份和相对原生 IgG 同种型的一种或多种减小 pI 的残基。图 25 和图 26 图解了 IgG1 与 IgG-pI-Iso3 之间的结构差异。将 IgG-pI-Iso2、IgG-pI-Iso2-SL 以及 IgG-pI-Iso2- 仅电荷设计成具有低（弱）效应子功能，如通过铰链 (233P、234V、235A) 和 CH2 结构域 (327G) 中的 IgG2 样残基所测定。将 IgG-pI-Iso3、IgG-pI-Iso3-SL 以及 IgG-pI-Iso3- 仅电荷设计成具有高（强）效应子功能，如通过铰链 (233E、234L、235L、236G) 和 CH2 结构域 (327A) 中的 IgG1 样残基所测定。具有“SL”命名的同种型低 pI 变异体指出这些变异体通过具有 192S 和 193L 而不同于 IgG-pI-Iso2 和 IgG-pI-Iso3。发现在这些位置上的丝氨酸和亮氨酸由于在 IgG1 和 IgG2 中存在的邻接残基的差异，而比 192N/193F 更相容。被指定为“仅电荷”的低 pI 同种型变异体含有影响同种型取代的电荷，但不含有邻接的非电荷改变取代。可以将新型同种型与原生轻链恒定区 (Cκ 或 Cλ) 或经过工程改造具有取代以进一步减小 pI 的变异型式相组合。经过 pI 工程改造的轻恒定链的实例是被称为 CK-pI(4) 的新变异体，所述新变异体被示意性地描述在图 27 中。另外，所述新型同种型可以被工程改造具有提高对 FcRn 的亲和性的 Fc 变异体，从而进一步实现延长的半衰期。所述 Fc 变异体可以包括例如如在表 5 中所述的 434S 或 428L/434S，或如本文所述的其它 Fc 变异体。在图 28 中提供了 IgG-pI-Iso2、IgG-pI-Iso2-SL、IgG-pI-Iso2- 仅电荷、IgG-pI-Iso3、IgG-pI-Iso3-SL、IgG-pI-Iso3- 仅电荷以及 CK-pI(4) 的氨基酸序列。

[0394] 表 5. 具有低 pI 的新型 IgG 同种型

[0395]

| **XENP** | 重链 | 轻链 | **Fc** 变异体 | **pI** | 效应子功能 |
|---|---|---|---|---|---|

[0396]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10178 | IgG-pI-Iso2 | WT | | 6.3 | 低 |
| 10470 | IgG-pI-Iso2-SL | WT | | 6.3 | 低 |
| 10180 | IgG-pI-Iso2 | WT | 434S | 6.3 | 低 |
| 10471 | IgG-pI-Iso2-SL | WT | 434S | 6.3 | 低 |
| 10182 | IgG-pI-Iso2 | CK-pI(4) | | 5.6 | 低 |
| 10184 | IgG-pI-Iso2 | CK-pI(4) | 434S | 5.6 | 低 |
| 10427 | IgG-pI-Iso2-仅电荷 | WT | | 6.3 | 低 |
| 10473 | IgG-pI-Iso2-仅电荷 | WT | 434S | 6.3 | 低 |
| 10179 | IgG-pI-Iso3 | WT | | 6.2 | 高 |
| 10286 | IgG-pI-Iso3-SL | WT | | 6.2 | 高 |
| 10181 | IgG-pI-Iso3 | WT | 434S | 6.2 | 高 |
| 10466 | IgG-pI-Iso3-SL | WT | 434S | 6.2 | 高 |
| 10467 | IgG-pI-Iso3-SL | WT | 428L/434S | 6.2 | 高 |
| 10183 | IgG-pI-Iso3 | CK-pI(4) | | 5.5 | 高 |
| 10185 | IgG-pI-Iso3 | CK-pI(4) | 434S | 5.5 | 高 |
| 10525 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-pI(4) | 434S | 5.5 | 高 |
| 10426 | IgG-pI-Iso3-仅电荷 | WT | | 6.2 | 高 |
| 10472 | IgG-pI-Iso3-仅电荷 | WT | 434S | 6.2 | 高 |

[0397] SL = 192S/193L

[0398] CK-pI(4) = K126E/K145E/K169E/K207E

[0399] 用 Fv 计算的 pI = 贝伐单抗

[0400] 可以将新型经过工程改造的同种型与其它的 Fc 变异体相组合，以便产生具有延长的半衰期和其它改善的特性的抗体或 Fc 融合物。例如，IgG-pI-Iso2-SL 和 / 或 IgG-pI-Iso3-S 可以并入调节与 Fc γ R 的结合的变异体 239D、332E、267E 和 / 或 328F，以便提供增强的效应子功能或免疫调节特性。可以将新型同种型与提高与 FcRn 的结合的其它 Fc 变异体相组合，所述其它 Fc 变异体包括例如 428L、428L/434S、T250Q/M428L、M252Y/S254T/T256E 以及 N434A/T307Q，从而潜在地进一步延长体内半衰期。在表 6 中描述了示例性的重链。所述变异体可以被表达具有具有原生恒定轻链 (CK 或 C λ ) 的轻链或具有还并入了减小 pI 的恒定轻链修饰的轻链，包括例如本文所描述的任何经过工程改造的恒定轻链，包括例如 CK-pI(4)。

[0401] 表 6. pI 同种型变异体与其它变异体的工程改造的组合。

[0402]

| 重链 | Fc |
|---|---|
| IgG-pI-Iso3-SL | 332E |
| IgG-pI-Iso3-SL | 239D/332E |
| IgG-pI-Iso3-SL | 332E/434S |
| IgG-pI-Iso3-SL | 239D/332E/434S |
| IgG-pI-Iso2-SL | 267E/328F |
| IgG-pI-Iso2-SL | 434S/267E/328F |
| IgG-pI-Iso3-SL | 267E/328F |
| IgG-pI-Iso3-SL | 434S/267E/328F |
| IgG-pI-Iso2-SL | 428L/434S |
| IgG-pI-Iso3-SL | 428L/434S |
| IgG-pI-Iso2-SL | 428L |
| IgG-pI-Iso3-SL | 428L |
| IgG-pI-Iso2-SL | 250Q/428L |
| IgG-pI-Iso3-SL | 250Q/428L |
| IgG-pI-Iso2-SL | 252Y/254T/256E |
| IgG-pI-Iso3-SL | 252Y/254T/256E |
| IgG-pI-Iso2-SL | 434A/307Q |
| IgG-pI-Iso3-SL | 434A/307Q |

[0403] 为了甚至进一步减小 pI，通过引入电荷交换突变（即如上所述，其中用 D 或 E 来替代 K 和 R）来设计具有减小的 pI 的其他变异的重恒定链，以便使突变负荷最小化。为了辅助设计这些变异体，计算了 Fc 区中各 K 和 R 残基的取代成 Glu 时的暴露分数以及能量变化（图 29）。这些新的变异体被称为 pI(7) 和 pI(11)。pI(7) 并入氨基酸修饰 K133E、K205E、K210E、K274E、R355E、K392E 以在位置 447 上的 Lys 缺失，并且 pI(11) 并入氨基酸修饰 K133E、K205E、K210E、K274E、K320E、K322E、K326E、K334E、R355E、K392E 以及在位置 447 上的 Lys 缺失。将这些修饰引入重恒定链以产生具有强效应子功能的抗体 (IgG1-pI(7) 和 IgG1-pI(11)) 和具有弱效应子功能的抗体 (IgG1/2-pI(7) 和 IgG1/2-pI(11))。如在图 30 中可以看出，由于 mAb pI 变低，因此需要更多的电荷交换取代以进一步减小 pI。在表 7 中描述了这些经过 pI 工程改造的变异体，并且在图 28 中提供了氨基酸序列。

[0404] 表 7. 工程改造的电荷交换

[0405]

| XENP | 重链 | Fc 变异体 | 轻链 | pI |
|---|---|---|---|---|
| 10107 | IgG1-pI(7) | | CK-pI(4) | 5.3 |
| 10108 | IgG1-pI(11) | | CK-pI(4) | 5.0 |
| 10109 | IgG1/2-pI(7) | | CK-pI(4) | 5.4 |
| 10110 | IgG1/2-pI(11) | | CK-pI(4) | 5.0 |
| 10476 | IgG1/2-pI(7) | 434S | CK-pI(4) | 5.4 |

[0406] IgG1-pI(7) = K133E/K205E/K210E/K274E/R355E/K392E/K447#

[0407] IgG1-pI(11) = K133E/K205E/K210E/K274E/K320E/K322E/K326E/K334E/R355E/K392E/K447#

[0408] IgG1/2-pI(7) = K133E/K205E/K210E/Q274E/R355E/K392E/K447#

[0409] IgG1/2-pI(11) = K133E/K205E/K210E/Q274E/K320E/K322E/K326E/K334E/R355E/K392E/K447#

[0410] CK-pI(4) = K126E/K145E/K169E/K207E

[0411] 用 Fv 计算的 pI = 贝伐单抗

[0412] 使用如上所述的分子生物学技术用贝伐单抗的可变区来构建抗体变异体。如上所述表达、纯化以及表征抗体。如上所述在 huFcRn 小鼠中进行变异和对照抗体的 PK 研究。在图 31 和图 32 中绘制血清浓度的组均平均值图，连同从这些数据的拟合中获得的半衰期。在图 33 中绘制单个小鼠的半衰期图。数据清楚地证明了同种型 pI 变异体的低 pI 以及来自 N434S 取代的增强的 FcRn 结合的可加性，如通过在图 34 中示出的半衰期对 pI 的曲线图所示。

[0413] 实施例 7. 同种型轻链恒定区变异体

[0414] CK 与 Cλ 之间的同源性不如 IgG 子类别之间的同源性高（如在图 18 中所示），然而仍然可以使用所存在的序列和结构同源性来指导取代，以便产生同种型低 pI 轻链恒定区。在图 18 中，用粗体突出了具有促成较高 pI 的残基 (K、R 以及 H) 或较低 pI 的残基 (D 和 E) 的位置。灰色指出可以优选地用天冬氨酸或谷氨酸取代赖氨酸、精氨酸以及组氨酸，以便降低等电点。构建了 CK 和 Cλ 的结构比对（图 35），并且连同序列比对一起使用来指导制作数个 CK/Cλ 同种型变异体。在表 8 中描述了这些经过 pI 工程改造的变异体，并且在图 28 中提供了氨基酸序列。

[0415] 表 8. 含有同种型轻链恒定区的经过工程改造的低 pI 变异体

[0416]

| XENP | 重 | 轻 | Fc 变异体 | pI | 效应子功能 |
|---|---|---|---|---|---|
| 10324 | IgG-pI-Iso3 | CK-Iso(3) | | 5.9 | 高 |
| 10325 | IgG-pI-Iso3 | CK-Iso(4) | | 5.8 | 高 |
| 10326 | IgG-pI-Iso3 | CK-Iso(5) | | 5.8 | 高 |
| 10327 | IgG-pI-Iso3 | CK-Iso(6) | | 5.7 | 高 |
| 10511 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(3) | | 5.9 | 高 |

[0417]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 10512 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(4) | | 5.8 | 高 |
| 10513 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(5) | | 5.8 | 高 |
| 10517 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(3) | 434S | 5.9 | 高 |
| 10518 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(4) | 434S | 5.8 | 高 |
| 10519 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(5) | 434S | 5.8 | 高 |
| 10520 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(3) | 428L/434S | 5.9 | 高 |
| 10521 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(4) | 428L/434S | 5.8 | 高 |
| 10522 | IgG-pI-Iso3-SL | CK-Iso(5) | 428L/434S | 5.8 | 高 |
| 10526 | IgG-pI-Iso3 | CK-Iso(5) | 434S | 5.8 | 高 |
| 10527 | IgG-pI-Iso2-SL | CK-Iso(5) | 434S | 5.8 | 低 |

[0418] 使用如上所述的分子生物学技术用贝伐单抗的可变区来构建抗体变异体。如上所述表达、纯化以及表征抗体。如上所述在huFcRn小鼠中进行变异和对照抗体的PK研究。在图32中绘制这些变异体(XENP10519至IgG-pI-Iso3-SL-434S-CK-Iso(5))之一的血清浓度的组均平均值以及从所述数据的拟合中获得的半衰期图,并且在图33中绘制单个小鼠的半衰期图。这种变异体还被包括在图34中示出的相关性曲线图中。清楚地示出了由于CK-Iso(5)轻链而引起的较低pI的益处。

[0001]

序列表

<110> Xencor, Inc.
Dahiyat, Bassil I.
Lazar, Gregory A.
Bernett, Matthew J.

<120> 具有修改的等电点的抗体

<130> 067461-5153-US

<150> US 61/368,962
<151> 2010-07-29

<150> US 61/368,969
<151> 2010-07-29

<150> US 61/391,509
<151> 2010-10-08

<150> US 61/391,515
<151> 2010-10-08

<150> US 61/439,263
<151> 2011-02-03

<160> 205

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

[0002]

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 2
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0003]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0004]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 3
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

[0005]

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

[0006]

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

[0007]

<210> 4
<211> 332
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
115 120 125

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[0008]

130 135 140

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
145 150 155 160

Lys Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
165 170 175

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
180 185 190

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
195 200 205

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
210 215 220

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
225 230 235 240

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
245 250 255

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro
260 265 270

Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
275 280 285

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
290 295 300

[0009]

Gly Asn Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg
305 310 315 320

Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 5
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0010]

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

[0011]

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 6
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1/2-HC

<400> 6

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0012]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln

[0013]

210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 7
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-CH1-pI(6)

<400> 7

[0014]

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0015]

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

[0016]

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-pI(6) (图 4)

<400> 8

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 9

[0017]

<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 贝伐单抗 VH (图 19)

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0018]

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 VEGF VL (图 9)

<400> 10

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 453
<212> PRT

[0019]

<213> 人工序列

<220>
<223> XENP9493_贝伐单抗-IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6)的重链 (图 6)
6)

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala 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 Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Glu Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu Ser Thr Ser Gly Gly

[0020]

130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Glu Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

[0021]

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

[0022]

<210> 12
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> XENP9493_贝伐单抗-IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6)的轻链 (图 6)
6)

<400> 12

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Glu Ser Gly

[0023]

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln Glu Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> pI-Iso1

<400> 13

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

[0024]

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

[0025]

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 14
<211> 329

[0026]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> pI-Iso1(NF)

<400> 14

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[0027]

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

[0028]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 15
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> pI-Iso1(NF-VE)

<400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[0029]

85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

[0030]

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 16
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> pI-Iso1(NF-VE-DEDE)

<400> 16

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

[0031]

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

[0032]

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Asp Glu Asp Glu
325 330

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-pI(3)

[0033]

<400> 17

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 18
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-pI(6-DEDE) (图 20)

<400> 18

[0034]

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Glu Asp Glu
100 105 110

<210> 19
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso2

<400> 19

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

[0035]

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

[0036]

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 20

[0037]

<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso2-SL (图 28)

<400> 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

[0038]

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys

[0039]

290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 21
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso2-仅电荷 (图 28)

<400> 21

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0040]

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

[0041]

245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 22
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3 (图 28)

<400> 22

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

[0042]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[0043]

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 23
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0044]

<223> IgG-pI-Iso3-SL (图 28)

<400> 23

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

[0045]

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

[0046]

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 24
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-仅电荷 (图 28)

<400> 24

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[0047]

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

[0048]

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 25
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(7) (图 28)

<400> 25

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[0049]

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

[0050]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 26
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(11) (图 28)

<400> 26

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu

[0051]

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

[0052]

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Glu Cys Glu Val Ser Asn
195 200 205

Glu Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0053]

<210> 27
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1/2-pI(7) (图 28)

<400> 27

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

[0054]

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

[0055]

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 28
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1/2-pI(11) (图 28)

<400> 28

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0056]

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Glu Cys Glu Val Ser Asn Glu
195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met
225 230 235 240

[0057]

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 29
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-pI(4) (图 28)

<400> 29

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0058]

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Glu Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 30
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-Iso(3) (图 28)

<400> 30

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

[0059]

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 31
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-Iso(4) (图 28)

<400> 31

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Thr Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0060]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-Iso(5) (图 28)

<400> 32

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Thr Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

[0061]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 33
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-Iso(6) (图 33)

<400> 33

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Thr Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0062]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 34

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature

[0063]

<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 36

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)

[0064]

<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 37

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-v8 (图 41)

<400> 38

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

[0065]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 39
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-v28 (图 41)

<400> 39

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0066]

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-v23 (图 41)

<400> 40

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 41

[0067]

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-v12 (图 41)

<400> 41

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 42
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

[0068]

<220>
<223> IgG-pI-CH1-v4-SLFFV-Iso-434S (图 41)

<400> 42

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

[0069]

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

[0070]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 43
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-CH1-v25-SLFFV-Iso-434S (图 41)

<400> 43

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

[0071]

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0072]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 44

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 45

[0073]

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 45

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 46

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 47
<211> 10

[0074]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 47

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 48

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 49
<211> 10
<212> PRT

[0075]

<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 49

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-434S (图 19)

<400> 50

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

[0076]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

[0077]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 51
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG2-434S (图 19)

<400> 51

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

[0078]

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

[0079]

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

[0080]

<210> 52
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-CH1-pI(6)-434S

<400> 52

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

[0081]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0082]

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 53
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-CH1-pI(6)-428L/434S

<400> 53

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0083]

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

[0084]

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 54
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-pI(3) (图 20)

<400> 54

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0085]

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 55
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(6)-中性-至-DE (图 19)

<400> 55

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

[0086]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0087]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 56
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(6)-KR 至-中性 (图 19)

[0088]

<400> 56

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Gln
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Gln Pro Ser Asn Thr Gln Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

[0089]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

[0090]

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 57
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(6)-KR-至-DE (图 19)

<400> 57

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

[0091]

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

[0092]

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-N152D S156E S202E (图 20)

<400> 58

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

[0093]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-K126Q K145Q K169Q (图 20)

<400> 59

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Gln Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Gln Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0094]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CK-K126E K145E K169E (图 20)

<400> 60

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

[0095]

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 61
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso2-434S

<400> 61

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0096]

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr

[0097]

260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 62
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-434S (图 28)

<400> 62

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0098]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly

[0099]

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 63
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-SL-434S (图 28)

<400> 63

[0100]

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0101]

165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0102]

<210> 64
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-SL-428L/434S (图 28)

<400> 64

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[0103]

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0104]

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 65
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso2-SL-434S (图 28)

<400> 65

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

[0105]

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

[0106]

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 66
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-仅电荷-434S (图 28)

<400> 66

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

[0107]

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

[0108]

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 67
<211> 325
<212> PRT

[0109]

<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso2-仅电荷-434S (图 28)

<400> 67

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

[0110]

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

[0111]

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 68
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(7)-434S (图 28)

<400> 68

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

[0112]

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0113]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 69
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1/2_pI(7)-434S (图 28)

<400> 69

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0114]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

[0115]

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 70
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-222K

[0116]

<400> 70

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

[0117]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

[0118]

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 71
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-274K

<400> 71

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

[0119]

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

[0120]

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 72
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-296Y

<400> 72

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

[0121]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

[0122]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 73
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-300Y

<400> 73

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

[0123]

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

[0124]

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 74

[0125]

<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-309L

<400> 74

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

[0126]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn

[0127]

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 75
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-339A

<400> 75

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0128]

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[0129]

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 76
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-355Q

<400> 76

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

[0130]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[0131]

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 77
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0132]

<223> IgG-pI-Iso3-384N

<400> 77

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

[0133]

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

[0134]

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 78
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-392K

<400> 78

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[0135]

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

[0136]

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 79
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-397V

<400> 79

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[0137]

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

[0138]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 80
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-419Q

<400> 80

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

[0139]

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

[0140]

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0141]

<210> 81
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-296Y/300Y

<400> 81

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

[0142]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0143]

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 82
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-384N/392K/397V

<400> 82

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0144]

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

[0145]

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 83
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-137G

<400> 83

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

[0146]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

[0147]

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 84
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

[0148]

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-138G

<400> 84

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

[0149]

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

[0150]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 85
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-192S

<400> 85

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0151]

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0152]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 86
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-193L

<400> 86

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0153]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0154]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 87
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-199I

<400> 87

[0155]

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

[0156]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0157]

325

<210> 88
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-203N

<400> 88

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

[0158]

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[0159]

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 89
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-214K

<400> 89

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

[0160]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu

[0161]

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 90
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-137G/138G

<400> 90

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

[0162]

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val

[0163]

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 91
<211> 329

[0164]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-199I/203N

<400> 91

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[0165]

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

[0166]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 92
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-214K/222K

<400> 92

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[0167]

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0168]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 93
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-138G/192S/193L

<400> 93

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

[0169]

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0170]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 94
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-Pi-iso3-137G/138G/192S/193L

[0171]

<400> 94

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

[0172]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

[0173]

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 95
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_IgG2_CH1_IgG1_CH2_CH3

<400> 95

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

[0174]

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

[0175]

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 96
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-Iso3-SL-428L/434S

<400> 96

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

[0176]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

[0177]

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 97
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3-SL-434S

<400> 97

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

[0178]

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

[0179]

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0180]

<210> 98
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-Iso3-434S

<400> 98

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

[0181]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0182]

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 99
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-Iso2-SL-434S

<400> 99

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0183]

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

[0184]

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 100
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-CH1-v4

<400> 100

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

[0185]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

[0186]

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 101
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

[0187]

<220>
<223> HC IgG-pI-CH1-v25

<400> 101

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

[0188]

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[0189]

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 102
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-CH1-v42

<400> 102

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

[0190]

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[0191]

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 103
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-CH1-v16

<400> 103

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0192]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[0193]

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 104
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 34S CK8

<400> 104

[0194]

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0195]

165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0196]

<210> 105
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 434S-CK28

<400> 105

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[0197]

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0198]

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 106
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 434S-CK23

<400> 106

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

[0199]

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

[0200]

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 107
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 434S-CK12

<400> 107

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

[0201]

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

[0202]

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 108
<211> 329
<212> PRT

[0203]

<213> 人工序列

<220>
<223> HC 434S-CK8

<400> 108

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

[0204]

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

[0205]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 109
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 25 N434S CK28

<400> 109

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

[0206]

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0207]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 110
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 16 N434S CK23

<400> 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0208]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0209]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 111
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC 42 N434S CK12

[0210]

<400> 111

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

[0211]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

[0212]

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 113
<211> 107

[0213]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC IgG2-LC

<400> 113

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

[0214]

<400> 114

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 115
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

[0215]

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0216]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 117
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6)

<400> 117

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser

[0217]

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 118
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6)

<400> 118

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

[0218]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6)

<400> 119

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0219]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(3)

<400> 120

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

[0220]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 121
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6-DEDE)

<400> 121

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Glu Asp Glu

[0221]

100 105 110

<210> 122
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(3)

<400> 122

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0222]

<210> 123
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6)

<400> 123

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 124
<211> 111
<212> PRT

[0223]

<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6-DEDE)

<400> 124

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Glu Asp Glu
100 105 110

<210> 125
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

[0224]

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 126
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

[0225]

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 127
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0226]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(3)

<400> 128

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

[0227]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 129
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6)

<400> 129

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

[0228]

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 130
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6-DEDE)

<400> 130

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0229]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Glu Asp Glu
100 105 110

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0230]

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(3)

<400> 132

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 133

[0231]

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(6)

<400> 133

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 134
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

[0232]

<220>
<223> LC Ck-pI(6-DEDE)

<400> 134

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Glu Asp Glu
100 105 110

<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(4)

[0233]

<400> 135

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Glu Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(4)

<400> 136

[0234]

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Glu Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(4)

<400> 137

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

[0235]

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Glu Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 138
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC N152D S156E S202E

<400> 138

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0236]

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asp Ala Leu Gln
35 40 45

Glu Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Glu Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC K126Q K145Q K169Q

<400> 139

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Gln Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

[0237]

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Gln Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC K126E K145E K169E

<400> 140

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0238]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0239]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 142
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

[0240]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 143
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 144
<211> 107

[0241]

<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-pI(4)

[0242]

<400> 145

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Glu Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 146

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

[0243]

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0244]

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-Iso(3)

<400> 148

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0245]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-Iso(4)

<400> 149

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Thr Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

[0246]

50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 150
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-Iso(5)

<400> 150

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Thr Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

[0247]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC Ck-Iso(6)

<400> 151

Gln Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Thr Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0248]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Glu Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[0249]

100 105

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 153

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 154

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

[0250]

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 155

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 156

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

[0251]

<210> 157
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG-pI-Iso3

<400> 157

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

[0252]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

[0253]

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 158
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(7)

<400> 158

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0254]

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu
225 230 235 240

[0255]

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 159
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1-pI(11)

<400> 159

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

[0256]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

[0257]

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Glu Cys Glu Val Ser Asn
195 200 205

Glu Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 160
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

[0258]

<220>
<223> IgG1/2-pI(7)

<400> 160

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

[0259]

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

[0260]

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 161
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_IgG2_CH1_IgG1_铰链_CH2_CH3

<400> 161

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

[0261]

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

[0262]

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 162
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_pI_iso3_S138G/N192S/F193L_N434S

<400> 162

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

[0263]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

[0264]

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 163
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_pI_iso3_E137G/S138G/N192S/F193L_N434S

<400> 163

[0265]

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

[0266]

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0267]

325

<210> 164
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_IgG2_CH1_IgG1_CH2_CH3_N434S

<400> 164

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

[0268]

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

[0269]

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 165
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_IgG2_CH1_IgG1_铰链_CH2_CH3_N434S

<400> 165

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

[0270]

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

[0271]

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 166
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1/2_pI(7)-434S

<400> 166

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

[0272]

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asn Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Glu Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His

[0273]

180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
195 200 205

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Glu Glu Glu Met
225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
260 265 270

Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 167
<211> 325

[0274]

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H0L0_pI_iso1/2_仅电荷

<400> 167

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

[0275]

130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

[0276]

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 168

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 未知

<220>
<221> misc_feature

[0277]

<222> (1)..(10)
<223> Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸

<400> 169

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 170
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 170

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

[0278]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 171

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[0279]

100 105

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 172

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0280]

<210> 173
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 173

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 174
<211> 107
<212> PRT

[0281]

<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 174

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0282]

<223> 任何轻链

<400> 175

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 176

[0283]

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 177
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 177

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

[0284]

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 178

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

[0285]

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 179

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0286]

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 180

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

[0287]

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 181

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

[0288]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 182
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 182

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

[0289]

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 183
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 183

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0290]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 184

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

[0291]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 185
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 185

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0292]

<210> 186
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 186

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 187

[0293]

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 187

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0294]

<220>
<223> 任何轻链

<400> 188

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

[0295]

<400> 189

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 190
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-Iso3-仅电荷-434S

<400> 190

[0296]

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0297]

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0298]

<210> 191
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG-pI-Iso2-仅电荷-434S

<400> 191

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

[0299]

115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

[0300]

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 192
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC IgG1-CH1-pI(6)

<400> 192

Ala Glu Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Glu Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

[0301]

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Glu Pro Ser Asp Thr Glu Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

[0302]

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Glu Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0303]

Tyr Pro Arg Glu Ala Glu Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Glu Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Glu Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

[0304]

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 195
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 195

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

[0305]

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 196

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

[0306]

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 197
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 197

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

[0307]

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 198
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 198

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

[0308]

<210> 199
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 199

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 200

[0309]

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 200

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 201
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0310]

<220>
<223> 任何轻链

<400> 201

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 202
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

[0311]

<400> 202

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 203
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 203

[0312]

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 204
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 204

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

[0313]

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 205
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 任何轻链

<400> 205

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

[0314]

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

κ恒定轻链(CK) (SEQ ID NO: 1)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

IgG1恒定重链(CH1-铰链-CH2-CH3) (SEQ ID NO: 2)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG2恒定重链(CH1-铰链-CH2-CH3) (SEQ ID NO: 3)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG3恒定重链(CH1-铰链-CH2-CH3) (SEQ ID NO: 4)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCD
TPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEAL
HNRFTQKSLSLSPGK

IgG4恒定重链(CH1-铰链-CH2-CH3) (SEQ ID NO: 5)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

IgG1/2恒定重链(CH1-铰链-CH2-CH3) (SEQ ID NO: 6)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图 1

| EU | 结构域 | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | 暴露分数 | 注释 | 取代 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 118 | CH1 | A | A | A | A | 0.44 | | |
| 119 | CH1 | S | S | S | S | 0.69 | | DE |
| 120 | CH1 | T | T | T | T | 0.40 | | |
| 121 | CH1 | K | K | K | K | 0.37 | | DE |
| 122 | CH1 | G | G | G | G | 0.27 | | |
| 123 | CH1 | P | P | P | P | 0.10 | | |
| 124 | CH1 | S | S | S | S | 0.38 | | DE |
| 125 | CH1 | V | V | V | V | 0.05 | | |
| 126 | CH1 | F | F | F | F | 0.07 | | |
| 127 | CH1 | P | P | P | P | 0.21 | | |
| 128 | CH1 | L | L | L | L | 0.02 | | |
| 129 | CH1 | A | A | A | A | 0.22 | | DE |
| 130 | CH1 | P | P | P | P | 0.05 | | |
| 131 | CH1 | S | C | C | C | 1.00 | | DE |
| 132 | CH1 | S | S | S | S | 1.00 | | DE |
| 133 | CH1 | K | R | R | R | 1.00 | 同种型 | DE |
| 134 | CH1 | S | S | S | S | 1.00 | | DE |
| 135 | CH1 | T | T | T | T | 1.00 | | DE |
| 136 | CH1 | S | S | S | S | 1.00 | | DE |
| 137 | CH1 | G | E | G | E | 1.00 | 同种型 | DE |
| 138 | CH1 | G | S | G | S | 1.00 | | DE |
| 139 | CH1 | T | T | T | T | 0.55 | | |
| 140 | CH1 | A | A | A | A | 0.08 | | |
| 141 | CH1 | A | A | A | A | 0.02 | | |
| 142 | CH1 | L | L | L | L | 0.00 | | |
| 143 | CH1 | G | G | G | G | 0.00 | | |
| 144 | CH1 | C | C | C | C | 0.00 | | |
| 145 | CH1 | L | L | L | L | 0.02 | | |
| 146 | CH1 | V | V | V | V | 0.00 | | |
| 147 | CH1 | K | K | K | K | 0.06 | 界面 w/ CL | |
| 148 | CH1 | D | D | D | D | 0.26 | | |
| 149 | CH1 | Y | Y | Y | Y | 0.00 | | |
| 150 | CH1 | F | F | F | F | 0.10 | | |
| 151 | CH1 | P | P | P | P | 0.01 | | |
| 152 | CH1 | E | E | E | E | 0.27 | | DE |
| 153 | CH1 | P | P | P | P | 0.47 | | |
| 154 | CH1 | V | V | V | V | 0.12 | | |
| 155 | CH1 | T | T | T | T | 0.44 | | DE |
| 156 | CH1 | V | V | V | V | 0.14 | | |
| 157 | CH1 | S | S | S | S | 0.32 | | DE |
| 158 | CH1 | W | W | W | W | 0.01 | | |
| 159 | CH1 | N | N | N | N | 0.20 | | DE |
| 160 | CH1 | S | S | S | S | 0.82 | | DE |
| 161 | CH1 | G | G | G | G | 0.47 | | DE |
| 162 | CH1 | A | A | A | A | 0.79 | | DE |
| 163 | CH1 | L | L | L | L | 0.18 | | |
| 164 | CH1 | T | T | T | T | 0.71 | | DE |
| 165 | CH1 | S | S | S | S | 0.66 | | DE |
| 166 | CH1 | G | G | G | G | 0.38 | | |
| 167 | CH1 | V | V | V | V | 0.24 | | |

| EU | 结构域 | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | 暴露分数 | 注释 | 取代 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 168 | CH1 | H | H | H | H | 0.12 | | |
| 169 | CH1 | T | T | T | T | 0.37 | | |
| 170 | CH1 | F | F | F | F | 0.02 | | |
| 171 | CH1 | P | P | P | P | 0.42 | | |
| 172 | CH1 | A | A | A | A | 0.24 | | |
| 173 | CH1 | V | V | V | V | 0.23 | | |
| 174 | CH1 | L | L | L | L | 0.47 | | |
| 175 | CH1 | Q | Q | Q | Q | 0.13 | | |
| 176 | CH1 | S | S | S | S | 1.00 | | DE |
| 177 | CH1 | S | S | S | S | 0.61 | | DE |
| 178 | CH1 | G | G | G | G | 0.35 | | DE |
| 179 | CH1 | L | L | L | L | 0.19 | | |
| 180 | CH1 | Y | Y | Y | Y | 0.19 | | |
| 181 | CH1 | S | S | S | S | 0.06 | | |
| 182 | CH1 | L | L | L | L | 0.08 | | |
| 183 | CH1 | S | S | S | S | 0.02 | | |
| 184 | CH1 | S | S | S | S | 0.00 | | |
| 185 | CH1 | V | V | V | V | 0.01 | | |
| 186 | CH1 | V | V | V | V | 0.00 | | |
| 187 | CH1 | T | T | T | T | 0.21 | | |
| 188 | CH1 | V | V | V | V | 0.04 | | |
| 189 | CH1 | P | P | P | P | 0.54 | | |
| 190 | CH1 | S | S | S | S | 0.42 | | DE |
| 191 | CH1 | S | S | S | S | 0.81 | | DE |
| 192 | CH1 | S | N | S | S | 0.16 | | |
| 193 | CH1 | L | F | L | L | 0.16 | | |
| 194 | CH1 | G | G | G | G | 0.91 | | DE |
| 195 | CH1 | T | T | T | T | 0.82 | | DE |
| 196 | CH1 | Q | Q | Q | K | 0.44 | | DE |
| 197 | CH1 | T | T | T | T | 0.39 | | DE |
| 198 | CH1 | Y | Y | Y | Y | 0.04 | | |
| 199 | CH1 | I | T | T | T | 0.26 | | DE |
| 200 | CH1 | C | C | C | C | 0.00 | | |
| 201 | CH1 | N | N | N | N | 0.15 | | |
| 202 | CH1 | V | V | V | V | 0.02 | | |
| 203 | CH1 | N | D | N | D | 0.18 | 同种型 | DE |
| 204 | CH1 | H | H | H | H | 0.00 | | |
| 205 | CH1 | K | K | K | K | 0.62 | | DE |
| 206 | CH1 | P | P | P | P | 0.30 | | |
| 207 | CH1 | S | S | S | S | 0.26 | | |
| 208 | CH1 | N | N | N | N | 0.80 | | DE |
| 209 | CH1 | T | T | T | T | 0.21 | | |
| 210 | CH1 | K | K | K | K | 0.73 | | DE |
| 211 | CH1 | V | V | V | V | 0.28 | | |
| 212 | CH1 | D | D | D | D | 0.66 | | DE |
| 213 | CH1 | K | K | K | K | 0.20 | 界面 w/ CL | |
| 214 | CH1 | K/R | T | R | R | 0.43 | 同种型 | DE |
| 215 | CH1 | V | V | V | V | 0.03 | | |
| 216 | CH1 | E | E | E | E | 0.50 | | DE |
| 217 | CH1 | P | R | L | S | 0.41 | | |
| 218 | CH1 | K | K | K | K | 0.86 | | DE |

| EU | 结构域 | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | 暴露分数 | 注释 | 取代 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 219 | CH1 | S | C | T | Y | | | DE |
| 220 | CH1 | C | C | P | G | | | |

图 2

| EU | Ck | 暴露分数 | 注释 | 取代 |
|---|---|---|---|---|
| 108 | R | 0.33 | | DE |
| 109 | T | 0.68 | | DE |
| 110 | V | 0.42 | | DE |
| 111 | A | 0.20 | | |
| 112 | A | 0.38 | | DE |
| 113 | P | 0.09 | | |
| 114 | S | 0.46 | | DE |
| 115 | V | 0.08 | | |
| 116 | F | 0.20 | | |
| 117 | I | 0.11 | | |
| 118 | F | 0.02 | | |
| 119 | P | 0.40 | | |
| 120 | P | 0.08 | | |
| 121 | S | 0.11 | | |
| 122 | D | 0.54 | | DE |
| 123 | E | 0.46 | | DE |
| 124 | Q | 0.01 | | |
| 125 | L | 0.07 | | |
| 126 | K | 0.76 | | DE |
| 127 | S | 0.65 | | DE |
| 128 | G | 0.37 | | DE |
| 129 | T | 0.34 | | DE |
| 130 | A | 0.00 | | |
| 131 | S | 0.02 | | |
| 132 | V | 0.00 | | |
| 133 | V | 0.00 | | |
| 134 | C | 0.00 | | |
| 135 | L | 0.00 | | |
| 136 | L | 0.00 | | |
| 137 | N | 0.04 | | |
| 138 | N | 0.31 | | |
| 139 | F | 0.00 | | |
| 140 | Y | 0.12 | | |
| 141 | P | 0.16 | | |
| 142 | R | 0.37 | 界面 w/ VL | |
| 143 | E | 0.67 | | DE |
| 144 | A | 0.25 | | |
| 145 | K | 0.48 | | DE |
| 146 | V | 0.15 | | |
| 147 | Q | 0.17 | | DE |
| 148 | W | 0.01 | | |
| 149 | K | 0.27 | | DE |
| 150 | V | 0.04 | | |
| 151 | D | 0.43 | | DE |
| 152 | N | 0.72 | | DE |
| 153 | A | 0.47 | | DE |
| 154 | L | 0.56 | 暴露 疏水性 | DE |
| 155 | Q | 0.22 | | |
| 156 | S | 0.80 | | DE |

| EU | Ck | 暴露分数 | 注释 | 取代 |
|---|---|---|---|---|
| 157 | G | 0.97 | | DE |
| 158 | N | 0.35 | | |
| 159 | S | 0.36 | | |
| 160 | Q | 0.34 | | |
| 161 | E | 0.46 | | |
| 162 | S | 0.11 | | |
| 163 | V | 0.28 | | |
| 164 | T | 0.11 | | |
| 165 | E | 0.42 | | |
| 166 | Q | 0.04 | | |
| 167 | D | 0.27 | | DE |
| 168 | S | 0.36 | | DE |
| 169 | K | 0.79 | 界面 w/ VL | DE |
| 170 | D | 0.38 | | DE |
| 171 | S | 0.03 | | |
| 172 | T | 0.04 | | |
| 173 | Y | 0.04 | | |
| 174 | S | 0.00 | | |
| 175 | L | 0.02 | | |
| 176 | S | 0.05 | | |
| 177 | S | 0.01 | | |
| 178 | T | 0.17 | | |
| 179 | L | 0.00 | | |
| 180 | T | 0.42 | | DE |
| 181 | L | 0.12 | | |
| 182 | S | 0.37 | | DE |
| 183 | K | 0.33 | | DE |
| 184 | A | 0.53 | | DE |
| 185 | D | 0.45 | | DE |
| 186 | Y | 0.05 | | |
| 187 | E | 0.46 | | DE |
| 188 | K | 0.65 | | DE |
| 189 | H | 0.30 | | |
| 190 | K | 0.44 | | DE |
| 191 | V | 0.35 | | DE |
| 192 | Y | 0.00 | | |
| 193 | A | 0.11 | | DE |
| 194 | C | 0.00 | | |
| 195 | E | 0.24 | | DE |
| 196 | V | 0.00 | | |
| 197 | T | 0.34 | | DE |
| 198 | H | 0.05 | | |
| 199 | Q | 0.66 | | DE |
| 200 | G | 0.37 | | DE |
| 201 | L | 0.16 | | |
| 202 | S | 0.98 | | DE |
| 203 | S | 0.55 | | DE |
| 204 | P | 0.51 | | |
| 205 | V | 0.26 | | |
| 206 | T | 0.50 | | DE |
| 207 | K | 0.36 | | DE |

| EU | Ck | 暴露分数 | 注释 | 取代 |
|---|---|---|---|---|
| 208 | S | 0.50 | | DE |
| 209 | F | 0.14 | | |
| 210 | N | 0.30 | | DE |
| 211 | R | 0.26 | | DE |
| 212 | G | 0.97 | | DE |
| 213 | E | 0.91 | | DE |
| 214 | C | | | |

图 3

IgG1-CH1-pI(6) (SEQ ID NO: 7)

AETKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALESGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSDTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

CK-pI(6) (SEQ ID NO: 8)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDDALQEGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLESPVTKSFNRGEC

IgG1-CH1-pI(6)-434S (SEQ ID NO: 52)

AETKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALESGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSDTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPGK

IgG1-CH1-pI(6)-428L/434S (SEQ ID NO: 53)

AETKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALESGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSDTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

图 4

抗-VEGF VH (SEQ ID NO: 9)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPT
YAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLV
TVSS

抗-VEGF VL (SEQ ID NO: 10)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIK

图 5

XENP9493贝伐单抗-IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6)的重链 (SEQ ID NO: 11)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPT
YAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLV
TVSSAETKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALESGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSDTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP9493贝伐单抗-IgG1-CH1-pI(6)-CK-pI(6)的轻链 (SEQ ID NO: 12)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDDALQEGNSQESVTEQDSEDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLESPVTKSFNRGEC

图 6

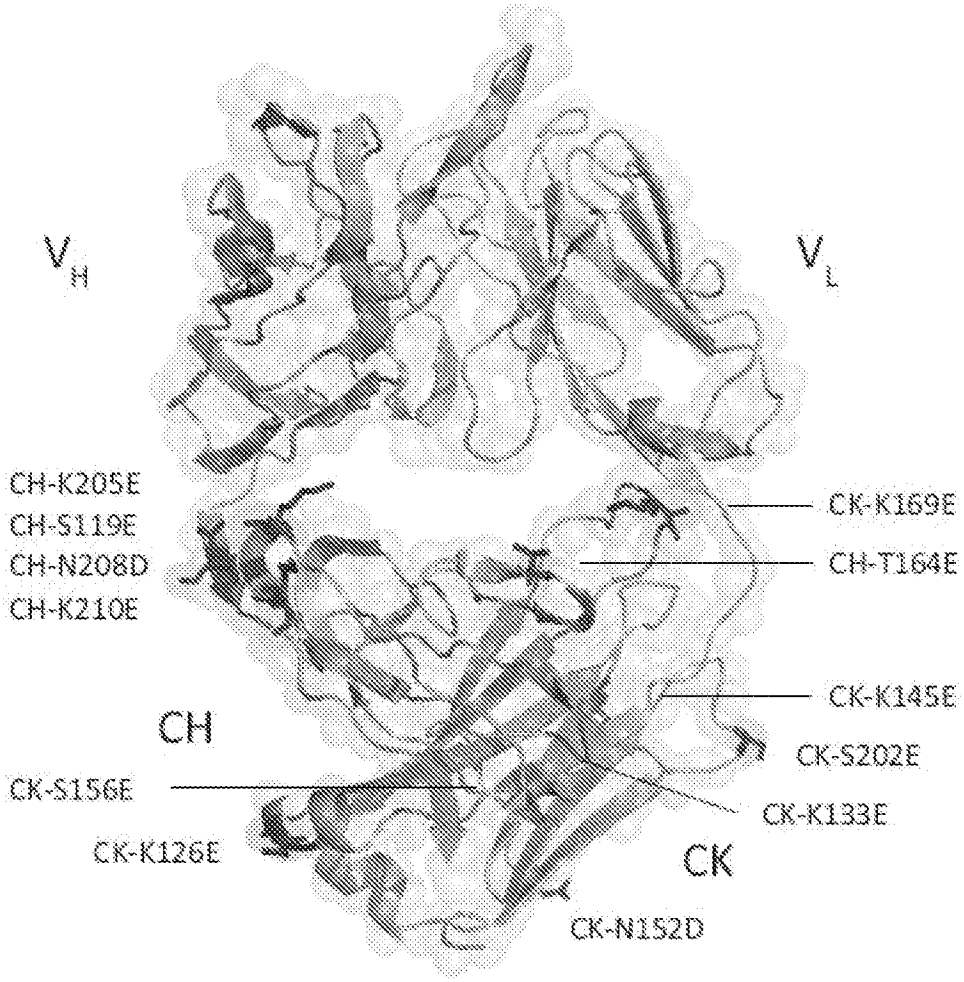
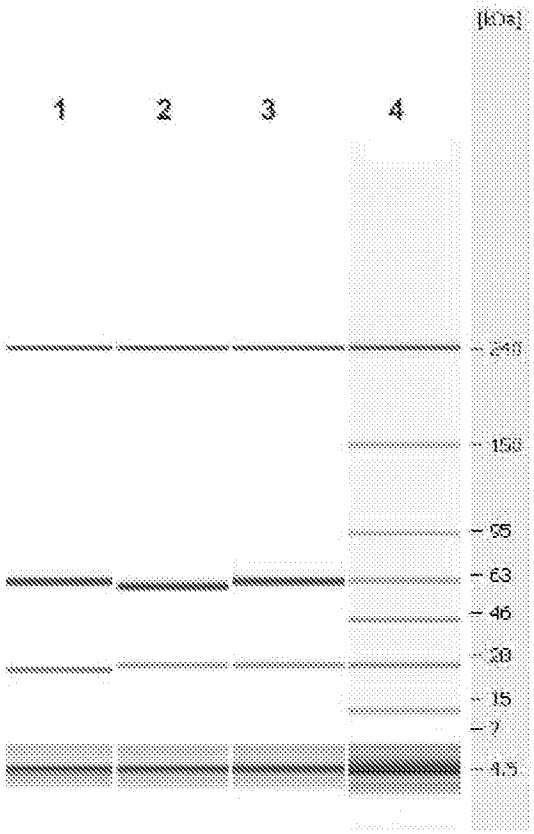

$V_H$
$V_L$
CH-K205E
CH-S119E
CH-N208D
CH-K210E
CK-K169E
CH-T164E
CK-K145E
CH
CK-S202E
CK-S156E
CK-K133E
CK-K126E
CK
CK-N152D

图 7




泳道：

1 – 抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-WT (XENP9491)
2 – 抗-VEGF IgG1-CH1-WT + Ck-pI(6) (XENP9492)
3 – 抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-pI(6) (XENP9493)
4 – 阶

图 8

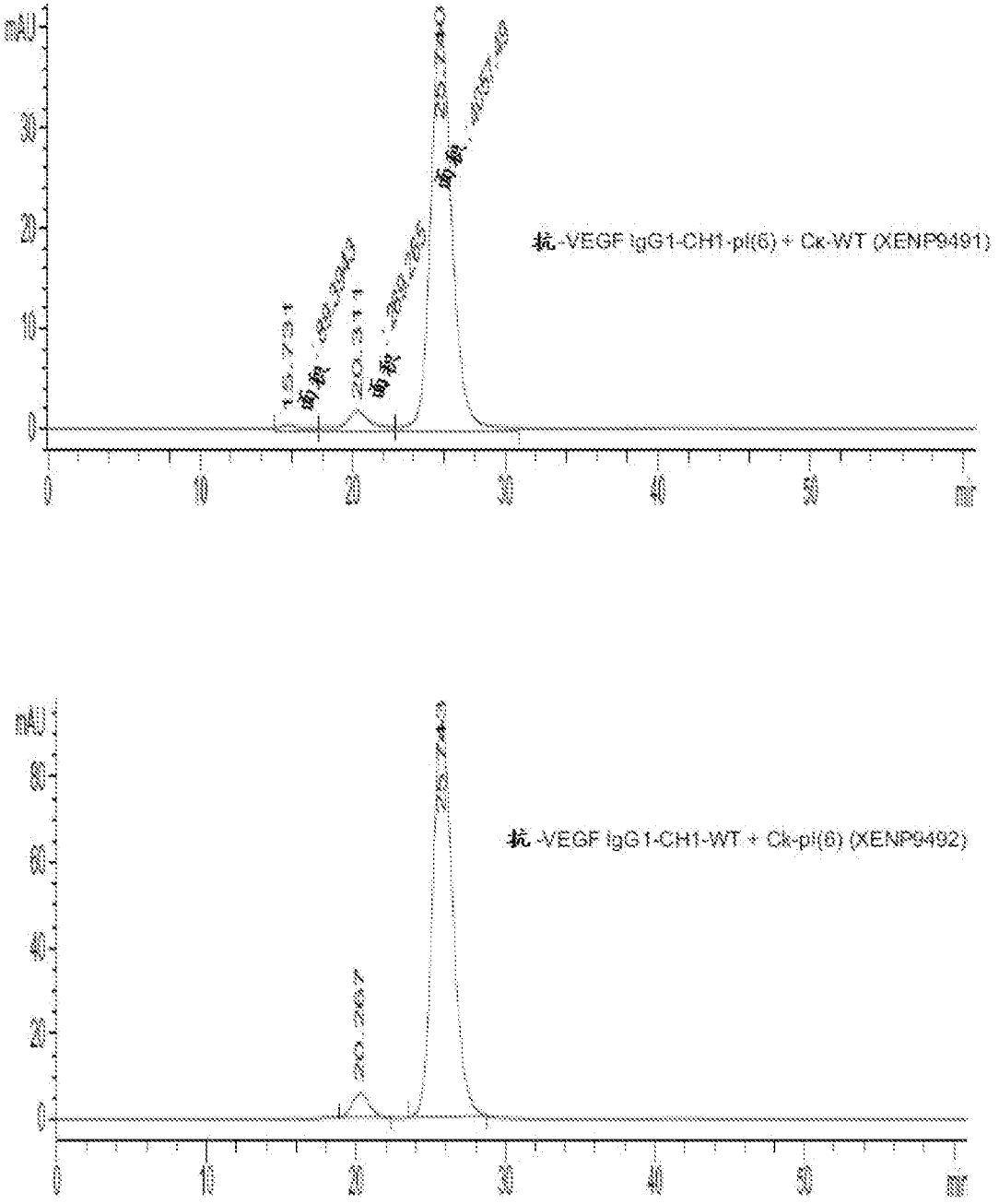

抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-WT (XENP9491)
抗-VEGF IgG1-CH1-WT + Ck-pI(6) (XENP9492)

图 9

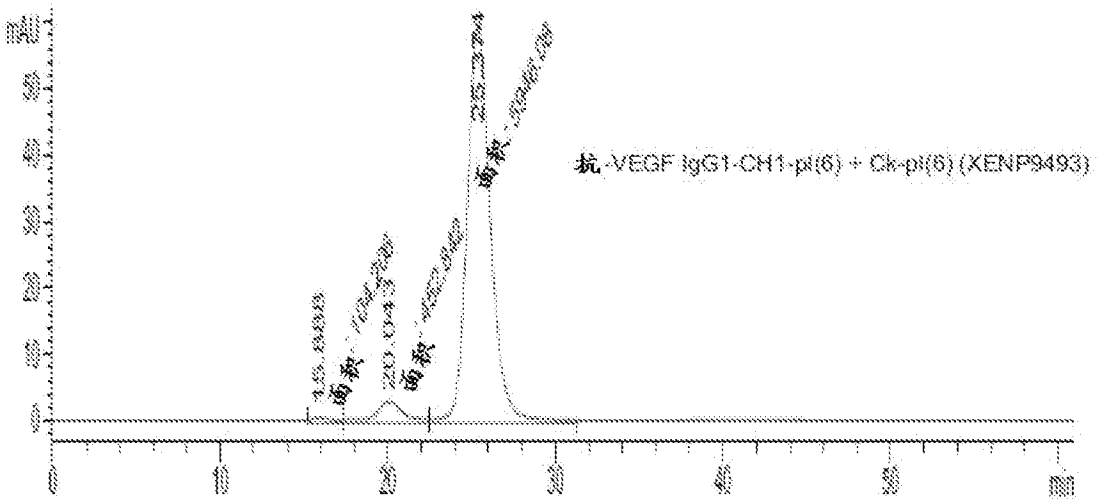
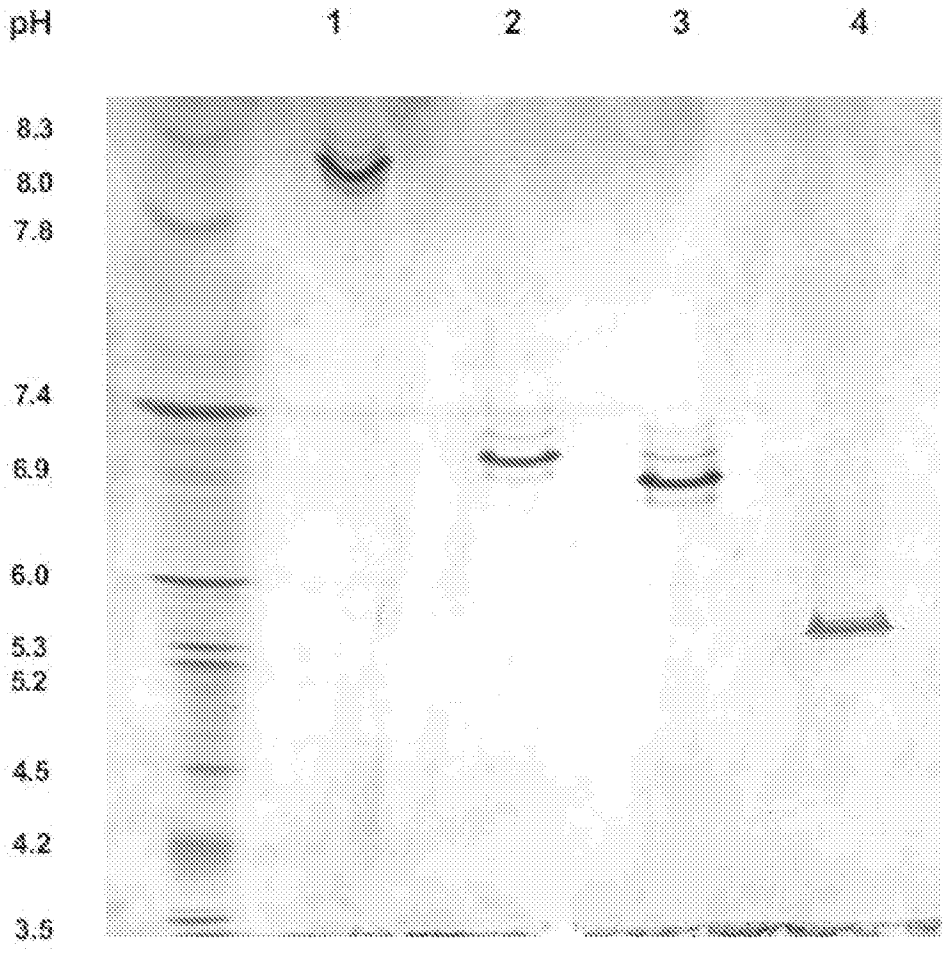



图 9(续)

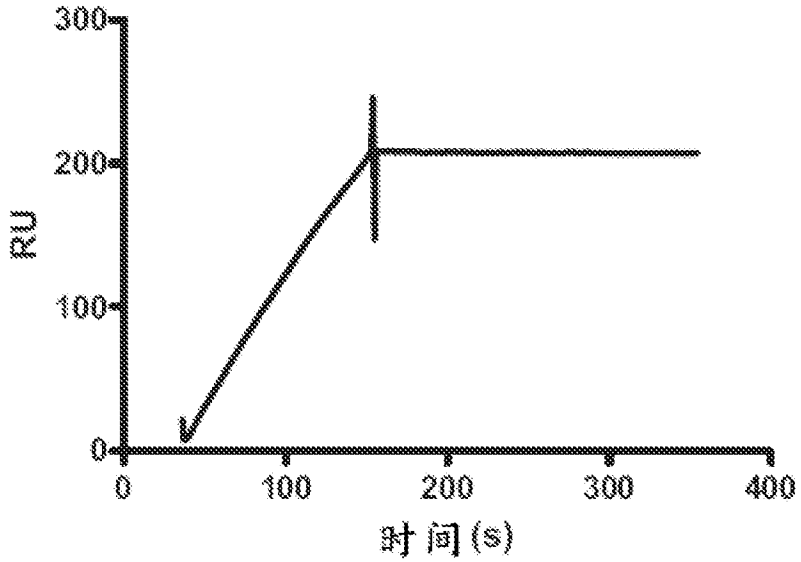



泳道：

阶
1 – 贝伐单抗
2 – 抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-WT (XENP9491)
3 – 抗-VEGF IgG1-CH1-WT + Ck-pI(6) (XENP9492)
4 – 抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-pI(6) (XENP9493)

图 10

贝伐单抗




具有经过pI工程化的CH1和Cκ的抗VEGF

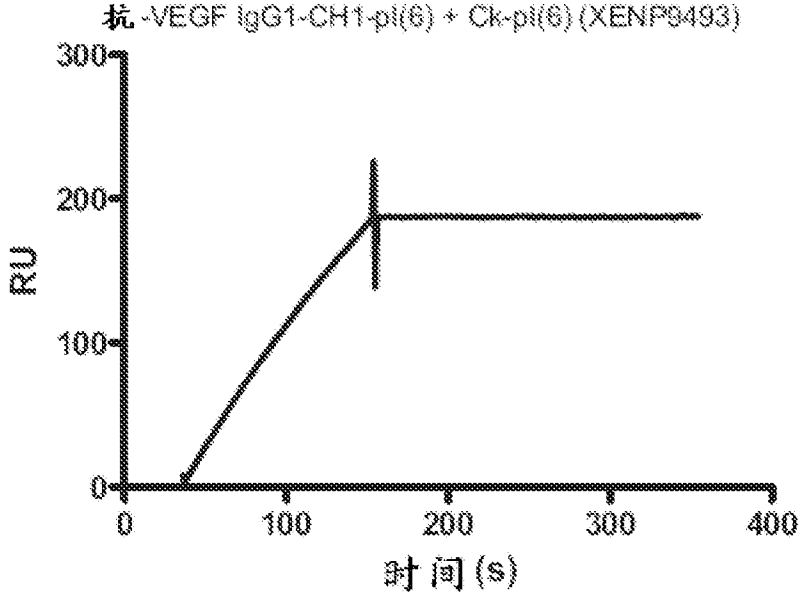



图 11

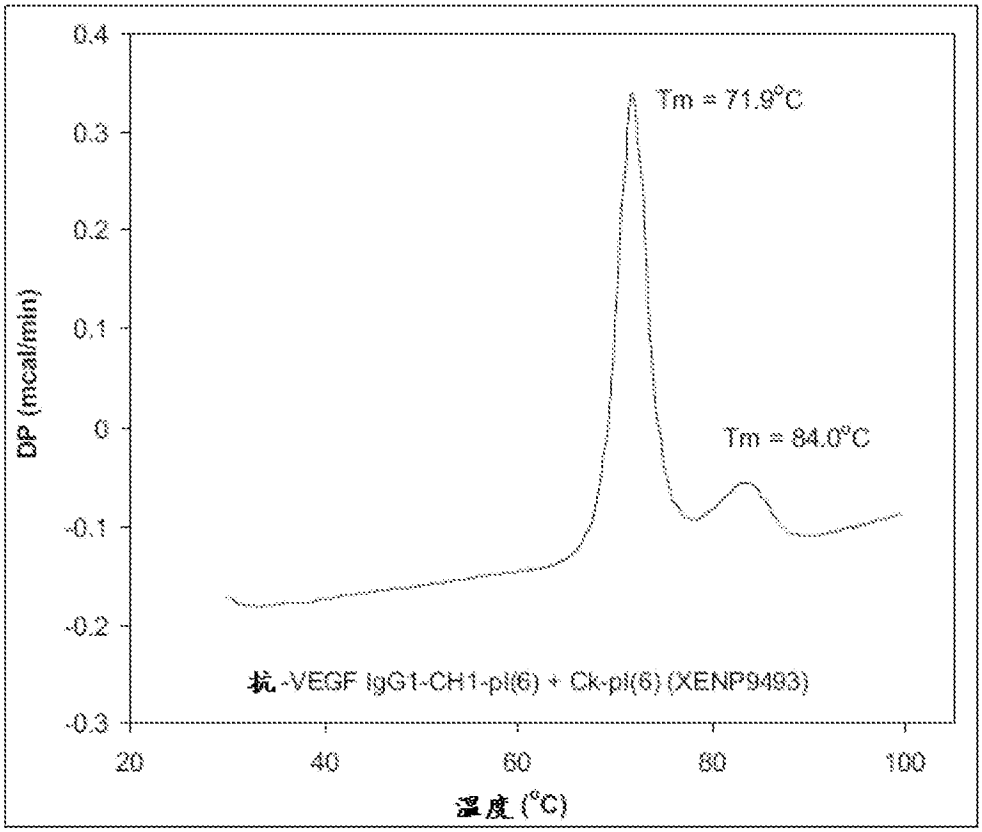

Tm = 71.9°C
Tm = 84.0°C
DP (mcal/min)
抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-pI(6) (XENP9493)
温度 (°C)

图 12

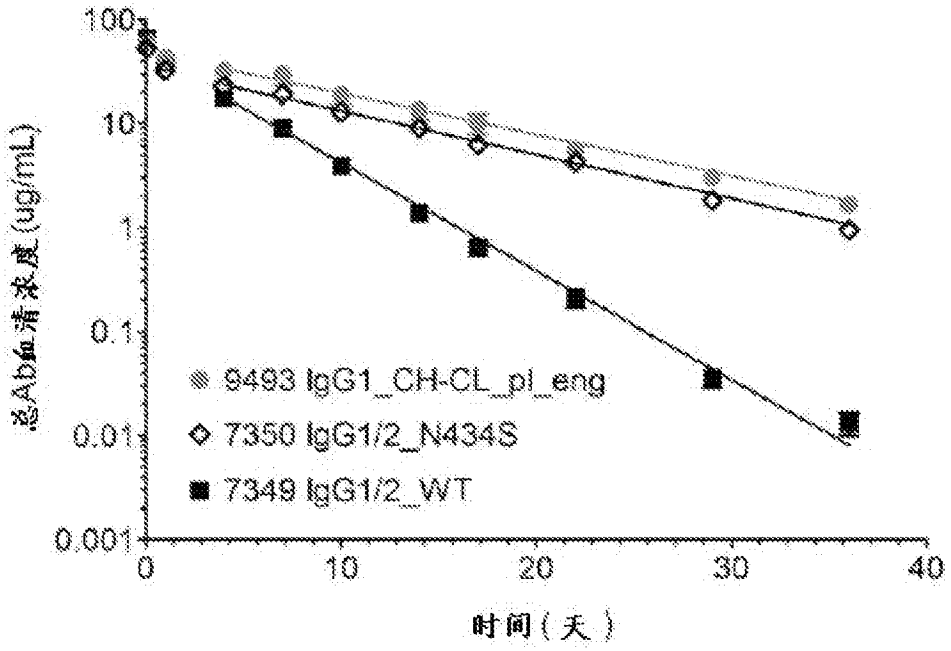

9493 IgG1_CH-CL_pI_eng
7350 IgG1/2_N434S
7349 IgG1/2_WT
总Ab血清浓度 (ug/mL)
时间 (天)

图 13

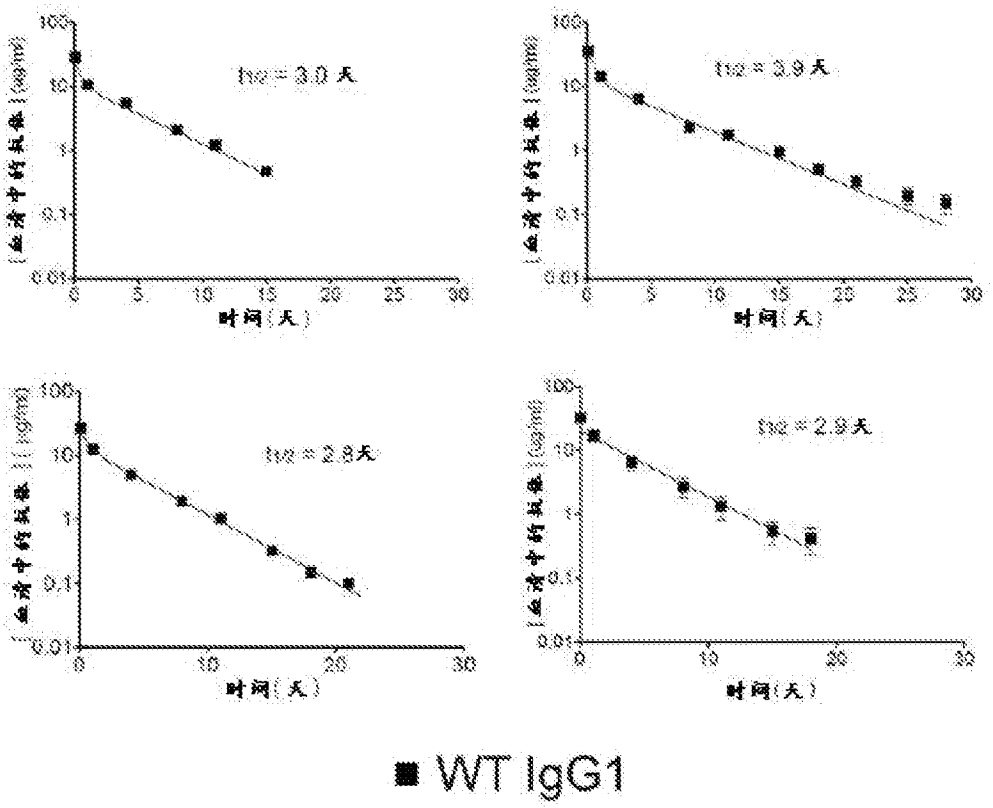

t1/2 = 3.0 天
t1/2 = 3.9 天
t1/2 = 2.8 天
t1/2 = 2.9 天
时间(天)
■ WT IgG1

图 14

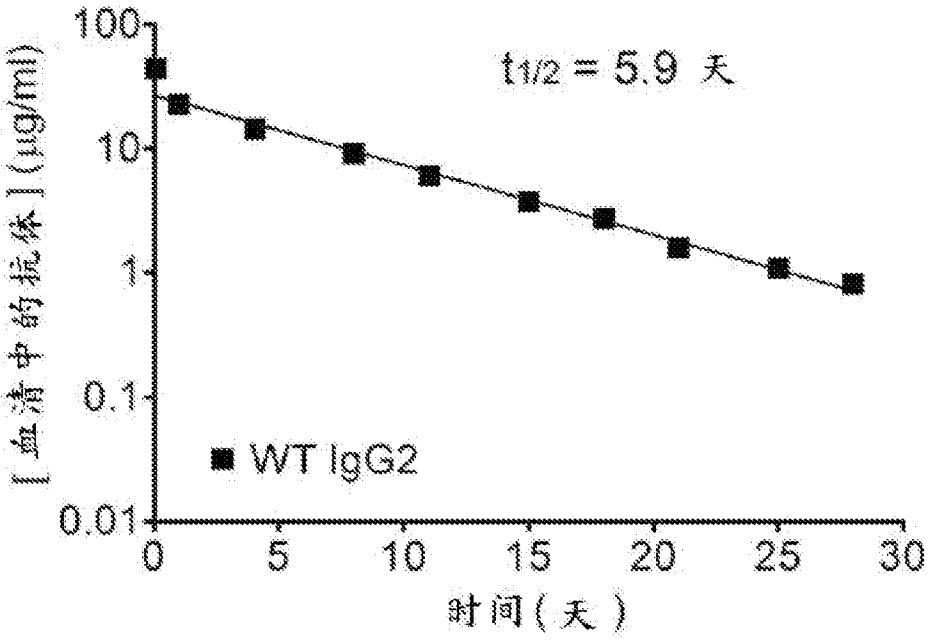

t1/2 = 5.9 天
[血清中的抗体](μg/ml)
100
10
1
0.1
0.01
■ WT IgG2
0
5
10
15
20
25
30
时间(天)

图 15

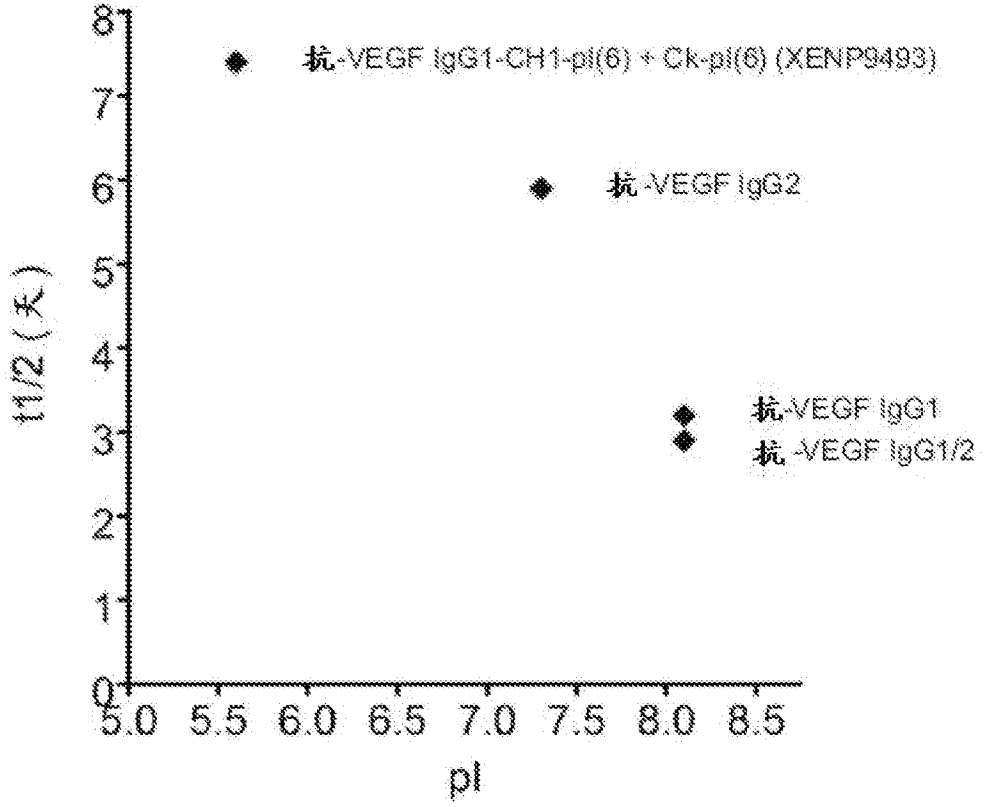

抗-VEGF IgG1-CH1-pI(6) + Ck-pI(6) (XENP9493)
抗-VEGF IgG2
抗-VEGF IgG1
抗-VEGF IgG1/2
t1/2 (天)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
5.0
5.5
6.0
6.5
7.0
7.5
8.0
8.5
pI

图 16

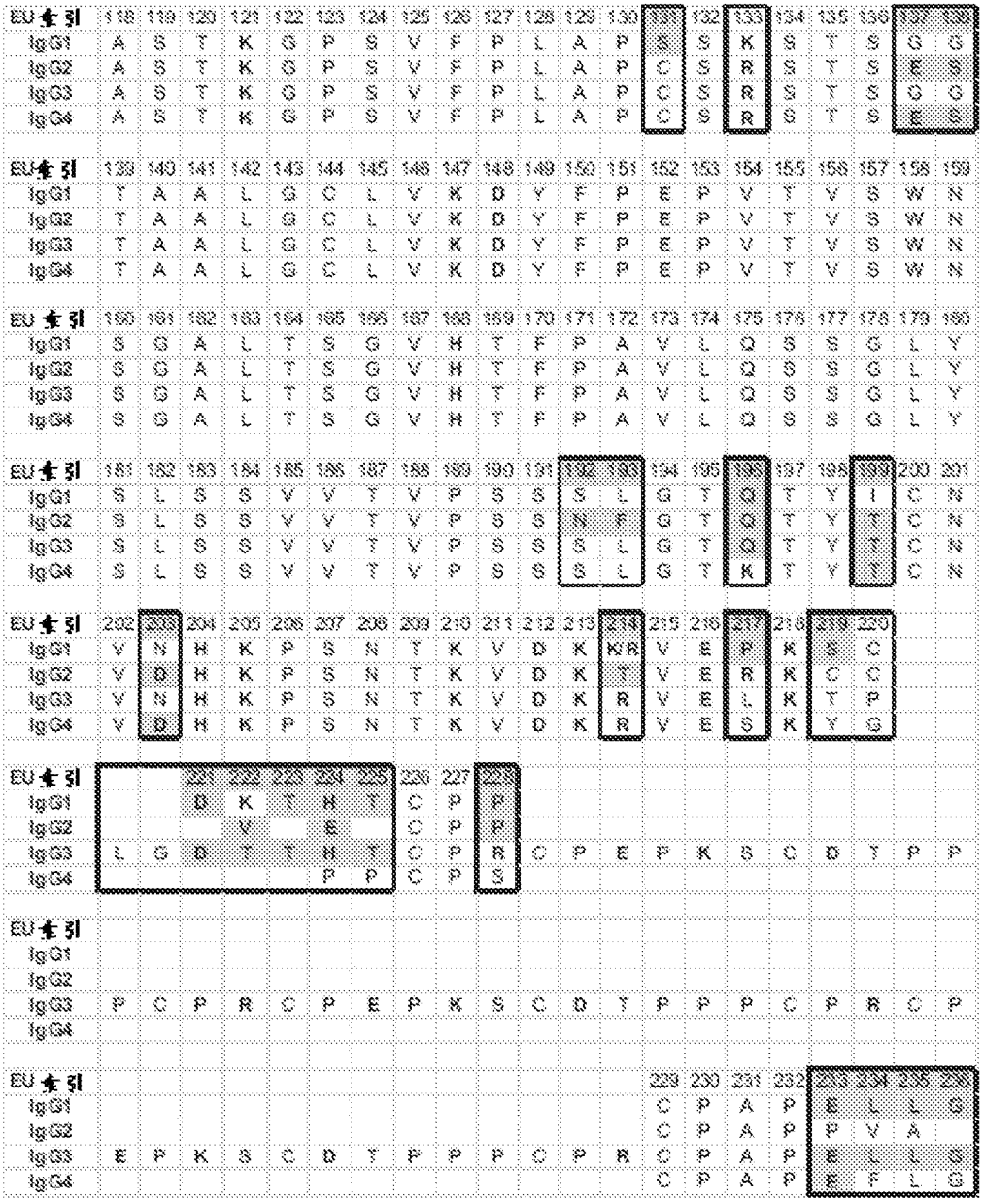


图 17

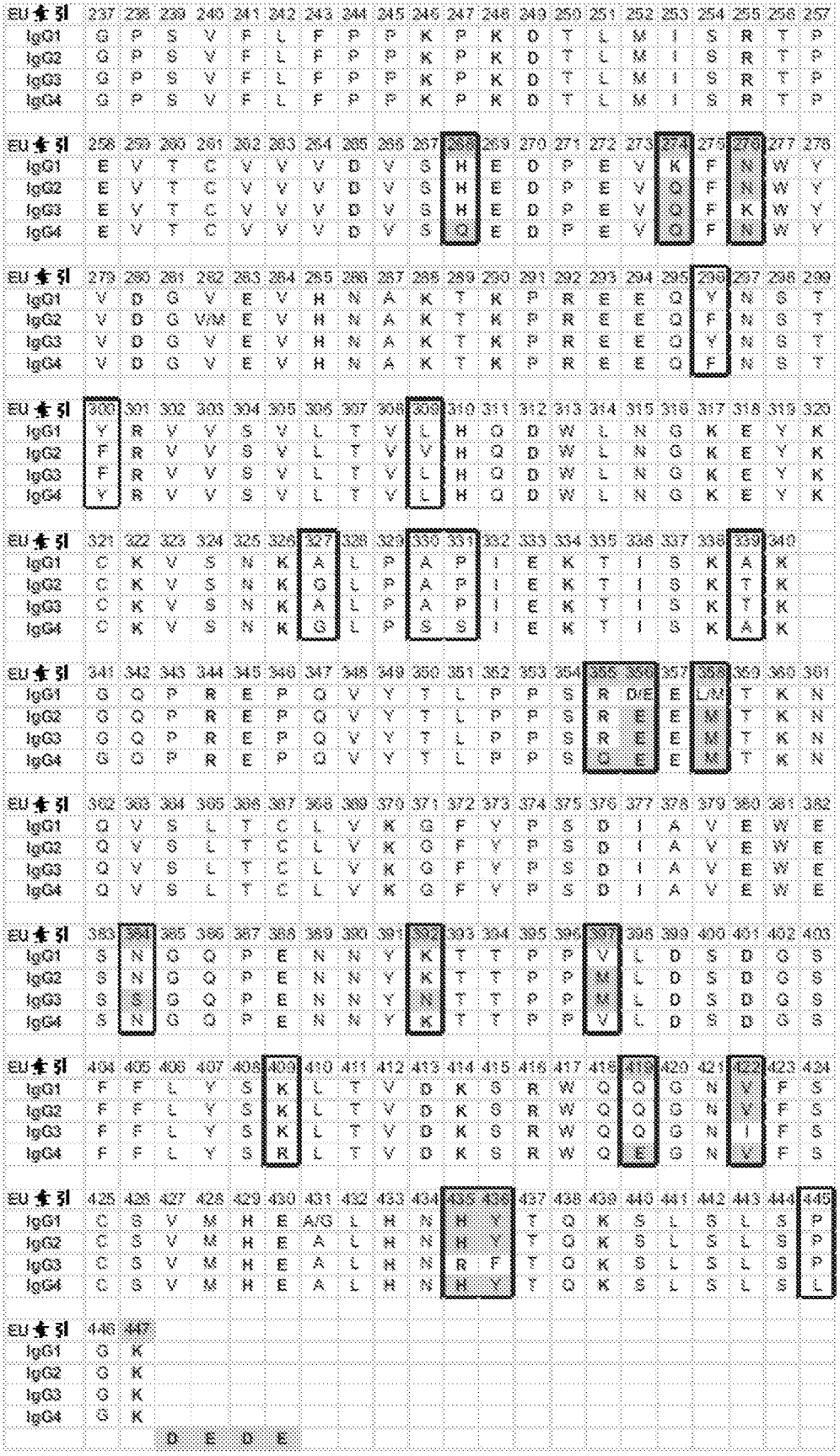

EU 索引 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257
IgG1 G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P
IgG2 G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P
IgG3 G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P
IgG4 G P S V F L F P P K P R D T L M I S R T P
EU 索引 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278
IgG1 E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
IgG2 E V T C V V V D V S H E D P E V Q F N W Y
IgG3 E V T C V V V D V S H E D P E V Q F K W Y
IgG4 E V T C V V V D V S Q E D P E V Q F N W Y
EU 索引 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299
IgG1 V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T
IgG2 V D G V/M E V H N A K T K P R E E Q F N S T
IgG3 V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T
IgG4 V D G V E V H N A K T K P R E E Q F N S T
EU 索引 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320
IgG1 Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K
IgG2 F R V V S V L T V V H Q D W L N G K E Y K
IgG3 F R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K
IgG4 Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K
EU 索引 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340
IgG1 C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K
IgG2 C K V S N K G L P A P I E K T I S K T K
IgG3 C K V S N K A L P A P I E K T I S K T K
IgG4 C K V S N K G L P S S I E K T I S K A K
EU 索引 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361
IgG1 G Q P R E P Q V Y T L P P S R D/E E L/M T K N
IgG2 G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N
IgG3 G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N
IgG4 G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E K T K N
EU 索引 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382
IgG1 Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
IgG2 Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
IgG3 Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
IgG4 Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E
EU 索引 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403
IgG1 S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S
IgG2 S N G Q P E N N Y K T T P P M L D S D G S
IgG3 S R G Q P E N N Y N T T P P M L D S D G S
IgG4 S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S
EU 索引 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424
IgG1 F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S
IgG2 F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S
IgG3 F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N I F S
IgG4 F F L Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S
EU 索引 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445
IgG1 C S V M H E A/G L H N H Y T Q K S L S L S P
IgG2 C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P
IgG3 C S V M H E A L H N R F T Q K S L S L S P
IgG4 C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S L
EU 索引 446 447
IgG1 G K
IgG2 G K
IgG3 G K
IgG4 G K
D E D E

图 17(续)

| EU 索引 | 108 | 109 | 110 | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 | 121 | 122 | 123 | 124 | 125 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_K$ | R | T | V | A | A | P | S | V | F | I | F | P | P | S | D | E | Q | L |
| $C_\lambda$ | Q | P | K | A | A | P | S | V | T | L | F | P | P | S | S | E | E | L |
| EU 索引 | 126 | 127 | 128 | 129 | 130 | 131 | 132 | 133 | 134 | 135 | 136 | 137 | 138 | 139 | 140 | 141 | 142 | 143 |
| $C_K$ | K | S | G | T | A | S | V | V | C | L | L | N | N | F | Y | P | R | E |
| $C_\lambda$ | Q | A | N | K | A | T | L | V | C | L | I | S | D | F | Y | P | G | A |
| EU 索引 | 144 | 145 | 146 | 147 | 148 | 149 | 150 | 151 | 152 | 153 |  | 154 | 155 | 156 | 157 | 158 | 159 | 160 |
| $C_K$ | A | K | V | Q | W | K | V | D | N | A |  | L | Q | S | G | N | S | Q |
| $C_\lambda$ | V | T | V | A | W | K | A | D | S | S | P | V | K | A | G |  |  | V |
| EU 索引 | 161 | 162 | 163 | 164 | 165 | 166 | 167 | 168 | 169 | 170 | 171 | 172 | 173 | 174 | 175 | 176 | 177 | 178 |
| $C_K$ | E | S | V | T | E | Q | D | S | K | D | S | T | Y | S | L | S | S | T |
| $C_\lambda$ | E | T | T | T | P | S | K | Q | S | N | N | K | Y | A | A | S | S | Y |
| EU 索引 | 179 | 180 | 181 | 182 | 183 | 184 | 185 | 186 | 187 | 188 | 189 | 190 | 191 | 192 | 193 | 194 | 195 | 196 |
| $C_K$ | L | T | L | S | K | A | D | Y | E | K | H | K | V | Y | A | C | E | V |
| $C_\lambda$ | L | S | L | T | P | E | Q | W | K | S | H | R | S | Y | S | C | Q | V |
| EU 索引 | 197 | 198 | 199 | 200 | 201 | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 | 207 | 208 | 209 | 210 | 211 | 212 | 213 | 214 |
| $C_K$ | T | H | Q | G | L | S | S | P | V | T | K | S | F | N | R | G | E | C |
| $C_\lambda$ | T | H | E | G |  |  | S | T | V | E | K | T | V | A | P | T | E | C |

图 18

**IgG1-WT (SEQ ID NO: 2)**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**IgG2-WT (SEQ ID NO: 3)**
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

**pI-iso1 (SEQ ID NO: 13)**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**pI-iso1(NF) (SEQ ID NO: 14)**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**pI-iso1(NF-VE) (SEQ ID NO: 15)**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**pI-iso1(NF-VE-DEDE) (SEQ ID NO:16)**
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGDEDE

**贝伐单抗 VH (SEQ ID NO: 9)**
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPT
YAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLV
TVSS

IgG1-434S (SEQ ID NO: 50)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPGK

IgG2-434S (SEQ ID NO: 51)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC_V_E_CPPCPAPPV_AGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF
RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPGK

IgG1-pI(6)-中性-至-DE (SEQ ID NO: 55)
AETKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALESGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSDTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG1-pI(6)-KR-至- 中性 (SEQ ID NO: 56)
ASTKGPSVFPLAPSSQSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHQPSNTQVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IgG1-pI(6)-KR-至-DE (SEQ ID NO: 57)
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图 19

CK-WT (SEQ ID NO: 1)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CK-pI(3) (SEQ ID NO: 17)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CK-pI(6) (SEQ ID NO: 8)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDDALQEGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLESPVTKSFNRGEC

CK-pI(6-DEDE) (SEQ ID NO: 18)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDDALQEGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLESPVTKSFNRGECDEDE

贝伐单抗 VL (SEQ ID NO: 10)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIK

CK-pI(3) (SEQ ID NO: 54)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CK-N152D S156E S202E (SEQ ID NO: 58)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDDALQEGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLESPVTKSFNRGEC

CK-K126Q K145Q K169Q (SEQ ID NO: 59)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLQSGTASVVCLLNNFYPREAQVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SQDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

CK-K126E K145E K169E (SEQ ID NO: 60)
RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图 20

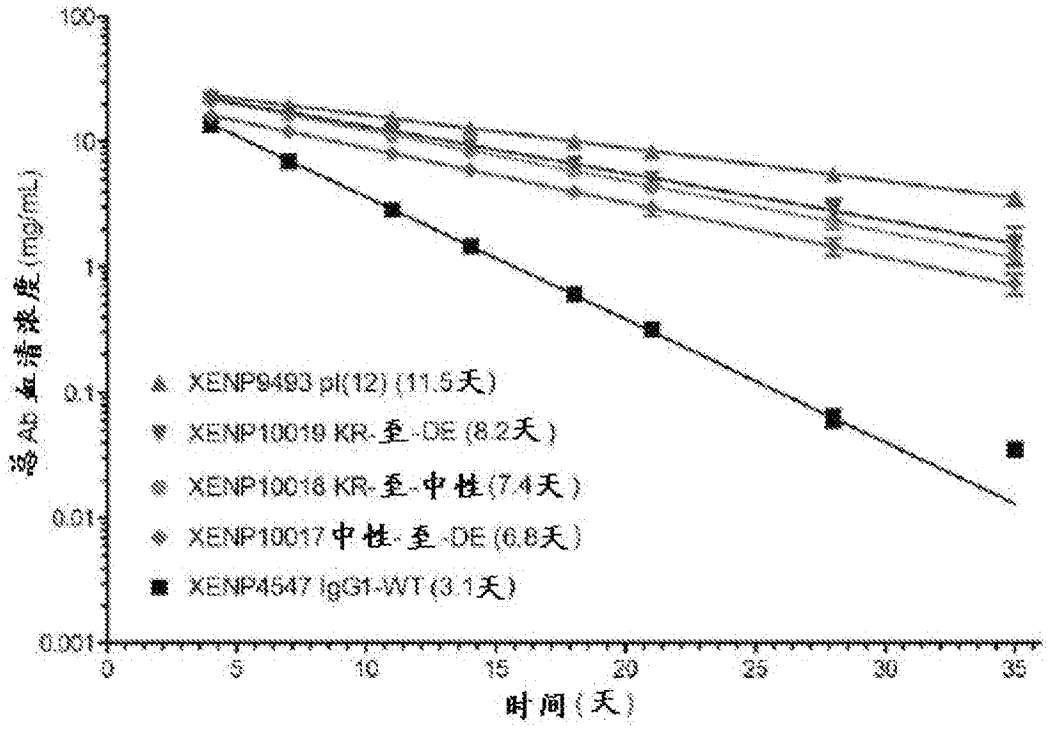

总 Ab 血清浓度 (mg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
5
10
15
20
25
30
35
时间 (天)
XENP9493 pI(12) (11.5天)
XENP10019 KR-至-DE (8.2天)
XENP10018 KR-至-中性 (7.4天)
XENP10017 中性-至-DE (6.8天)
XENP4547 IgG1-WT (3.1天)

图 21

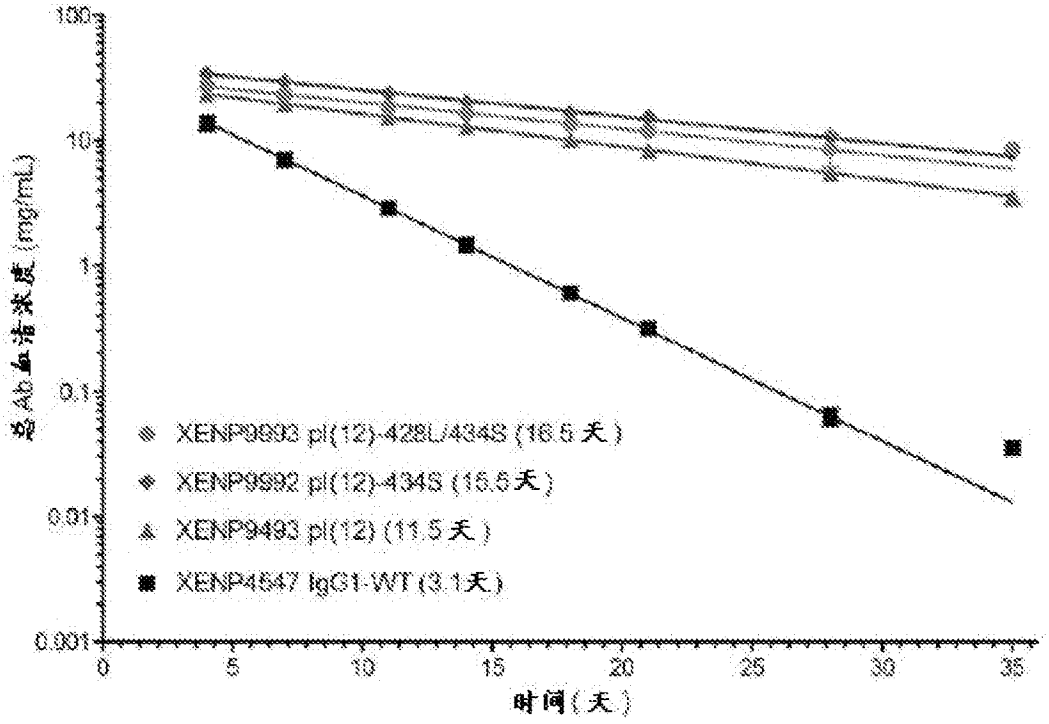

总 Ab 血清浓度 (mg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
5
10
15
20
25
30
35
时间 (天)
XENP9693 pI(12)-428L/434S (16.5 天)
XENP9692 pI(12)-434S (16.5天)
XENP9493 pI(12) (11.5 天)
XENP4547 IgG1-WT (3.1天)

图 22

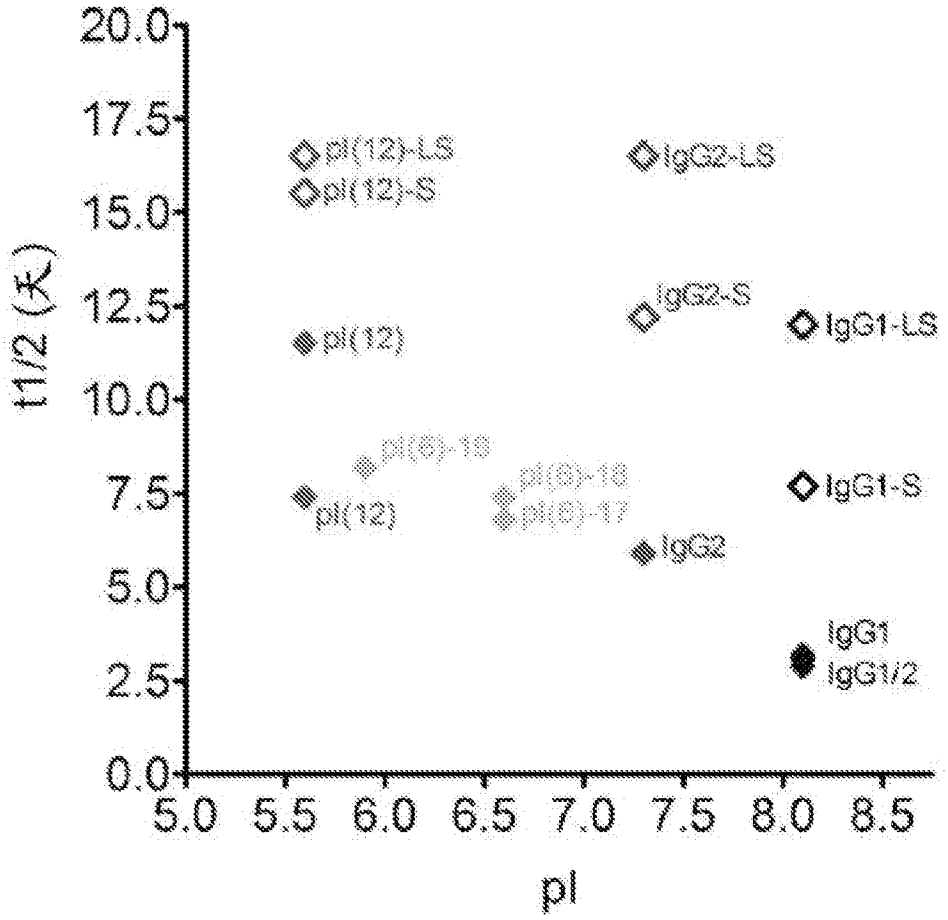

20.0
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
t1/2 (天)
5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5
pI
pI(12)-LS
pI(12)-S
pI(12)
pI(6)-18
pI(12)
pI(6)-18
pI(6)-17
IgG2-LS
IgG2-S
IgG2
IgG1-LS
IgG1-S
IgG1
IgG1/2

图 23

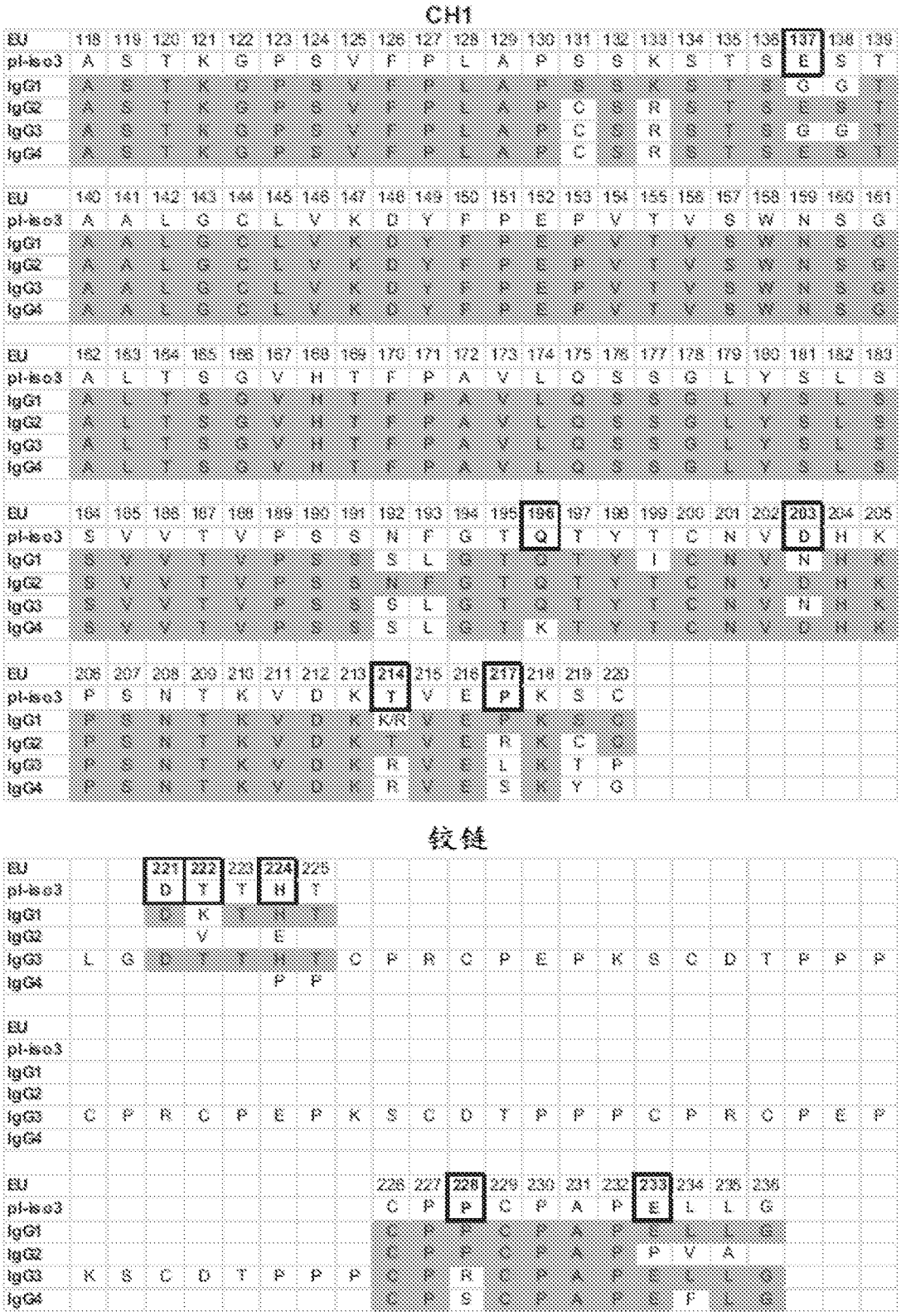



图 24

CH2

| EU | 237 | 238 | 239 | 240 | 241 | 242 | 243 | 244 | 245 | 246 | 247 | 248 | 249 | 250 | 251 | 252 | 253 | 254 | 255 | 256 | 257 | 258 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pl-iso3 | G | P | S | V | F | L | F | P | P | K | P | K | D | T | L | M | I | S | R | T | P | E |
| IgG1 | G | P | S | V | F | L | F | P | P | K | P | K | D | T | L | M | I | S | R | T | P | E |
| IgG2 | G | P | C | V | F | L | F | P | P | K | P | K | D | T | L | M | I | S | R | T | P | E |
| IgG3 | G | P | S | V | F | L | F | P | P | K | P | K | D | T | L | M | I | S | R | T | P | E |
| IgG4 | G | P | S | V | F | L | F | P | P | K | P | K | D | T | L | M | I | S | R | T | P | E |

| EU | 259 | 260 | 261 | 262 | 263 | 264 | 265 | 266 | 267 | 268 | 269 | 270 | 271 | 272 | 273 | 274 | 275 | 276 | 277 | 278 | 279 | 280 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pl-iso3 | V | T | C | V | V | V | D | V | S | H | E | D | P | E | V | Q | F | N | W | Y | V | D |
| IgG1 | V | T | C | V | V | V | D | V | S | H | E | D | P | E | V | K | F | N | W | Y | V | D |
| IgG2 | V | T | C | V | V | V | D | V | S | H | E | D | P | E | V | Q | F | N | W | Y | V | D |
| IgG3 | V | T | C | V | V | V | D | V | S | H | E | D | P | E | V | Q | F | K | W | Y | V | D |
| IgG4 | V | T | C | V | V | V | D | V | S | Q | E | D | P | E | V | Q | F | N | W | Y | V | D |

| EU | 281 | 282 | 283 | 284 | 285 | 286 | 287 | 288 | 289 | 290 | 291 | 292 | 293 | 294 | 295 | 296 | 297 | 298 | 299 | 300 | 301 | 302 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pl-iso3 | G | V | E | V | H | N | A | K | T | K | P | R | E | E | Q | F | N | S | T | F | R | V |
| IgG1 | G | V | E | V | H | N | A | K | T | K | P | R | E | E | Q | Y | N | S | T | Y | R | V |
| IgG2 | G | V/M | E | V | H | N | A | K | T | K | P | R | E | E | Q | F | N | S | T | F | R | V |
| IgG3 | G | V | E | V | H | N | A | K | T | K | P | R | E | E | Q | Y | N | S | T | F | R | V |
| IgG4 | G | V | E | V | H | N | A | K | T | K | P | R | E | E | Q | F | N | S | T | Y | R | V |

| EU | 303 | 304 | 305 | 306 | 307 | 308 | 309 | 310 | 311 | 312 | 313 | 314 | 315 | 316 | 317 | 318 | 319 | 320 | 321 | 322 | 323 | 324 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pl-iso3 | V | S | V | L | T | V | V | H | Q | D | W | L | N | G | K | E | Y | K | C | K | V | S |
| IgG1 | V | S | V | L | T | V | L | H | Q | D | W | L | N | G | K | E | Y | K | C | K | V | S |
| IgG2 | V | S | V | L | T | V | V | H | Q | D | W | L | N | G | K | E | Y | K | C | K | V | S |
| IgG3 | V | S | V | L | T | V | L | H | Q | D | W | L | N | G | K | E | Y | K | C | K | V | S |
| IgG4 | V | S | V | L | T | V | L | H | Q | D | W | L | N | G | K | E | Y | K | C | K | V | S |

| EU | 325 | 326 | 327 | 328 | 329 | 330 | 331 | 332 | 333 | 334 | 335 | 336 | 337 | 338 | 339 | 340 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| pl-iso3 | N | K | A | L | P | A | P | I | E | K | T | I | S | K | T | K |
| IgG1 | N | K | A | L | P | A | P | I | E | K | T | I | S | K | A | K |
| IgG2 | N | K | G | L | P | A | P | I | E | K | T | I | S | K | T | K |
| IgG3 | N | K | A | L | P | A | P | I | E | K | T | I | S | K | T | K |
| IgG4 | N | K | G | L | P | S | S | I | E | K | T | I | S | K | A | K |

图 24(续)

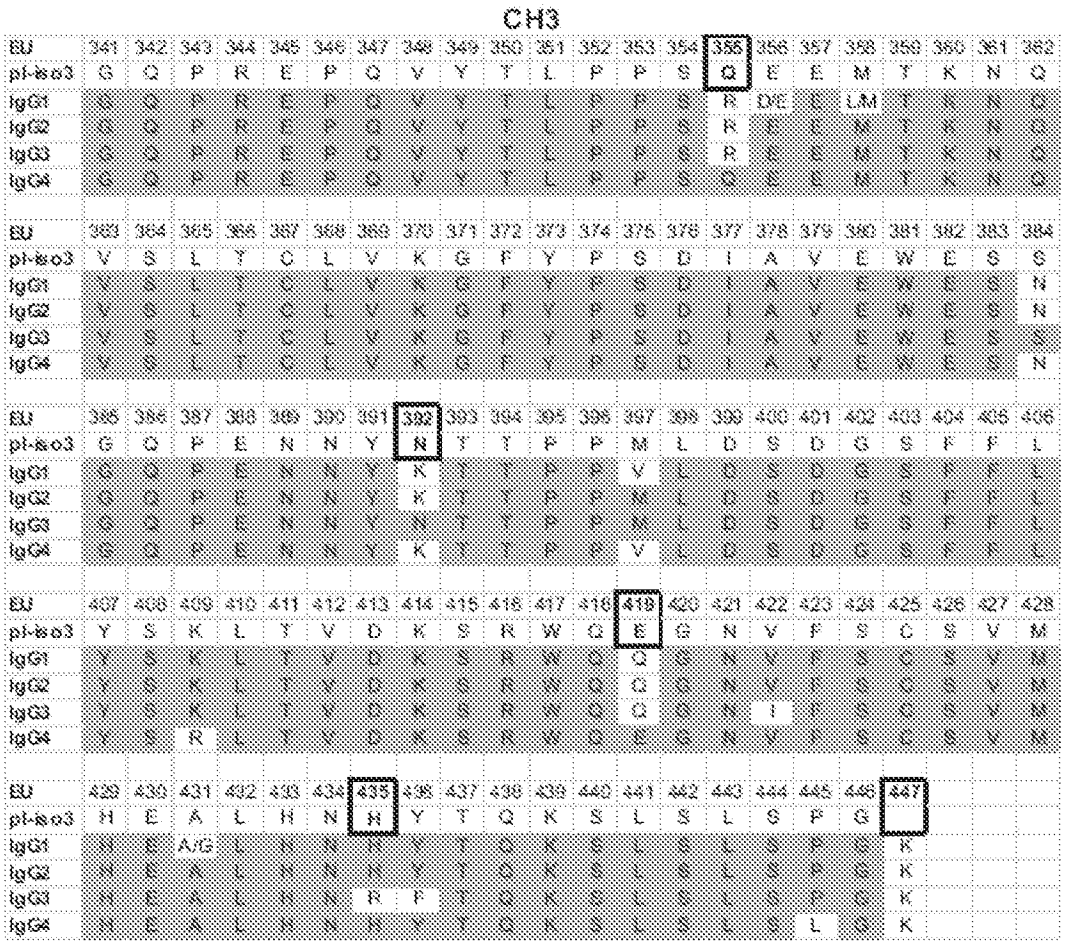

CH3
EU 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362
pI-seq3 G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q
IgG1 G Q P R E P Q V Y T L P P S R D/E E L/M T K N Q
IgG2 G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q
IgG3 G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q
IgG4 G Q P R E P Q V Y T L P P S Q E E M T K N Q
EU 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384
pI-seq3 V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S S
IgG1 V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N
IgG2 V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N
IgG3 V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S S
IgG4 V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N
EU 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406
pI-seq3 G Q P E N N Y N T T P P M L D S D G S F F L
IgG1 G Q P E N N Y K T T P P V L E S D G S F F L
IgG2 G Q P E N N Y K T T P P M L D N D G S F F L
IgG3 G Q P E N N Y N T T P P M L D S D G S F F L
IgG4 G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L
EU 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428
pI-seq3 Y S K L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M
IgG1 Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M
IgG2 Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M
IgG3 Y S K L T V D K S R W Q Q G N I F S C S V M
IgG4 Y S R L T V D K S R W Q E G N V F S C S V M
EU 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447
pI-seq3 H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
IgG1 H E A/G L N N H Y T Q K S L S L S P G K
IgG2 H E A L N N H Y T Q K S L S L S P G K
IgG3 H E A L N N R F T Q K S L S L S P G K
IgG4 H E A L H N H Y T Q K S L S L S L G K

图 24( 续 )

IgG1 DKTHTCPPCPAPELLG
pI_Iso3 DTTHTCPPCPAPELLG

存在于IgG3中的DTTHT

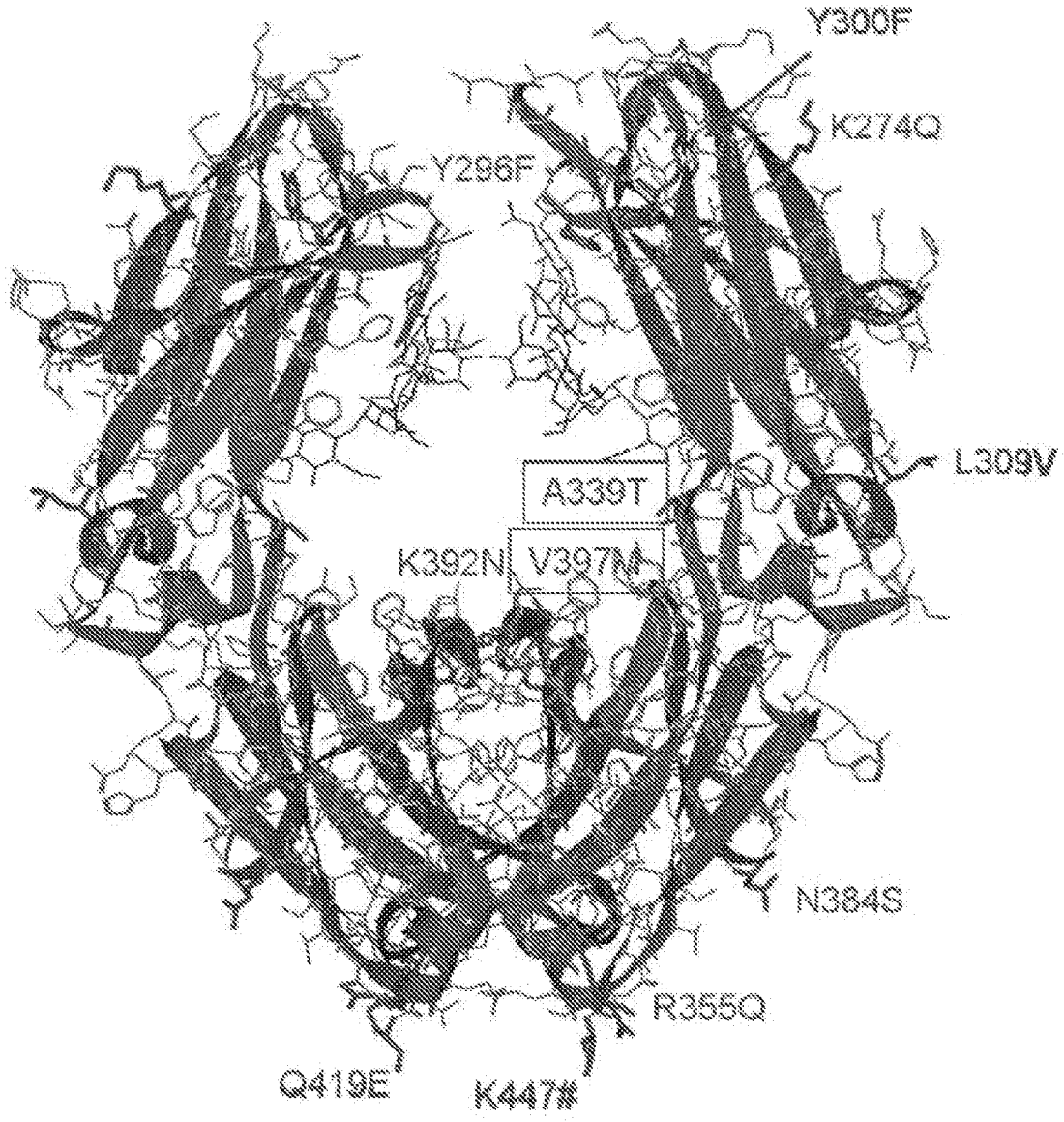
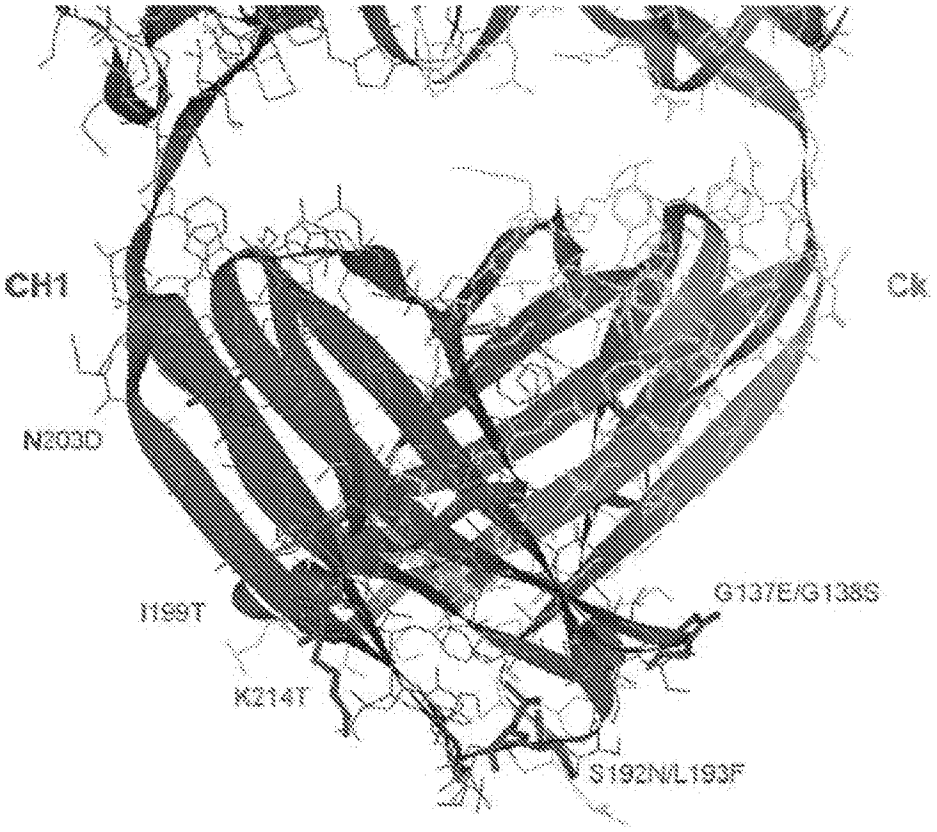



图 25




*pI iso3-SL具有192S/193L

*pI-iso3-仅电荷含有所有pI降低的取代(例如N203D),但不含有不影响电荷的邻近同种型突变(例如I199T)。

图 26

| EU | 108 | 109 | 110 | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 | 121 | 122 | 123 | 124 | 125 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cκ | R | T | V | A | A | P | S | V | F | I | F | P | P | S | D | E | Q | L |
| EU | 126 | 127 | 128 | 129 | 130 | 131 | 132 | 133 | 134 | 135 | 136 | 137 | 138 | 139 | 140 | 141 | 142 | 143 |
| Cκ | [illegible] | S | G | T | A | S | V | V | C | L | L | N | N | F | Y | P | R | E |
| EU | 144 | 145 | 146 | 147 | 148 | 149 | 150 | 151 | 152 | 153 | 154 | 155 | 156 | 157 | 158 | 159 | 160 | |
| Cκ | A | [illegible] | V | Q | W | K | V | D | N | A | L | Q | S | G | N | S | Q | |
| EU | 161 | 162 | 163 | 164 | 165 | 166 | 167 | 168 | 169 | 170 | 171 | 172 | 173 | 174 | 175 | 176 | 177 | 178 |
| Cκ | E | S | V | T | E | Q | D | S | [illegible] | D | S | T | Y | S | L | S | S | T |
| EU | 179 | 180 | 181 | 182 | 183 | 184 | 185 | 186 | 187 | 188 | 189 | 190 | 191 | 192 | 193 | 194 | 195 | 196 |
| Cκ | L | T | L | S | K | A | D | Y | E | K | H | K | V | Y | A | C | E | V |
| EU | 197 | 198 | 199 | 200 | 201 | 202 | 203 | 204 | 205 | 206 | 207 | 208 | 209 | 210 | 211 | 212 | 213 | 214 |
| Cκ | T | H | Q | G | L | S | S | P | V | T | [illegible] | S | F | N | R | G | E | C |

图 27

IgG-pI-iso2 (SEQ ID NO: 19)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-iso2-434S (SEQ ID NO: 61)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS
CSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-iso2-SL-434S (SEQ ID NO: 65)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS
CSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-iso2-SL (SEQ ID NO: 20)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVV
SVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-iso2-杵电荷 (SEQ ID NO: 21)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSEGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-iso2-杵电荷-434S (SEQ ID NO: 67)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSEGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFP
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSC
SVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-iso3 (SEQ ID NO: 22)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF
RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN

QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-Ile3-434S (SEQ ID NO: 62)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-Ile3-SL-434S (SEQ ID NO: 63)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN
STFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQEGNVFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-Ile3-SL-428L/434S (SEQ ID NO: 64)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF
RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGN
VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-Ile3-SL (SEQ ID NO: 23)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF
RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-Ile3-抗生肽 (SEQ ID NO: 24)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSEGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IgG-pI-Ile3-抗生肽-434S (SEQ ID NO: 66)
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSEGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVDHKPSNTKVDKTVEPKSCDTTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYNTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGN
VFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

IgG1-pI(7) (SEQ ID NO: 25)
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSEEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYETTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**IgG1-pI(7)-434S (SEQ ID NO: 68)**
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSEEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYETTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

**IgG1-pI(11) (SEQ ID NO: 26)**
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYECEVSNEALPAPIEETISKAKGQPREPQVYTLPPSEEEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYETTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**IgG1/2-pI(7) (SEQ ID NO: 27)**
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSEEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYETTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**IgG1/2_pI(7)-434S (SEQ ID NO: 69)**
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSEEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYETTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHSHYTQKSLSLSPG

**IgG1/2-pI(11) (SEQ ID NO: 28)**
ASTKGPSVFPLAPSSESTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHEPSNTEVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVEFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYECEVSNEGLPAPIEETISKTKGQPREPQVYTLPPSEEEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYETTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

**CK-pI(4) (SEQ ID NO: 29)**
RTVAAPSVFIFPPSDEQLESGTASVVCLLNNFYPREAEVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SEDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTESFNRGEC

**CK-Iso(3) (SEQ ID NO: 30)**
QTVAAPSVFIFPPSDEQLQSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHEGLSSPVTKSFNRGEC

**CK-Iso(4) (SEQ ID NO: 31)**
QTVAAPSVFIFPPSDEQLQSGTASVVCLLNNFYPREATVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHEGLSSPVTKSFNRGEC

CK-Iso(5) (SEQ ID NO: 32)
QTVAAPSVFIFPPSDEELQSGTASVVCLLNNFYPREATVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHEGLSSPVTKSFNRGEC

CK-Iso(6) (SEQ ID NO: 33)
QTVAAPSVFIFPPSDEELQSGTASVVCLLNDFYPREATVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHEGLSSPVTKSFNRGEC

图 28

| 位置 | WT | 暴露分数（平均值） | ΔE Glu（平均值） |
|---|---|---|---|
| 246 | K | 0.60 | -0.65 |
| 248 | K | 0.21 | -0.16 |
| 255 | R | 0.37 | 1.36 |
| 274 | K | 0.57 | -0.95 |
| 288 | K | 0.58 | -0.81 |
| 290 | K | 0.42 | -0.23 |
| 292 | R | 0.51 | 0.64 |
| 301 | R | 0.29 | 0.17 |
| 317 | K | 0.28 | 1.75 |
| 320 | K | 0.26 | -0.22 |
| 322 | K | 0.21 | -0.43 |
| 326 | K | 0.71 | -0.58 |
| 334 | K | 0.35 | -0.20 |
| 338 | K | 0.08 | 1.21 |
| 340 | K | 0.72 | -0.57 |
| 344 | R | 0.45 | 0.28 |
| 355 | R | 0.78 | -0.28 |
| 360 | K | 0.32 | -1.26 |
| 370 | K | 0.13 | -0.45 |
| 392 | K | 0.31 | 0.08 |
| 409 | K | 0.01 | 1.19 |
| 414 | K | 0.22 | 0.19 |
| 416 | R | 0.28 | 0.07 |
| 439 | K | 0.30 | -0.15 |

图 29

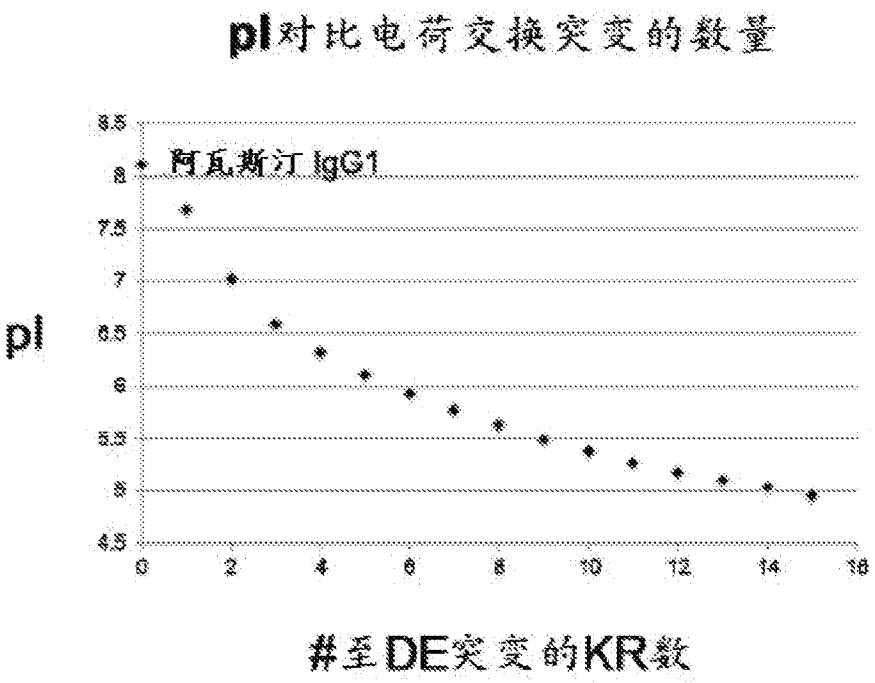

pI对比电荷交换突变的数量
阿瓦斯汀 IgG1
pI
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
0
2
4
6
8
10
12
14
16
#至DE突变的KR数

图 30

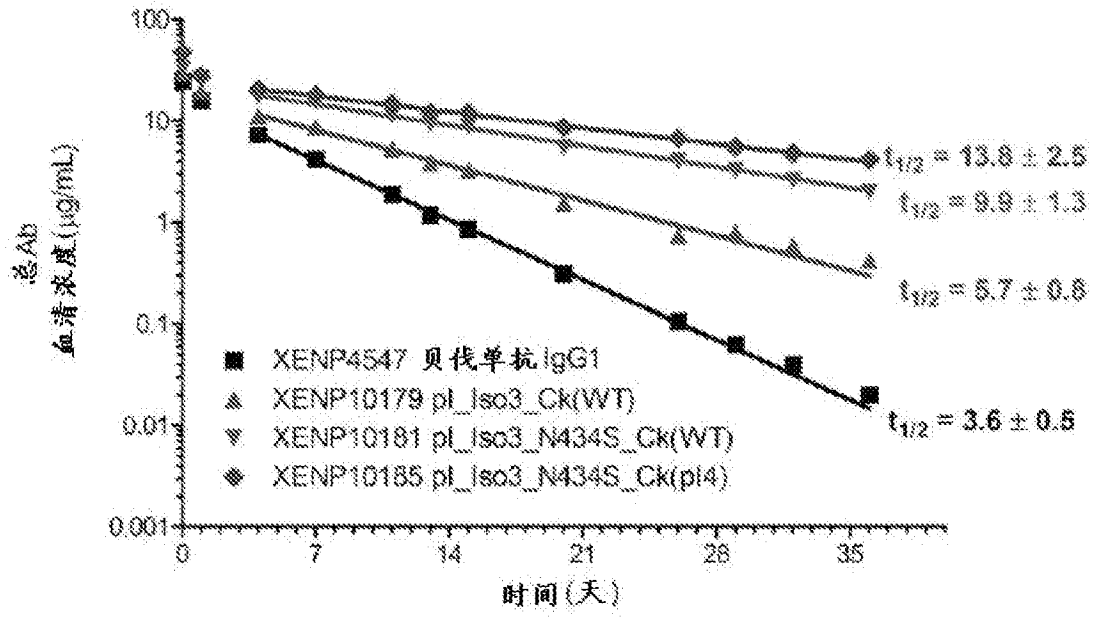

总Ab
血清浓度(μg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
7
14
21
28
35
时间(天)
XENP4547 贝伐单抗 IgG1
XENP10179 pI_Iso3_Ck(WT)
XENP10181 pI_Iso3_N434S_Ck(WT)
XENP10185 pI_Iso3_N434S_Ck(pI4)
t1/2 = 13.8 ± 2.5
t1/2 = 8.9 ± 1.3
t1/2 = 5.7 ± 0.8
t1/2 = 3.6 ± 0.5

图 31

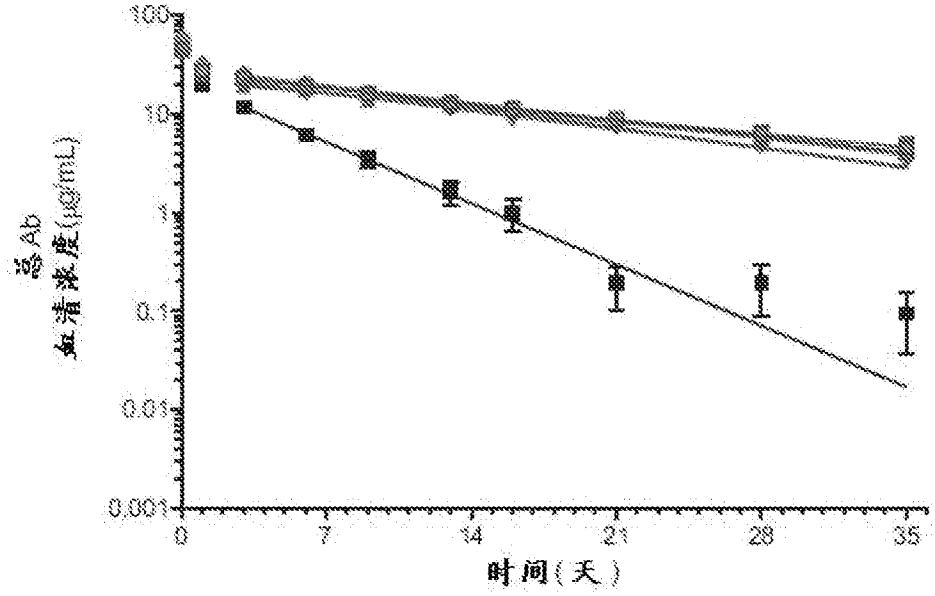

100
10
1
0.1
0.01
0.001
总Ab
血清浓度(μg/mL)
0
7
14
21
28
35
时间(天)
贝伐单抗(IgG1-WT) t1/2 = 3.7 ± 1.1
IgG2-434S t1/2 = 14.4 ± 1.3
IgG1-CH1-pI(6)-434S-CK-pI(6) t1/2 = 15.8 ± 2.8
IgG-pI-Iso3-SL-434S-CK-WT t1/2 = 11.5 ± 1.3
IgG-pI-Iso2-SL-434S-CK-WT t1/2 = 10.7 ± 1.7
IgG-pI-Iso3-仅电荷-434S-CK-WT t1/2 = 12.0 ± 2.1
IgG-pI-Iso3-SL-434S-CK-Iso(5) t1/2 = 13.2 ± 1.2

图 32

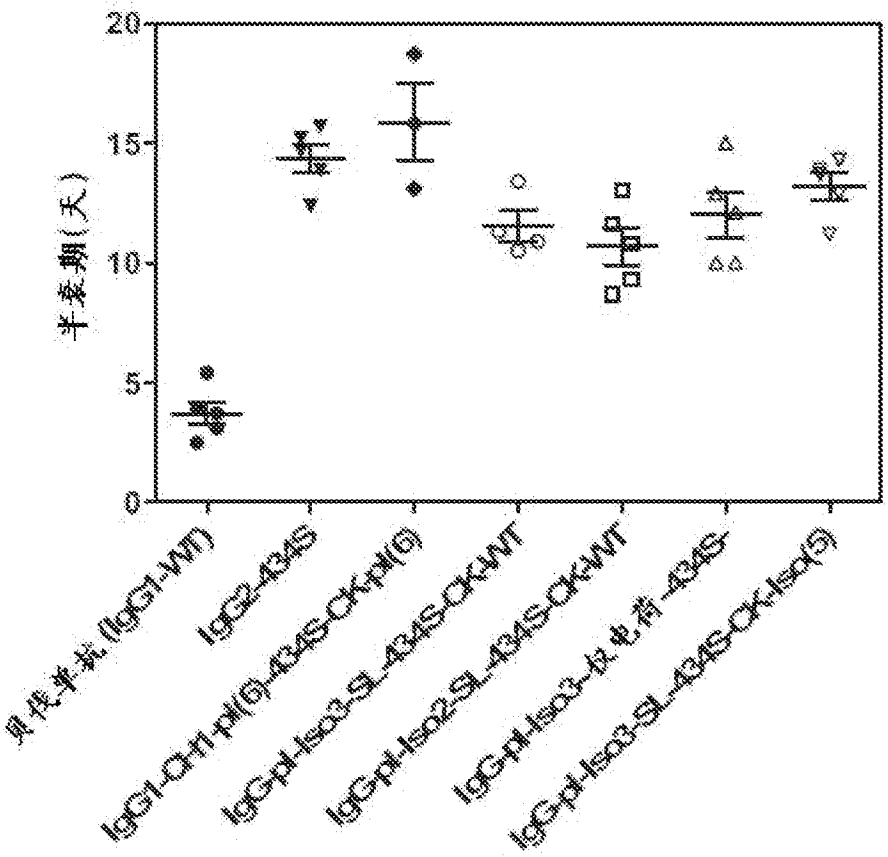

20
15
10
5
0
半衰期(天)
贝伐单抗(IgG1-NT)
IgG2-434S
IgG1-CH1+H(6)-434S-CK+H(6)
IgG-pI-Isc3-S_434S-CK-NT
IgG-pI-Isc2-S_434S-CK-NT
IgG-pI-Isc3-贝伐单抗-434S
IgG-pI-Isc3-S_434S-CK-Isc(6)

图 33

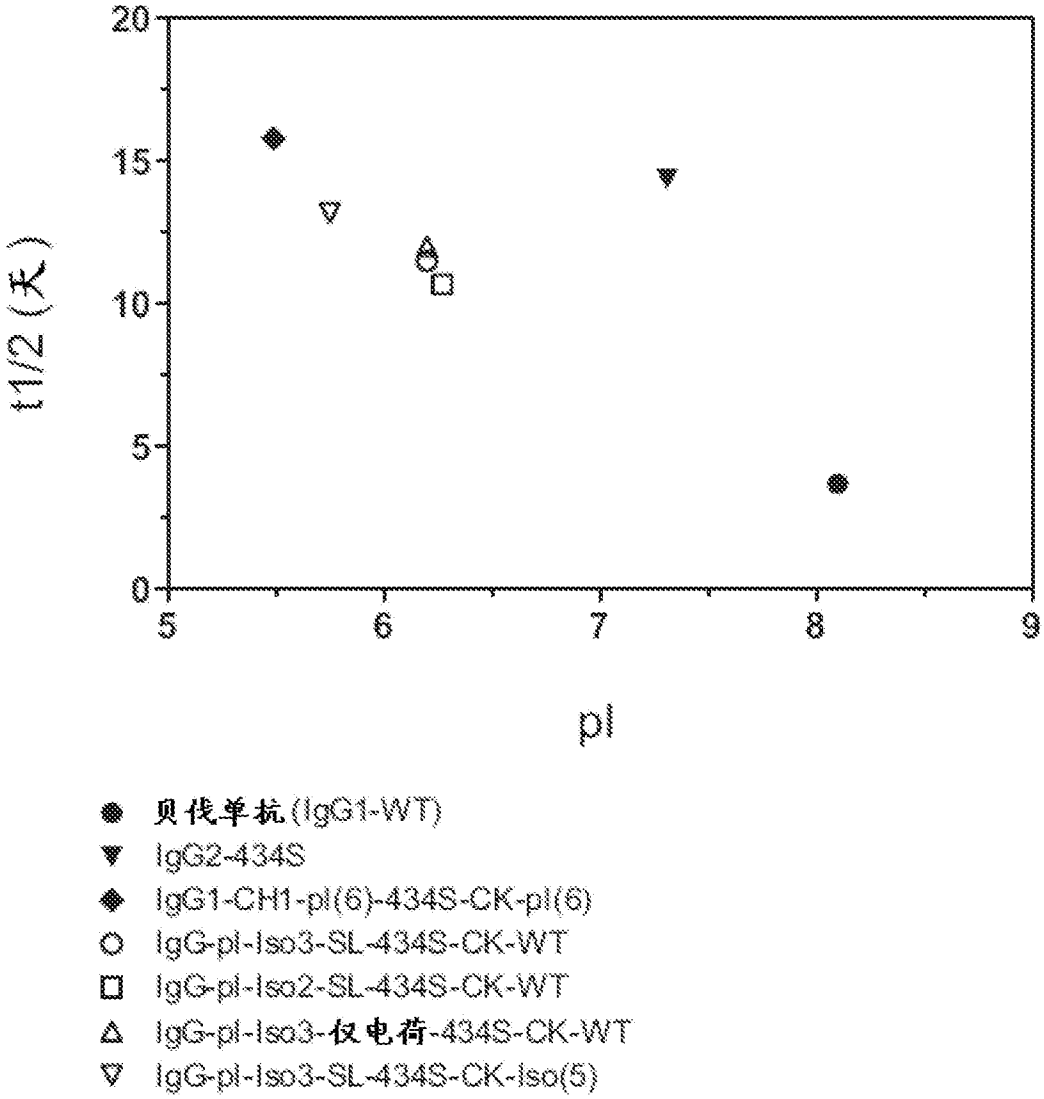

20
15
10
5
0
t1/2 (天)
5
6
7
8
9
pI
贝伐单抗(IgG1-WT)
IgG2-434S
IgG1-CH1-pI(6)-434S-CK-pI(6)
IgG-pI-Iso3-SL-434S-CK-WT
IgG-pI-Iso2-SL-434S-CK-WT
IgG-pI-Iso3-仅电荷-434S-CK-WT
IgG-pI-Iso3-SL-434S-CK-Iso(5)

图 34

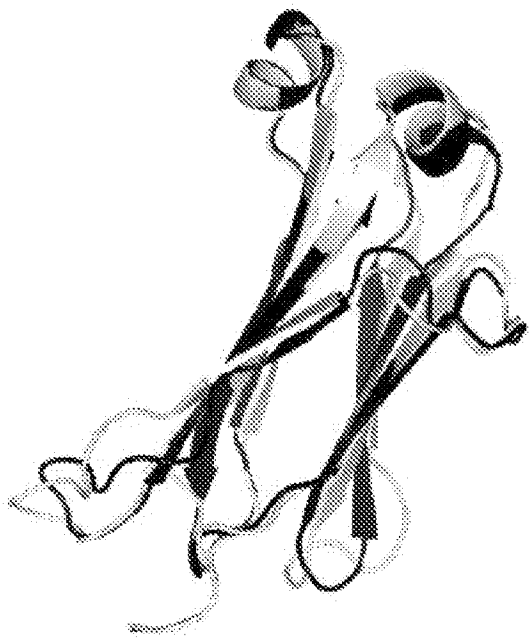



图 35

| 氨基酸 | pI |
|---|---|
| 丙氨酸<br>Ala A | 6.00 |
| 精氨酸<br>Arg R | 11.15 |
| 天冬酰胺<br>Asn N | 5.41 |
| 天冬氨酸<br>Asp D | 2.77 |
| 半胱氨酸<br>Cys C | 5.02 |
| 谷氨酸<br>Glu E | 3.22 |
| 谷氨酰胺<br>Gln Q | 5.65 |
| 甘氨酸<br>Gly G | 5.97 |
| 组氨酸<br>His H | 7.47 |
| 异亮氨酸<br>Ile I | 5.94 |
| 亮氨酸<br>Leu L | 5.98 |
| 赖氨酸<br>Lys K | 9.59 |
| 甲硫氨酸<br>Met M | 5.74 |
| 苯丙氨酸<br>Phe F | 5.48 |
| 脯氨酸<br>Pro P | 6.30 |
| 丝氨酸<br>Ser S | 5.68 |
| 苏氨酸<br>Thr T | 5.64 |
| 色氨酸<br>Trp W | 5.89 |
| 酪氨酸<br>Tyr Y | 5.66 |
| 缬氨酸<br>Val V | 5.96 |

图 36

| XenP# | 名称 (HC) | SEQ ID NO (HC) | 名称 (LC) | SEQ ID NO (LC) | 计算的 pI | # KR | Δ KR (对比 WT) | # DE | ΔDE (对比 WT) | 电荷状态 | 对比 IgG1 # HC 突变数 | 对比 IgG1 # LC 突变数 | 突变的总数 # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XENP1004547 | IgG1-WT | 2 | Ck-WT | 112 | 8.10 | 122 | 0 | 116 | 0 | 0 | | 0 | 27 |
| XENP1006384 | IgG2-WT | 3 | Ck-WT | 113 | 7.31 | 118 | -4 | 118 | 2 | 0 | 27 | 0 | 27 |
| NA | IgG3-WT | 4 | Ck-WT | na | | | | | | | 22 | | 22 |
| NA | IgG4-WT | 5 | Ck-WT | na | | | | | | | 28 | | 28 |
| XENP1007349 | IgG1/2-HC | 6 | Ck-WT | 114 | 8.11 | 120 | -2 | 114 | -2 | 0 | 11 | 0 | 11 |
| XENP1005653 | IgG1-4345 | 50 | Ck-WT | 115 | 8.1 | 122 | 0 | 116 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| XENP1006369 | IgG2-4345 | 51 | Ck-WT | 116 | 7.31 | 118 | -4 | 118 | 2 | 0 | 28 | 0 | 28 |
| XENP1009491 | IgG1-CH1-pI(6) | 7 | Ck-WT | 1 | 6.21 | 116 | -6 | 128 | 12 | -18 | 6 | 0 | 6 |
| XENP1009492 | IgG1-WT | 2 | Ck-pI(6) | 8 | 6.21 | 116 | -6 | 126 | 12 | -18 | 0 | 6 | 6 |
| XENP1009493 | IgG1-CH1-pI(6) | 192 | Ck-pI(6) | 117 | 5.49 | 110 | -12 | 140 | 24 | -30 | 6 | 6 | 12 |
| XENP1009494 | IgG1-CH1-pI(6)-4345 | 52 | Ck-pI(6) | 117 | 5.49 | 110 | -12 | 140 | 24 | -30 | 7 | 6 | 13 |
| XENP1009495 | IgG1-CH1-pI(6)-428L/434S | 53 | Ck-pI(6) | 117 | 5.49 | 110 | -12 | 140 | 24 | -30 | 8 | 6 | 14 |
| XENP1010088 | IgG1-WT | 2 | Ck-pI(3) | 120 | 8.68 | 116 | -6 | 122 | 6 | -6 | 0 | 3 | 3 |
| XENP1010089 | IgG1-WT | 2 | Ck-pI(6-DEDE) | 121 | 5.85 | 116 | -6 | 136 | 20 | -20 | 0 | 10 | 10 |
| XENP1010090 | IgG2-WT | 3 | Ck-pI(3) | 122 | 6.16 | 112 | -10 | 124 | 8 | -12 | 27 | 3 | 30 |
| XENP1010091 | IgG2-WT | 3 | Ck-pI(6) | 123 | 5.88 | 112 | -10 | 130 | 14 | -16 | 27 | 6 | 33 |
| XENP1010092 | IgG2-WT | 3 | Ck-pI(6-DEDE) | 124 | 5.58 | 112 | -10 | 138 | 22 | -26 | 27 | 10 | 37 |
| XENP1010093 | pI-iso1 | 13 | Ck-WT | 125 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 13 | 0 | 13 |
| XENP1010094 | pI-iso1(NF) | 14 | Ck-WT | 126 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 15 | 0 | 15 |
| XENP1010095 | pI-iso1(NF-VE) | 15 | Ck-WT | 127 | 6.16 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 19 | 0 | 19 |
| XENP1010096 | pI-iso1(NF-VE) | 15 | Ck-pI(3) | 128 | 5.63 | 104 | -18 | 128 | 12 | -24 | 19 | 3 | 22 |
| XENP1010101 | pI-iso1(NF-VE) | 15 | Ck-pI(6) | 129 | 5.43 | 104 | -18 | 134 | 18 | -30 | 19 | 6 | 25 |
| XENP1010102 | pI-iso1(NF-VE) | 15 | Ck-pI(6-DEDE) | 130 | 5.23 | 104 | -18 | 142 | 26 | -36 | 19 | 10 | 29 |
| XENP1010103 | pI-iso1(NF-VE-DEDE) | 15 | Ck-WT | 131 | 5.79 | 110 | -12 | 130 | 14 | -20 | 22 | 0 | 22 |

图 37A

| XenP# | 名称(HC) | SEQ ID NO (HC) | 名称(LC) | SEQ ID NO (LC) | 计算的pI | # KR | Δ KR (对比WT) | # DE | Δ DE (对比WT) | 电荷状态 | 对比IgG1 # HC 突变数 | 对比IgG1 # LC 突变数 | 突变的总数# |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XENP010104 | pI-iso1(NF-YE-DEDE) | 16 | Ck-pI(3) | 132 | 5.37 | 104 | -18 | 136 | 20 | -32 | 22 | 3 | 25 |
| XENP010105 | pI-iso1(NF-YE-DEDE) | 16 | Ck-pI(6) | 133 | 5.22 | 104 | -18 | 142 | 26 | -36 | 22 | 6 | 28 |
| XENP010106 | pI-iso1(NF-YE-DEDE) | 16 | Ck-pI(6-DEDE) | 134 | 5.07 | 104 | -18 | 150 | 34 | -46 | 22 | 10 | 32 |
| XENP010107 | IgG1-pI(7) | 25 | Ck-pI(4) | 135 | 5.31 | 100 | -18 | 136 | 20 | -36 | 7 | 4 | 11 |
| XENP010108 | IgG1-pI(11) | 26 | Ck-pI(4) | 136 | 4.98 | 92 | -22 | 144 | 28 | -50 | 11 | 4 | 15 |
| XENP010109 | IgG1/2-pI(7) | 27 | Ck-pI(4) | 137 | 5.36 | 100 | -30 | 134 | 18 | -46 | 17 | 4 | 21 |
| XENP010110 | IgG1/2-pI(11) | 28 | Ck-pI(4) | 145 | 5.01 | 92 | -22 | 142 | 26 | -46 | 21 | 4 | 25 |
| XENP010017 | IgG1-pI(6)-中性-柔-DE | 56 | CK-K152D S15EE S20EE | 138 | 6.59 | 122 | 0 | 128 | 12 | -6 | 3 | 3 | 6 |
| XENP010018 | IgG1-pI(6)-KR-柔-中性 | 57 | CK-K126Q K145Q K169Q | 139 | 6.58 | 110 | -12 | 116 | 0 | -8 | 3 | 3 | 6 |
| XENP010019 | IgG1-pI(6)-KR-柔-DE | 58 | CK-K126E K145E K169E | 140 | 5.92 | 110 | -12 | 128 | 12 | -16 | 3 | 3 | 6 |
| XENP010172 | IgG-pI-iso2 | 19 | Ck-WT | 141 | 6.27 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 28 | 0 | 28 |
| XENP010175 | IgG-pI-iso3 | 22 | Ck-WT | 142 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 19 | 0 | 19 |
| XENP010180 | IgG-pI-iso2-434S | 62 | Ck-WT | 143 | 6.27 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 29 | 0 | 29 |
| XENP010181 | IgG-pI-iso3-434S | 63 | Ck-WT | 144 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 20 | 0 | 20 |
| XENP010183 | IgG-pI-iso2 | 19 | Ck-pI(4) | 145 | 5.55 | 102 | -20 | 128 | 12 | -26 | 28 | 4 | 32 |
| XENP010185 | IgG-pI-iso3 | 22 | Ck-pI(4) | 145 | 5.54 | 102 | -20 | 130 | 14 | -26 | 19 | 4 | 23 |
| XENP010184 | IgG-pI-iso2-434S | 62 | Ck-pI(4) | 145 | 5.55 | 102 | -20 | 126 | 12 | -26 | 29 | 4 | 33 |
| XENP010186 | IgG-pI-iso3-434S | 63 | Ck-pI(4) | 145 | 5.54 | 102 | -20 | 130 | 14 | -26 | 20 | 4 | 24 |
| XENP010265 | IgG-pI-iso3-222K | 70 | 任何轻链 | 170 | 6.31 | 112 | -10 | 122 | 6 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010266 | IgG-pI-iso3-274K | 71 | 任何轻链 | 171 | 6.31 | 112 | -10 | 122 | 6 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010267 | IgG-pI-iso3-296Y | 72 | 任何轻链 | 172 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010268 | IgG-pI-iso3-300Y | 73 | 任何轻链 | 173 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010269 | IgG-pI-iso3-309L | 74 | 任何轻链 | 174 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |

图 37B

| XenP# | 名称(HC) | SEQ ID NO (HC) | 名称(LC) | SEQ ID NO (LC) | 计算的pI | # KR | Δ KR (对比WT) | # DE | Δ DE (对比WT) | 电荷状态 | 对比IgG1 # HC 突变数 | 对比IgG1 # LC 突变数 | 突变的总数# |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XENP010270 | IgG-pi-iso3-339A | 75 | 任何轻链 | 175 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010271 | IgG-pi-iso3-355Q | 76 | 任何轻链 | 176 | 6.31 | 112 | -10 | 122 | 6 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010272 | IgG-pi-iso3-384N | 77 | 任何轻链 | 177 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010273 | IgG-pi-iso3-392K | 78 | 任何轻链 | 178 | 6.31 | 112 | -10 | 122 | 6 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010274 | IgG-pi-iso3-397V | 79 | 任何轻链 | 179 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010275 | IgG-pi-iso3-419Q | 80 | 任何轻链 | 180 | 6.31 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010276 | IgG-pi-iso3-296Y/300Y | 81 | 任何轻链 | 181 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010277 | IgG-pi-iso3-384N/392K/397V | 82 | 任何轻链 | 182 | 6.31 | 112 | -10 | 122 | 6 | -10 | 16 | 0 | 16 |
| XENP010278 | IgG-pi-iso3-137G | 83 | 任何轻链 | 183 | 6.31 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010279 | IgG-pi-iso3-138G | 84 | 任何轻链 | 184 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010280 | IgG-pi-iso3-192S | 85 | 任何轻链 | 185 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010281 | IgG-pi-iso3-193L | 86 | 任何轻链 | 186 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010282 | IgG-pi-iso3-199I | 87 | 任何轻链 | 187 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010283 | IgG-pi-iso3-203N | 88 | 任何轻链 | 188 | 6.31 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010284 | IgG-pi-iso3-214K | 89 | 任何轻链 | 189 | 6.31 | 112 | -10 | 122 | 6 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010285 | IgG-pi-iso3-137G/138G | 90 | 任何轻链 | 146 | 6.31 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010286 | IgG-pi-iso3-SL | 23 | Ck-WT | 194 | 6.30 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010287 | IgG-pi-iso3-199I/203N | 91 | 任何轻链 | 195 | 6.31 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010288 | IgG-pi-iso3-214K/222K | 92 | 任何轻链 | 196 | 6.44 | 114 | -8 | 122 | 6 | -8 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010289 | IgG-pi-iso3-138G/192S/193L | 93 | 任何轻链 | 197 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 16 | 0 | 16 |
| XENP010290 | IgG-Pi-iso3-137G/138G/192S/193L | 94 | 任何轻链 | 198 | 6.31 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 15 | 0 | 15 |

图 37C

| XenP# | 名称 (HC) | SEQ ID NO (HC) | 名称 (LC) | SEQ ID NO (LC) | 计算的 pI | # KR | Δ KR (对比 WT) | # DE | Δ DE (对比 WT) | 电荷状态 | 对比 hIgG1 # HC 突变数 | 对比 hIgG1 # LC 突变数 | 突变的总数 # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XENP010324 | IgG-pI-iso3 | 22 | Ck-iso(3) | 148 | 5.92 | 106 | -16 | 124 | 8 | -18 | 19 | 3 | 22 |
| XENP010325 | IgG-pI-iso3 | 22 | Ck-iso(4) | 149 | 5.83 | 104 | -18 | 124 | 8 | -20 | 19 | 4 | 23 |
| XENP010326 | IgG-pI-iso3 | 22 | Ck-iso(5) | 150 | 5.75 | 104 | -18 | 126 | 10 | -22 | 19 | 5 | 24 |
| XENP010327 | IgG-pI-iso3 | 22 | Ck-iso(6) | 151 | 5.68 | 104 | -16 | 128 | 12 | -24 | 19 | 6 | 25 |
| | H0L0_IgG2_CH1_I | | | | | | -2 | | 4 | 0 | 16 | 0 | 16 |
| XENP010425 | gG1_CH2_CH3 | 95 | 任何轻链 | 199 | 7.30 | 120 | | 120 | | | | | |
| | IgG-pI-iso3-仅电荷 | 24 | Ck-WT | 152 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 9 | 0 | 9 |
| XENP010426 | IgG-pI-iso2-仅电荷 | 21 | Ck-WT | 152 | 6.27 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010427 | H0L0_IgG2_CH1_I gG1_铰链_CH2_C | | | | | | 0 | | 4 | 2 | 9 | 0 | 9 |
| XENP010428 | H3 | 161 | 任何轻链 | 200 | 7.67 | 122 | | 120 | | | | | |
| | IgG-pI-iso3-SL-4334 | 98 | Ck-WT | 152 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 18 | 0 | 18 |
| XENP010466 | IgG-pI-iso2-SL-428L/4334S | 97 | Ck-WT | 152 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 6 | -12 | 19 | 0 | 19 |
| XENP010467 | H0L0_pI_iso3_S13 8G/N1925/F193L_ | | | | | | -12 | | 6 | -12 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010468 | N4334S | 162 | 任何轻链 | 201 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 4 | -10 | 16 | 0 | 16 |
| | H0L0_pI_iso2_E13 7G/S136G/N1925/ | | | | | | | | | | | | |
| XENP010469 | F193L_N434S | 163 | 任何轻链 | 202 | 6.31 | 110 | | 120 | | | | | |
| XENP010470 | IgG-pI-iso2-SL | 23 | Ck-WT | 152 | 6.37 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 26 | 0 | 26 |
| XENP010471 | IgG-pI-iso2-SL-4334S | 98 | Ck-WT | 152 | 6.37 | 110 | -12 | 120 | 4 | -10 | 27 | 0 | 27 |

图 37D

| XenP# | 名称(HC) | SEQ ID NO (HC) | 名称(LC) | SEQ ID NO (LC) | 计算的pI | # KR | Δ KR (对比WT) | # DE | ΔDE (对比WT) | 电荷状态 | 对比IgG1 # HC 突变数 | 对比IgG1 # LC 突变数 | 突变的总数 # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XENP010471 | IgG-pI-iso3-仅电荷-434S | 191 | Ck-WT | 152 | 6.20 | 110 | -12 | 122 | 4 | -10 | 13 | 0 | 19 |
| XENP010472 | IgG-pI-iso2-仅电荷-434S | 192 | Ck-WT | 152 | 6.27 | 110 | -2 | 120 | 4 | 0 | 17 | 0 | 17 |
| XENP010474 | H010_IgG2_CH1_1 gG1_CH2_CH3_N4 34S | 164 | 任何轻链 | 203 | 7.30 | 120 | 0 | 120 | 4 | 2 | 10 | 0 | 10 |
| XENP010475 | H010_IgG2_CH1_1 gG1_铰链_CH2_C H3_N434S | 165 | 任何轻链 | 204 | 7.67 | 122 | | 120 | 20 | -36 | 8 | 4 | 12 |
| XENP010476 | IgG1_pI(7)-434S | 25 | Ck-pI(4) | 135 | 5.31 | 100 | -22 | 136 | 18 | -34 | 18 | 4 | 22 |
| XENP010477 | IgG1/2_pI(7)-434S | 166 | Ck-pI(4) | 135 | 5.36 | 100 | -22 | 134 | 4 | -10 | 23 | 0 | 23 |
| XENP010478 | H010_pI_iso1/2_仅电荷 | 167 | 任何轻链 | 205 | 6.27 | 110 | -12 | 120 | 8 | -18 | 17 | 3 | 20 |
| XENP010511 | IgG-pI-iso3-SL | 23 | Ck-iso(3) | 148 | 5.92 | 106 | -16 | 124 | 8 | -20 | 17 | 4 | 21 |
| XENP010512 | IgG-pI-iso3-SL | 23 | Ck-iso(4) | 149 | 5.83 | 104 | -18 | 124 | 6 | -22 | 17 | 5 | 22 |
| XENP010513 | IgG-pI-iso3-SL | 23 | Ck-iso(5) | 150 | 5.75 | 104 | -18 | 126 | 10 | -18 | 16 | 3 | 21 |
| XENP010517 | IgG-pI-iso3-SL-434S | 98 | Ck-iso(3) | 148 | 5.92 | 106 | -16 | 124 | 8 | -20 | 16 | 4 | 22 |
| XENP010518 | IgG-pI-iso3-SL-434S | 98 | Ck-iso(4) | 149 | 5.83 | 104 | -18 | 124 | 6 | -22 | 16 | 5 | 23 |
| XENP010519 | IgG-pI-iso3-SL-434S | 98 | Ck-iso(5) | 150 | 5.75 | 104 | -18 | 126 | 10 | -18 | 16 | 3 | 21 |

图 37E

| XenP# | 名称(HC) | SEQ ID NO (HC) | 名称(LC) | SEQ ID NO (LC) | 计算的pI | # KR | Δ KR (对比WT) | # DE | Δ DE (对比WT) | 电荷状态 | 对比IgG1 # HC 突变数 | 对比IgG1 # LC 突变数 | 突变的总数 # |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XENP10520 | IgG-pI-iso3-SL-4281/4345 | 97 | Ck-iso(3) | 148 | 5.92 | 106 | -16 | 124 | 8 | -18 | 19 | 3 | 22 |
| XENP10521 | IgG-pI-iso3-SL-4281/4345 | 97 | Ck-iso(4) | 149 | 5.83 | 104 | -18 | 124 | 8 | -20 | 19 | 4 | 23 |
| XENP10522 | IgG-pI-iso3-SL-4281/4345 | 97 | Ck-iso(5) | 150 | 5.75 | 104 | -18 | 126 | 10 | -22 | 19 | 5 | 24 |
| XENP10523 | IgG-pI-iso3-SL-4345 | 98 | Ck-pI(4) | 149 | 5.54 | 102 | -20 | 130 | 14 | -28 | 18 | 4 | 22 |
| XENP10525 | IgG-pI-iso3-4345 | 99 | Ck-iso(5) | 150 | 5.75 | 104 | -18 | 126 | 10 | -22 | 20 | 5 | 25 |
| XENP10526 | IgG-pI-iso2-SL-4345 | 66 | Ck-iso(5) | 150 | 5.78 | 104 | -16 | 124 | 8 | -20 | 27 | 5 | 32 |

图 37F